



**Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: Villoutreix**

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

Adresse précise du Laboratoire : Univ. Paris Diderot, 35 rue H. Brion, case 7113, 75205 Paris cedex 13

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Pierre Tuffery  
E-mail : pierre.tuffery@univ-paris-diderot.fr

---

**Nom du Responsable du stage : Pierre Tuffery**

Téléphone : Fax :  
E-mail : pierre.tuffery@univ-paris-diderot.fr  
HDR : oui

Ecole doctorale de rattachement : MTCI

Spécialité du stage : Recherche  Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : Bioinformatique Structurale, Interactions protéines-peptides, Simulation de dynamique moléculaire

---

**Titre du stage : Affinement de complexes peptide-protéine par dynamique moléculaire (DM).**

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

---

Description du sujet (quelques lignes): Les interactions protéine-protéine (IPPs), essentielles au fonctionnement cellulaire, sont devenues dans la dernière décennie des cibles pour le développement de candidats médicaments. Une approche possible est le développement de peptides interférants (PIs), qui ciblent de façon spécifique une IPP donnée. L'identification des PIs peut se faire par des approches expérimentales de type PEP-SCAN, ou, lorsque la structure du complexe ciblé est connue, par des approches *in silico*. La caractérisation fine de l'interaction peptide protéine est ensuite requise pour l'optimisation rationnelle des peptides candidats. Elle est aussi requise pour pouvoir aborder les notions de spécificité des interactions et d'affinité.

Nous avons, depuis plus de 10 ans, développé une approche de modélisation *de novo* gros grain pour la prédiction de la structure des peptides, isolés, ou en interaction avec leur cible<sup>1,2</sup>. Cette approche permet de générer des poses de peptide en interaction avec une protéine. Les meilleurs complexes prédits peuvent atteindre une précision inférieure à 2 Å, et plus généralement autour de 5 Å. Cependant l'identification des

meilleures solutions ou « hits » reste perfectible et il est souhaitable de pouvoir, dans une seconde étape, valider et affiner les meilleurs complexes générés.

L'objectif du stage sera l'évaluation d'une approche de simulation de DM à l'échelle de la microseconde pour la validation et l'affinage des structures de complexe peptide-protéine. Différents protocoles seront testés sur des exemples extraits du jeu de données peptidb<sup>3</sup>, un jeu d'une centaine d'exemple d'interaction pour lesquels la structure du complexe est connue, et la conformation de la protéine isolée également.

Les meilleurs protocoles identifiés pourront ensuite être appliqués à des peptides candidats ciblant les interactions PP2A/Caspase 9 ; PP2A/SET, ciblées dans un contexte de cancers hématologiques, en collaboration avec des équipes d'expérimentateurs.

Le stage sera co-encadré par S. Murail, MCU Paris Diderot, expert en dynamique moléculaire.

## Références

1. Shen, Y., Maupetit, J., Derreumaux, P. & Tufféry, P. Improved PEP-FOLD Approach for Peptide and Miniprotein Structure Prediction. *J. Chem. Theory Comput.* **10**, 4745–4758 (2014).
2. Saladin, A. *et al.* PEP-SiteFinder: a tool for the blind identification of peptide binding sites on protein surfaces. *Nucleic Acids Res.* **42**, W221-226 (2014).
3. London, N., Movshovitz-Attias, D. & Schueler-Furman, O. The structural basis of peptide-protein binding strategies. *Struct. Lond. Engl.* **1993** 18, 188–199 (2010).

---

Retour par e-mail : [anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr](mailto:anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr)