

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2018/2019

A envoyer à Mme Pr Camproux

anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr



Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise:

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

CNRS UMR 7590, IMPMC

Adresse précise du Laboratoire :

Sorbonne Université, IMPMC, Case courrier 115; 4, place Jussieu, 75252 Paris cedex 05

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Isabelle Callebaut

E-mail : isabelle.callebaut@upmc.fr

Nom du Responsable du stage : Dirk Stratmann

Téléphone : +33-(0)1 44 27 50 79

E-mail : dirk.stratmann@upmc.fr

HDR : non

Ecole doctorale de rattachement :

Spécialité du stage : Recherche ☒ Professionnel ☐

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet :

Bioinformatique structurale, inhibiteurs peptidiques, interactions protéine-protéine, protein design.

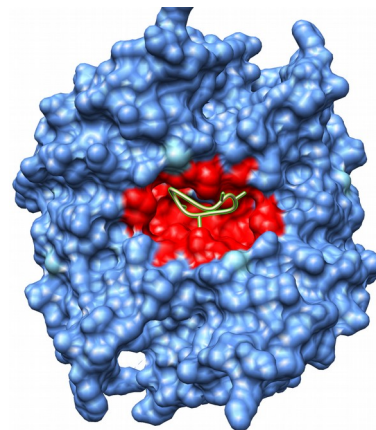
Titre du stage :

Design de peptides cycliques pour cibler des poches de complexes protéiques

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

Description du sujet (quelques lignes):

Dans le domaine du drug design on observe l'émergence d'une nouvelle classe de médicaments : les peptides cycliques. Par exemple, l'équipe de David Baker, qui est le leader mondial dans le domaine du protein design, a concentré récemment ses recherches sur le design de peptides cycliques hyperstables [1] afin de trouver des nouveaux inhibiteurs de cibles thérapeutiques importantes [2], mais aussi pour étudier le repliement de ces mini-protéines [3]. Les logiciels de l'équipe de David Baker sont distribués sur la plateforme de protein design « Rosetta » (www.rosettacommons.org).



Dans notre équipe nous cherchons actuellement à cibler des poches de complexes de protéines avec des peptides cycliques par une approche de design *de novo*, c'est-à-dire que la séquence et la structure des peptides devront être conçus sans connaissance préalable. Ce design cherchera à optimiser l'affinité de liaison des peptides en les adaptant à la poche ciblée et en leur conférant une bonne stabilité conformationnelle, ce qui réduira la perte d'entropie conformationnelle lors de la liaison et augmentera l'affinité de liaison. Pour cartographier le paysage énergétique des différents peptides, l'étudiant pourra utiliser la suite Rosetta de David Baker, ainsi que les outils développés dans notre équipe, tels qu'EGSCyP, qui repose sur des algorithmes issus du domaine de la robotique [4]. Pour évaluer la stabilité des peptides seuls, des simulations de dynamique moléculaire avec échanges de répliques (REMD) seront effectuées [4]. L'analyse de l'interaction des peptides avec la protéine cible sera réalisée avec un logiciel de docking, comme HADDOCK [5]. Le but du stage est alors de fournir, après un criblage à large échelle, environ une dizaine de peptides optimisés pour la cible. Leurs affinités de liaison seront ensuite prédites en utilisant la métadynamique [6]. Ces calculs plus lourds seront effectués par Jaysen Sawmynaden, doctorant en deuxième année de thèse à l'IMPMC, en collaboration avec Fabio Pietrucci (IMPMC).

Des connaissances en simulation par dynamique moléculaire, ainsi que la programmation en python ou C++ sont souhaitables.

Références

- [1] G. Bhardwaj et al., "Accurate de novo design of hyperstable constrained peptides," *Nature*, Sep. 2016.
 - [2] A. Chevalier et al., « Massively parallel de novo protein design for targeted therapeutics », *Nature*, Oct. 2017.
 - [3] G.J. Rocklin et al., « Global analysis of protein folding using massively parallel design, synthesis, and testing », *Science*, July 2017
 - [4] Jusot, M., Stratmann, D., Vaisset, M., Chomilier, J., and Cortés, J. (2018). Exhaustive exploration of the conformational landscape of small cyclic peptides using a robotics approach. *J. Chem. Inf. Model.* <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00375>
 - [5] Stratmann, D., Boelens, R., and Bonvin, A.M.J.J. (2011). Quantitative use of chemical shifts for the modeling of protein complexes. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 79, 2662–2670.
 - [6] F. Pietrucci, F. Marinelli, P. Carloni, and A. Laio, Substrate Binding Mechanism of HIV-1 Protease from Explicit-Solvent Atomistic Simulations, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, no. 33, pp. 11811–11818, Aug. 2009.
-