

Recherche de modulateurs d'épissage

Contexte

L'épissage des ARN pré-messager est une étape essentielle de l'expression des gènes chez les eucaryotes supérieurs. En effet la plupart des ARN transcrits primaires (pré-ARNm) contiennent des séquences intervenantes (introns) et des séquences qui se retrouvent dans le transcrit mature (exons). Pour permettre l'expression des protéines, les introns doivent être éliminés et les exons raboutés par le processus d'épissage. L'épissage met en jeu une diversité de protéines (facteurs d'épissage) et de petits ARN pour garantir la précision indispensable de ces modifications et l'expression de protéines fonctionnelles.

Les analyses des transcrits à grande échelle ont montré que des mutations de signaux d'épissage sont responsables de plus de 10% des maladies génétiques et que des mutations et des surexpressions de certains facteurs d'épissage sont associées à différents cancers. Ces découvertes récentes ont ouvert la voie à de nouvelles thérapies basées sur le contrôle de la machinerie d'épissage afin de corriger ces défauts d'expression des gènes responsables de la maladie.

Le projet proposé est issu d'un partenariat entre la société Synsight, spécialisée en drug design assisté par ordinateur et le laboratoire de biologie structurale SABNP de l'Université d'Évry qui étudie les interactions moléculaires impliquées dans le mécanisme d'épissage.

Objectif

Le projet ici est de constituer une chimiothèque de molécules commerciales de modulateurs d'épissage. Les modulateurs d'épissage sélectifs sont en effet d'un grand intérêt comme outil de recherche et développement pour l'industrie pharmaceutique et la recherche académique.

Deux aspects, programmation et bioinformatique seront menés de front, afin d'utiliser les données obtenues par l'étude bioinformatique avec le programme développé par le stagiaire.

Développement informatique

Le stagiaire développera un programme de criblage (langage à déterminer ultérieurement). Ce programme permettra d'obtenir une chimiothèque de molécules commerciales à partir de la structure expérimentale d'une protéine d'intérêt. L'algorithme de criblage est basé sur le pharmacophore et la similarité pharmacophorique. Certains éléments ont déjà été développés par la société Synsight et sont aujourd'hui fonctionnels mais beaucoup d'étapes restent à automatiser pour obtenir un programme complètement fonctionnel.

Démarche bioinformatique

La première étape consistera à sélectionner les facteurs d'épissage associés à la tumorigenèse sur la base des données de la littérature et des données hauts débits disponibles dans la banque « Gene Expression Omnibus » du NCBI. Ces données seront analysées avec des outils d'alignement spécifiques (logiciels BWA ou BOWTIE ou au choix du stagiaire).

La seconde étape visera à obtenir, à partir de la sélection issue de la première étape, les facteurs d'épissage dont la structure expérimentale est résolue expérimentalement. Les structures seront extraites de la base de données Protein Data Bank, puis inspectées visuellement et corrigées de certaines erreurs si besoin.

Ces protéines ainsi obtenues seront criblées dans le programme développé par le stagiaire, afin d'obtenir une chimiothèque de molécules commerciales.

Certaines de ces molécules, en complexe avec les facteurs d'épissage concernés, pourront ensuite faire l'objet de simulations d'amarrage moléculaire voire de simulation de dynamique moléculaire. Les logiciels utilisés dans cette étape seront Autodock et Gromacs.

Environnement

Le stagiaire sera accueilli au sein d'une équipe de deux docteurs en modélisation moléculaire de la société Synsight, dont l'activité est hébergée par le laboratoire SABNP de l'Université d'Évry. Un chercheur en biologie du laboratoire, spécialisé dans l'épissage et responsable de la partie expérimentale du projet guidera le stagiaire sur les aspects biologiques.

Plus d'infos sur la société Synsight et le laboratoire SABNP :

www.synsight.net

Contact des responsables de stage : info@synsight.net

Cyril Bauvais, Guillaume BOLLOT
SYNSIGHT SAS
86 rue de Paris
91400 Orsay, France
Tél : 01.69.47.01.76

site web labo SABNP

Laboratoire SABNP
Batiment Maupertuis
Université d'Evry
91000 Evry