

**PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2018/2019**

A envoyer à Mr Pr Taboureau
olivier.taboureau@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: Jean Marie Dupret

Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et Numéro d'affiliation de l'unité : BFA - CNRS 8251

Adresse précise du Laboratoire : Université Paris Diderot - Paris 7
Unité de Biologie Fonctionnelle et Adaptative (BFA) CNRS UMR 8251
Bâtiment Buffon - Case courrier 7081

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Pierre Tuffery
E-mail : Pierre.Tuffery@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du stage : Gautier Moroy et Vincent Leroux

Numéro de Téléphone: 07.57.27.83.85

Numéro de Télécopie:
E-mail : gautier.moroy@univ-paris-diderot.fr

Titre du stage : Criblage virtuel sur le domaine de régulation de la cystathionine β -synthase

Description du sujet (quelques lignes):

La cystathionine β -synthase (CBS) est une enzyme-clé dans le cycle métabolique de la Cystéine, mais est également critique au niveau de la production de H₂S, un gasotransmetteur devenant extrêmement toxique à des concentrations supérieures aux niveaux physiologiques. La CBS étant localisée sur le chromosome 21, un inhibiteur de cette enzyme capable de pénétrer la barrière cérébro-encéphalique pourrait – entre autres effets thérapeutiques aux potentialités encore floues – alléger certains symptômes de la trisomie 21.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de molécule spécifique et non-toxique connue pouvant cibler efficacement le site catalytique de CBS. Toutefois, l'architecture de CBS est complexe : chez l'humain, il s'agit d'un quadrimère où chaque monomère est constitué de trois sous-domaines aux fonctions distinctes. Parmi ceux-ci, le domaine de régulation est responsable de l'assemblage en quadrimère et peut, en l'absence d'un cofacteur, provoquer une auto-inhibition (probablement par gêne stérique) dont les détails au niveau moléculaire sont encore flous. Des inhibiteurs allostériques stabilisant cet état auto-inhibé restent peut-être à découvrir. De fait, l'inhibiteur *drug-like* le plus efficace de CBS (une molécule de la classe des benzodiazépines) agit au niveau du domaine de régulation (mais on ne sait pas comment).

Le stagiaire aura pour tâche de collecter des modèles du domaine de régulation (seul ou en complexe avec lui-même, avec/sans le cofacteur...) appropriés pour procéder ensuite à un criblage aveugle. Il s'agira d'abord d'identifier des récepteurs possibles, en tenant compte des modèles existants et de la bibliographie mise à disposition. Ensuite, il faudra concevoir des protocoles de simulation, qui seront testés avec une série de molécules issue d'un brevet et associée à des données expérimentales fiables. En cas de validation positive, un criblage virtuel sur une base commerciale sera effectué, en vue de l'achat et du test expérimental d'un petit nombre de molécules, les moyens financiers en milieu académique étant limités.