

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2014 – 2015
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 : UMRS-973

Adresse précise du Laboratoire : Université Paris Diderot – Inserm UMR-S 973
Bat Lamarck A, 4^e étage, Courrier 7113. 75205 Paris Cedex 13.

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Pr. Anne-Claude Camproux et Pr. Olivier Taboureau
E-mail : anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr olivier.taboureau@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du stage : Pr. Olivier Taboureau

Téléphone : 01 57 27 82 79 Fax : 01 57 27 83 72
E-mail : olivier.taboureau@univ-paris-diderot.fr
HDR : oui

Ecole doctorale de rattachement : ED 393 – Santé publique

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : virtual screening, pharmacophore, docking

Titre du stage : Recherche et identification d'inhibiteurs de la Cystathionine- β -Synthase par des approches de criblage virtuel.

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

Description du sujet (quelques lignes):

La Cystathionine beta synthase (CBS) est une enzyme qui catalyse la transformation de la serine en homocystéine et joue un rôle majeur chez les patients porteurs de trisomie 21. Des études récentes ont montré que l'inhibition de cette enzyme permettrait la prévention et le traitement des atteintes cognitives dans la trisomie 21. Malheureusement, seulement quelques molécules pharmacologiques ciblant la CBS (dont certaines brevetées par la Fondation Jérôme Lejeune) ont été décrites. L'objectif de ce projet est donc de proposer de nouveaux inhibiteurs de la CBS à l'aide d'approches computationnelles. Ces composés seront ensuite testés in vitro et in vivo.

Matériels et méthodes utilisés lors du projet.

Cette enzyme est formée de 3 régions, le domaine catalytique comprenant un groupe hémique et localisé au niveau N-terminal de l'enzyme, un domaine de régulation au niveau C-terminal et un site d'auto-inhibition ou s'attache des activateurs allostériques comme par exemple la molécule S-adenosyl-L-méthionine (AdoMet).

La structure cristalline de l'enzyme étant résolue sur des parties tronquées de l'enzyme ainsi que des modèles sur sa structure complète, une étude de criblage virtuelle va être mise en place suivant les étapes suivantes :

1. Les composés chimiques ayant une activité connue sur la CBS et décrits dans la littérature seront répertoriés et classés en fonction de leur site d'action (heme binding site, cofactor binding site, allosteric site).

2. À partir des caractéristiques physicochimiques et structurales de ces molécules un criblage virtuel sur un ensemble de plus de 35 millions de composés sera réalisé afin de présélectionner de nouveaux composés ayant des similarités structurales avec les inhibiteurs connus de la CBS.

3. Enfin, les composés présélectionnés seront dockés sur la CBS (Soit aléatoirement, soit sur des poches ciblées de la protéine) afin de suggérer de potentiels nouveaux « hits » inhibiteurs de la CBS.

Résultats et perspectives

A travers cette étude de criblage virtuelle et de modélisation moléculaire, il est envisagé d'obtenir un ensemble de petites molécules chimiques permettant d'inhiber la CBS aussi spécifiquement possible et qui passe la barrière hémato-encéphalique. En fonction de la facilité d'accès à ces composés chimiques (achat ou synthèse chimique), un ensemble de composés les plus prometteurs seront testés in « vitro » pour confirmer leur effets inhibiteurs sur la CBS. Enfin, en fonction des résultats, des tests in vivo sur un modèle de souris surexprimant la CBS seront effectués.

Durant ce projet, nous serons en étroite collaboration avec l'UMR 8601, l'UMR 8251 ainsi que la fondation TRT2.1 qui finance ce projet.