

**PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2017/2018**

A envoyer à Mme Pr Camproux
anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr



Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: Sandrine SAGAN

Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et Numéro d'affiliation de l'unité : Laboratoire des Biomolécules (LBM), UMR 7203 UPMC-ENS-CNRS

Adresse précise du Laboratoire : Université Pierre et Marie Curie, Tour 33-23, Boite 182, 4 place Jussieu, 75252 PARIS Cedex 05

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Olivier LEQUIN
E-mail : olivier.lequin@upmc.fr

Nom du Responsable du stage : Patrick FUCHS

Téléphone : +33 1 44 27 31 13 Fax : +33 1 44 27 62 50
E-mail : patrik.fuchs@univ-paris-diderot.fr
HDR : oui

Ecole doctorale de rattachement : Chimie Physique et Chimie Analytique de Paris-Centre, ED 388
(<http://www.ed388.upmc.fr/fr/index.html>)

Spécialité du stage : Recherche ☒ Professionnel ☐

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : LTX-315, peptide anticancéreux, interaction peptide/lipides, dynamique moléculaire

Titre du stage : Interaction du peptide anticancéreux LTX-315 avec la membrane mitochondriale externe.

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

Description du sujet (quelques lignes):

Le peptide LTX-315 [1] est un peptide oncolytique très prometteur pour l'immunothérapie anti-cancer. Développé par la société LytixBiopharma (Tromsø, Norvège), il est actuellement en phase II d'essais cliniques (<http://www.lytixbiopharma.com/cancer/ltx315/>). Son effet oncolytique sur les cellules cancéreuses passe par la perméabilisation de la membrane externe mitochondriale (MEM) menant à l'apoptose de ces cellules. Dans ce stage nous proposons de faire des études préliminaires sur ce système en utilisant la dynamique moléculaire. Le stage se décomposera en deux phases. (i) Dans un premier l'étudiant simulera des membranes de lipides pures en se rapprochant de la composition lipidique de la membrane externe de la mitochondrie, afin de comparer les propriétés de surface par rapport à des membranes modèles de composition plus simple. Nous avons pour cela développé un outil nommé PackMem que nous avons déjà appliqué à d'autres systèmes [2,3]. (ii) Dans un deuxième temps, l'étudiant

simulera les interactions entre le peptide et la membrane étudiée en (i), en suivant une stratégie similaires à des travaux antérieurs [4]. La stabilité mais aussi l'insertion / repliement seront étudiées finement en utilisant des techniques d'échantillonnage augmentées (échange de répliques) utilisant les facilités nationales. L'étudiant utilisera principalement la dynamique moléculaire et sera amené à développer des outils originaux d'analyse, ou contribuer à l'amélioration d'outils existants. Possiblement, l'étudiant réalisera des expériences de dichroïsme circulaire sur l'interaction peptide/lipides afin de valider les simulations.

[1] Haug BE, Camilio KA, Eliassen LT, Stensen W, Svendsen JS, Berg K, Mortensen B, Serin G, Mirjolet JF, Bichat F, Rekdal Ø (2016). Discovery of a 9-mer Cationic Peptide (LTX-315) as a Potential First in Class Oncolytic Peptide. *Journal of Medicinal Chemistry*, **59**, 2918-2927.

[2] Vamparys L., Gautier R., Vanni S., Bennett W.F.D., Tieleman D.P., Antonny B., Etchebest C., and Fuchs P.F.J. (2013) Conical lipids in flat bilayers induce packing defects similar to that induced by positive curvature. *Biophysical Journal*, **104**, 585-593.

[3] Bacle A., Gautier R., Jackson C.L., Fuchs P.F.J. and S. Vanni (2017) Interdigitation between core triglycerides and surface phospholipids modulates the surface properties of lipid droplets. *Biophysical Journal*, **112**, 1417-1430.

[4] Vanni S., Vamparys L., Gautier R., Drin G., Etchebest C., Fuchs P.F.J. and Antonny B. (2013) Amphipathic Lipid Packing Sensor Motifs: Probing Bilayer Defects with Hydrophobic Residues. *Biophysical Journal*, **104**, 575-584.

Retour par e-mail : anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr