

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2013 – 2014
A envoyer à Mme Pr Camproux :
anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: Dr.Bruno Villoutreix

Affiliation administrative (CNRS, INSERM,...) et Numéro d'affiliation de l'unité : Inserm UMR-S 973

Adresse précise du Laboratoire :
Molécules Thérapeutiques in silico (MTi)
Université Paris Diderot - Inserm U973
Bâtiment Lamarck A, 4^e, 5^e étage
35 rue Helene Brion
75205 PARIS CEDEX 13

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Maria Miteva
E-mail : maria.miteva@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du stage : Maria Miteva

Téléphone : +331 57 27 83 92 Fax : +331 57 27 83 72
E-mail : maria.miteva@univ-paris-diderot.fr

HDR : oui

Ecole doctorale de rattachement : **ED MTCE**

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : **polymorphisme des cytochromes P450, criblage virtuel**

Titre du stage :

Etude in silico sur l'impact du polymorphisme des cytochromes P450 sur la reconnaissance des ligands et l'efficacité des médicaments

Ce sujet constitue-t-il un premier pas vers un travail de thèse : Oui

Description du sujet (quelques lignes):

Les cytochromes P450 (CYPs) sont des enzymes du métabolisme connues pour jouer un rôle majeur dans la biotransformation d'un vaste ensemble de composés endogènes et de xénobiotiques, incluant les polluants atmosphériques ou encore les médicaments, en métabolites [1]. Nous nous intéressons des familles de CYPs [2, 3] qui présentent un polymorphisme important : plus de 90 variants alléliques ont été mis en évidence induisant ainsi plusieurs phénotypes différents dont les métaboliseurs lents ou ultrarapides rendant certains médicaments respectivement inactifs ou hautement toxiques pour l'organisme [3]. Le but de ce stage est d'étudier les relations structure-fonction des mutations au sein des familles de CYPs d'intérêt. Pour cela, une étude comparant le type sauvage et des mutants liés au polymorphisme sera effectuée. Ce stage s'appuiera sur un protocole développé précédemment au laboratoire visant à prédire des interactions de petites molécules chimiques, xénobiotiques ou médicaments, avec des enzymes de métabolisme [5]. Nous allons combiner différentes approches in silico, telles que simulations de dynamique moléculaire, criblage virtuel et classification de molécules chimiques par recherche de similarité, afin de développer un protocole pour prédire les effets des mutations sur les interactions de médicaments ou candidats médicaments avec CYPs.

- [1] Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H. Arch Toxicol. 2008;82(10):667-715.
[2] de Graaf C, Oostenbrink C, Keizers PH, van der Wijst T, Jongejan A, Vermeulen NP. J Med Chem. 2006;49:2417-30.
[3] Sabbagh A, Darlu P. Hum Hered. 2006;62(3):119-34.
[4] Martiny VY, Miteva MA. J Mol Biol. 2013 425(21):3978-92
[5] Martiny VY, Carbonell P, Lagorce D, Villoutreix BO, Moroy G, Miteva MA. PLoS One. 2013 8(9):e73587.