

**MASTER « In Silico Drug Design »
2ème année**

**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: Bruno Villoutreix

Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et Numéro d'affiliation de l'unité : INSERM UMR-S 973

Adresse précise du Laboratoire : Université Paris Diderot – Inserm UMR-S 973
Bât Lamarck A, 4^e et 5^e étage
35 Rue Hélène Brion, 75205 PARIS CEDEX 13

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Anne-Claude Camproux et Olivier Taboureau
E-mail : anne.camproux@univ-paris-diderot.fr, olivier.taboureau@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du stage : Delphine Flatters, Anne-Claude Camproux

Téléphone : 01 57 27 83 93 Fax : 01 57 27 83 77
E-mail : delphine.flatters@univ-paris-diderot.fr, anne.camproux@univ-paris-diderot.fr

HDR : oui (A.-C. Camproux)

Ecole doctorale de rattachement : ED 393 - Santé publique : épidémiologie et sciences de l'information biomédicale

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

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

flexibilité et poches protéiques, analyses de données, dynamiques moléculaires, cibles thérapeutiques

Titre du stage : Analyse statistique des poches protéiques et des effets de mutation sur la druggabilité d'une cible étudiée en dynamique moléculaire.

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

Description du sujet (quelques lignes):

Au cours des étapes préliminaires d'un projet de découverte de médicaments, le manque d'information sur la capacité d'une cible thérapeutique à se lier à une molécule médicament (« druggabilité ») est une des principales causes d'échecs. Dans ce contexte, l'élaboration de méthodes computationnelles précises de prédiction de la druggabilité est un enjeu majeur pour hiérarchiser la sélection des cibles et concevoir de nouveaux médicaments. L'interaction d'un ligand avec une protéine cible dépend de l'apparition de cavités à la surface de cette protéine qui répondent à des propriétés géométriques et physico-chimiques particulières, permettant ainsi des interactions spécifiques. La caractérisation fine des cavités, poches protéiques, capables d'accueillir de petites molécules médicamenteuses (dites *drug-like*) a été réalisée à partir d'un ensemble de complexes (protéine-ligand) issus de la *Protein Data Bank* (PDB)

et nous a permis de développer une méthode de prédiction du caractère « druggable » des poches protéiques [1]. Cette méthode, mise à la disposition de la communauté scientifique sous forme d'un web-serveur : PockDrug [2,3], permet d'estimer l'ensemble des poches putatives présentes à la surface de la protéine, de les caractériser en termes de propriétés physico-chimiques et de leur associer un score de druggabilité. Une récente revue souligne l'importance des approches de dynamique moléculaire pour mettre en évidence des poches transitoires ainsi que de nouveaux sites de liaison putatifs et explorer de nouvelles cibles druggables [4].

L'objectif de ce projet est de combiner les approches de dynamiques moléculaires à des méthodes d'apprentissage afin de caractériser la druggabilité d'une cible en prenant en compte sa flexibilité et d'étudier l'effet de certaines mutations sur cette druggabilité. Un protocole d'analyse statistique de l'ensemble des poches protéiques détectées par Pockdrug Serveur à partir de l'ensemble de conformations d'une protéine généré par dynamique moléculaire, sera développé afin de caractériser sa druggabilité et les propriétés de ses poches druggables. Des méthodes de comparaisons et de classifications seront effectuées sur les ensembles de poches de la cible obtenues à partir des simulations de dynamique de la cible, sous forme mutée ou sauvage, afin d'étudier l'effet des mutations sur la druggabilité. Cette étude pourra être appliquée à deux systèmes biologiques d'intérêts étudiés dans notre équipe, la protéine p53 et la protéine non structurale 1 (NS1) du virus de la grippe. Pour p53, nous avons observé que des changements de structure dus à des mutations ou à une flexibilité intrinsèque de la protéine sauvage sont à l'origine de déformations subtiles du squelette, faisant apparaître ou disparaître une cavité (poche transitoire) [5]. Le projet proposé s'inscrit dans la continuité d'un stage de M1 ISDD [6] et a pour objectif de combiner la méthode de prédiction de druggabilité, à des données structurales permettant d'intégrer la flexibilité et les mutations d'intérêts d'une protéine cible afin d'identifier de nouvelles cibles druggables et à terme, de caractériser leurs ligands partenaires potentiels.

Références :

1. Borrel A, Regad L, Xhaard H, Petitjean M, Camproux AC, PockDrug: A Model for predicting pocket druggability that overcomes pocket estimation uncertainties. *J Chem Inf Model*. 2015, 55(4):882-95.
2. Hussein HA, Borrel A, Geneix C, Petitjean M, Regad L, Camproux AC, PockDrug-Server : a new web server for predicting pocket druggability on holo and apo proteins. *Nucleic Acids Res*. 2015, 43(W1):W436-42.
3. PockDrug serveur : <http://pockdrug.rpbs.univ-paris-diderot.fr>
4. Vajda S, Beglov D, Wakefield AE, Egbert M, Whitty A, Cryptic binding sites on proteins: definition, detection, and druggability *Curr Opin Chem Biol*. 2018, 44:1-8.
5. Abi Hussein H, Geneix C, Petitjean M, Borrel A, Flatters D, Camproux AC, Global vision of druggability issues, applications and perspectives *Drug Discov Today*. 2017, 22(2):404-415.
6. Bigot C, Évolution des propriétés “druggable” des poches à la surface d'une protéine cible. Stage de M1 in *Silico Drug Design*, Avril-Juin 2018.

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