

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2014 – 2015

Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise:

Affiliation administrative (CNRS, INSERM,...) et Numéro d'affiliation de l'unité : CNRS UMR 7590, IMPMC

Adresse précise du Laboratoire : UPMC, IMPMC, Case courrier 115; 4, place Jussieu, 75252 Paris cedex 05

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Jacques Chomilier

E-mail : Jacques.Chomilier@impmc.jussieu.fr

Nom du Responsable du stage : Dirk Stratmann

Téléphone : +33-(0)1 44 27 50 79 Fax :

E-mail : dirk.stratmann@impmc.upmc.fr

HDR : non

Ecole doctorale de rattachement : ED397 (Physique et chimie des matériaux)

Spécialité du stage : Recherche ☒ Professionnel ☐

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : Bioinformatique structurale, inhibiteurs peptidiques, interactions protéine-protéine.

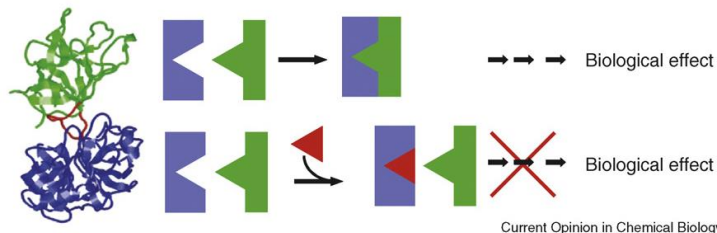
Titre du stage :

Prédiction de la stabilité conformationnelle de fragments de protéines

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

Description du sujet (quelques lignes):

L'inhibition des interactions entre protéines globulaires joue un rôle de plus en plus important dans le développement de nouveaux médicaments (« drug design ») [1]. Les peptides sont particulièrement prometteurs pour cibler un site d'interaction entre deux protéines [2], notamment quand ils proviennent d'un fragment de l'interface [3] [4] (voir figure). Nous cherchons à identifier des fragments de l'interface qui ont une conformation auto-stable, c'est-à-dire qui conservent en dehors de la protéine une conformation proche de celle qu'ils ont en tant que partie de la protéine. Une classe de fragments qui semblent prometteurs sont les "Tightened End Fragments (TEF)", lesquels sont étudiés à l'IMPMC (Jacques Chomilier et Dirk Stratmann (MCF)) depuis quelques années [5]. Les deux extrémités d'un TEF sont spatialement proches dans la protéine, ce qui laisse espérer que certains TEF, stabilisés par des interactions intra fragment, pourraient alors conserver leur conformation en dehors de la protéine. Ces TEF auto-stables pourraient être des inhibiteurs des interactions entre protéines particulièrement performants, car la perte d'entropie lors de la liaison à la protéine est plus faible que pour des peptides flexibles et aussi parce qu'ils seront moins sujets à la dégradation par les protéases, comme c'est le cas pour les peptides cycliques en général.



Le choix du TEF inhibiteur peut être optimisé en termes de stabilité conformationnelle et d'affinité de liaison [6]. La prédiction de ces deux caractéristiques par des méthodes *in silico* n'est pas évidente, mais très importante pour le drug design.

Le but de ce stage est d'appliquer et de développer des méthodes de prédiction de la stabilité conformationnelle des TEF. Il fait suite à un travail de stage de M2 sous la direction de Dirk Stratmann (IMPMC) qui a permis d'établir un protocole de simulation par dynamique moléculaire et d'analyse pour prédire la stabilité conformationnelle quantitativement. Dans un premier temps, ce protocole devra être appliqué sur un plus grand nombre de cas. Ensuite la précision de la prédiction sera améliorée en utilisant des techniques plus avancées, comme la dynamique moléculaire avec « replica-exchange (REMD) » [7]. Un deuxième volet du stage sera l'analyse de la dynamique de l'eau à la surface des TEF, afin de trouver des différences dans la dynamique de l'eau entre des TEF stables et instables. Ce deuxième volet sera effectué sous la direction de Damien Laage (UMR CNRS-ENS-UPMC 8640). Ses travaux ont pu expliquer avec un modèle théorique la dynamique de l'eau à la surface d'une protéine [8], [9]. Les trajectoires de dynamique moléculaire avec solvant explicite des TEF seront analysées avec les outils de l'équipe de Damien Laage, afin de caractériser la dynamique de l'eau à la surface des TEF.

Ce projet de stage fait partie d'un projet plus large, intitulé :

Design de peptides inhibiteurs des interactions entre protéines :

Une nouvelle approche algorithmique et thermodynamique

Ce projet plus large implique plusieurs équipes collaborateurs dans les domaines de l'algorithmique issue de la robotique, de la (thermo-)dynamique de l'eau et des maladies neurodégénératives. Ce projet a déjà été bien reçu dans deux concours de bourse de thèse, mais attend un candidat avec un très bon dossier pour décrocher une bourse, voir ici pour plus de détail :

http://www.impmc.upmc.fr/~stratmann/ED397_chomilier.pdf

Des connaissances en simulation par dynamique moléculaire, ainsi que la programmation en python ou C++ sont souhaitables.

Références

- [1] J. A. Wells et C. L. McClendon, « Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein-protein interfaces », *Nature*, vol. 450, n° 7172, p. 1001-1009, déc. 2007.
- [2] S. M. Bertin-Maghit, C. J. Capini, N. Bessis, J. Chomilier, S. Muller, A. Abbas, L. Autin, J.-L. Spadoni, J. Rappaport, A. Therwath, M.-C. Boissier, et J.-F. Zagury, « Improvement of collagen-induced arthritis by active immunization against murine IL-1beta peptides designed by molecular modelling », *Vaccine*, vol. 23, n° 33, p. 4228-4235, juill. 2005.
- [3] N. London, B. Raveh, D. Movshovitz-Attias, et O. Schueler-Furman, « Can self-inhibitory peptides be derived from the interfaces of globular protein-protein interactions? », *Proteins*, vol. 78, n° 15, p. 3140-3149, nov. 2010.
- [4] N. London, B. Raveh, et O. Schueler-Furman, « Druggable protein-protein interactions – from hot spots to hot segments », *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 17, n° 6, p. 952-959, déc. 2013.
- [5] M. Lamarine, J. P. Mornon, N. Berezovsky, et J. Chomilier, « Distribution of tightened end fragments of globular proteins statistically matches that of topohydrophobic positions: towards an efficient punctuation of protein folding? », *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*, vol. 58, n° 3, p. 492-498, mars 2001.

www.impmc.upmc.fr/software/tef/

- [6] P. Vanhee, A. M. van der Sloot, E. Verschuere, L. Serrano, F. Rousseau, et J. Schymkowitz, « Computational design of peptide ligands », *Trends Biotechnol.*, vol. 29, n° 5, p. 231-239, mai 2011.
- [7] V. A. Voelz, M. S. Shell, et K. A. Dill, « Predicting Peptide Structures in Native Proteins from Physical Simulations of Fragments », *PLoS Comput Biol*, vol. 5, n° 2, p. e1000281, févr. 2009.
- [8] D. Laage et J. T. Hynes, « A Molecular Jump Mechanism of Water Reorientation », *Science*, vol. 311, n° 5762, p. 832-835, oct. 2006.
- [9] A. C. Fogarty, E. Duboué-Dijon, F. Sterpone, J. T. Hynes, et D. Laage, « Biomolecular hydration dynamics: a jump model perspective », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 42, n° 13, p. 5672-5683, juin 2013.