Master « Sciences, Technologie, Santé »
Mention « Biologie-Informatique »
M2-ISDD

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2015 - 2016

Nom du Responsable du Laboratoire : Bruno Villoutreix

Unité Inserm UMR-973, Université Paris Diderot : MTi, Recherche de molécules thérapeutiques par approches in silico

Adresse précise du Laboratoire : 35 rue Hélène Brion, Bâtiment Lamarck – Aile A, Case courrier 7113, 75205 PARIS CEDEX 13

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Pr. Anne-Claude Camproux, équipe 'Computational approaches applied to pharmacological profiling » : <http://www.mti.univ-paris-diderot.fr/recherche/equipe-2#ecpp>

E-mail : anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du stage : Pr. Anne-Claude Camproux

Numéro de Téléphone : 01 57 27 82 72

E-mail : Anne.Camproux@univ-paris-diderot.fr

Spécialité du stage : Recherche * Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : Espaces des molécules chimiques
Profilage pharmacologique- Analyse de données – Interactions poche-ligand

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

Titre du stage : Analyse de l'espace chimique d'une base de données de complexes pour le développement d'une méthode de prédiction des poches susceptibles de fixer une molécule thérapeutique.

Description du sujet

Les petites molécules médicaments se fixent généralement dans des cavités à la surface de la protéine, appelées « poches protéiques ». Déterminer quel profil de poche, décrit par un ensemble de descripteurs pertinents, peut s'assembler à un profil donné de petites molécules est un point crucial dans la découverte de nouveaux médicaments et la prédiction des effets secondaires des médicaments.

Notre équipe travaille (i) d'une part à la caractérisation détaillée des structures 3D des protéines, notamment par le développement d'outils permettant d'encoder et de simplifier les structures protéiques à partir de la notion d'Alphabet Structural (SA-outils, Camproux et al, 1999) pour effectuer des comparaisons rapides des structures et la recherche de motifs fonctionnels (Regad et al, 2011a, 2011b) ; (ii) d'autre part à la caractérisation des poches protéiques afin de les analyser (Benkaidali et al, 2014, Pérot et al, 2011, 2013) et de prédire leur druggabilité (capacité à fixer des molécules médicaments) aussi bien à partir de la forme libre ou liée des protéines (Borrel et al, 2015, Abi Hussein et al, 2015). En effet, il a été souligné que la druggabilité d'une cible doit être prise en compte dès le début du processus de découverte de médicaments car malgré les progrès obtenus à la fois dans les champs expérimentaux et in silico, environ 60% des projets de découverte de médicaments échouent parce que la cible n'est pas druggable.

A partir d'une molécule d'intérêt, nous pouvons désormais mettre en place une caractérisation et une prédiction de la fenêtre des valeurs géométriques et physico-chimiques (profil) des poches leur permettant de fixer cette molécule. Cette prédiction ouvre la voie à la prédiction statistique des effets off-targets (hors cible), d'effets toxiques ou secondaires des ligands et apportera de l'information sur la pharmacologie de certains médicaments. L'objectif de ce stage est donc, à partir de certains ligands préalablement identifiés comme se liant à plusieurs partenaires protéiques dans un large jeu de complexes poches-ligands (PDB³/MOAD⁴, *stage de MIBI, 2015*) : (i) dans un premier temps, de proposer un protocole pour identifier les descripteurs et les interactions entre poches et molécules, communes et spécifiques des poches liant une molécule d'intérêt ; (ii) puis dans un deuxième temps, une méthode de prédiction du profil de poche susceptible de fixer une molécule.

La caractérisation de l'espace des ligands et des poches sera explorée à l'aide des descripteurs développés dans l'unité, de logiciel privé MOE (fingerprint et pharmacophores), leur similarité testée selon le critère de Tanimoto et de similarités de poches de la littérature (*Chartier et al, 2015*)

Les approches multivariées seront les méthodes exploratoires (ACP, classification) et des techniques d'apprentissage supervisées comme la régression logistique et/ou les méthodes de CART.

Profil recherché

Le candidat devra avoir des connaissances sur l'espace des molécules chimiques, en chimoinformatique et bioinformatique structurale et en drug design et un intérêt pour l'analyse de données et une expérience en python et R.

Camproux et al, *J. Mol. Biol.* 1999

Regad et al, in submission

Regad et al, *BMC Bioinformatics*, 2011

Regad et al, *NAR*, 2011

Benkaidali et al, *Bioinformatics*, 2014,

Pérot et al, *DDT*, 2011, *Plos one*, 2013

Borrel et al, *JCIM*, 2015

Abi Hussein et al, *NAR*, 2015

Stage de MIBI : Sali Anies, 2014/2015 : développement d'une méthode de caractérisation du profil de poches protéiques capable de fixer un ligand donné sous la direction de H. Abi Hussein

Chartier et al, JCIM, 2015