

Master « Sciences, Technologie, Santé »
Mention « Biologie-Informatique »
M2-ISDD

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2015 - 2016

Nom du Responsable du Laboratoire : Bruno Villoutreix

Unité Inserm UMR-973, Université Paris Diderot : MTi, Recherche de molécules thérapeutiques par approches in silico

Adresse précise du Laboratoire : 35 rue Hélène Brion, Bâtiment Lamarck – Aile A, Case courrier 7113, 75205 PARIS CEDEX 13

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Pr. Anne-Claude Camproux, équipe 'Computational approaches applied to pharmacological profiling » : <http://www.mti.univ-paris-diderot.fr/recherche/equipe-2#ecpp>

E-mail : anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr

Nom des Responsables du stage : Pr. Anne-Claude Camproux

Numéro de Téléphone : 01 57 27 82 72,

E-mail : Anne.Camproux@univ-paris-diderot.fr

Spécialité du stage : Recherche *

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : Analyse de données – Prédiction des interactions poche-ligand – Pharmacophore - Profilage pharmacologique-

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

Titre du stage : Développement d'une méthode de prédiction des poches susceptibles de fixer une molécule thérapeutique par des approches de pharmacophores.

Description du sujet

Les petites molécules médicaments se fixent généralement dans des cavités à la surface de la protéine, appelées « poches protéiques ». Déterminer quel profil de poche, en termes de descripteurs pertinents, peut s'assembler à un profil donné de petites molécules est un point crucial dans la découverte de nouveaux médicaments et la prédiction des effets secondaires ou off target des médicaments.

Notre équipe travaille (i) d'une part à la caractérisation détaillée des structures 3D des protéines, notamment par le développement d'outils permettant d'encoder et de simplifier les structures protéiques à partir de la notion d'Alphabet Structural (SA-outils, [1]) pour effectuer des comparaisons rapides des structures et analyser leur flexibilité [2,3]; (ii) d'autre part à la caractérisation des poches protéiques, l'analyse de leurs interactions avec les ligands [4,5], la prédiction de leur druggabilité (capacité à fixer des molécules médicaments) aussi bien à partir de la forme libre ou liée des protéines [6, 7, 8]. En effet, il a été souligné qu'environ 60% des projets de découverte de médicaments échouent parce que la cible n'est pas druggable et une récente revue souligne l'importance d'explorer de nouvelles cibles druggables [9].

Grâce à la quantité et la qualité croissante des complexes ligand/protéine disponibles sur la PDB et les bases de données dérivées, nous pouvons désormais mettre en place une caractérisation des profils d'interaction pour les petites molécules fréquemment co-cristallisées : l'étude des partenaires protéiques structurellement différents d'une petite molécule permet de caractériser un ou plusieurs profils d'interaction et de construire des modèles de prédictions d'autres cibles potentielles.

Cette prédiction ouvre la voie à la prédiction statistique des effets off-targets (hors cible), d'effets toxiques ou secondaires des ligands et apportera de l'information sur la pharmacologie de certains médicaments.

Suite à un stage de M2 [10] qui a permis de valider un large jeu de complexes poches-ligands (PDB/MOAD), et d'identifier des ligands comme « promiscuous », c.a.d. se liant à plusieurs partenaires protéiques, les objectifs du stage seront : (i) dans un premier temps, de proposer un protocole pour identifier les propriétés pharmacophoriques communes et spécifiques des poches liant une molécule d'intérêt ; (ii) puis dans un deuxième temps, une méthode de prédiction du profil de poche susceptible de fixer une molécule. La caractérisation de l'espace des ligands et des poches sera explorée à l'aide de fingerprint et pharmacophores (MOE, FuzCav...), et des méthodes d'évaluations de la distance inter-site de liaison seront à définir et évaluer [11]. Des approches multivariées (ACP, classification) et des techniques d'apprentissage supervisées comme la régression logistique et les méthodes de CART ou le deep learning seront utilisées pour explorer l'espace des poches et orienter vers une fonction de calcul de distance rationnelle.

Profil recherché

Le candidat devra avoir un intérêt fort pour l'analyse de données et une expérience en python et R, des connaissances sur l'espace des molécules chimiques, en chimoinformatique, bioinformatique structurale et drug design.

Bibliographie

1. Camproux AC, Tuffery P, Chevrolat JP, Boisvieux JF, Hazout S, *J. Mol. Biol.* 1999
2. Regad L, Chéron JB, Triki D, Senac C, Flatters D, Camproux AC, *Plos one*, 2017
3. Alam I; Flatters D, Caumes G, Regad L, Delos V, Nuel G, Camproux AC, *Plos one*, 2018
4. Cerisier N., Regad L, Triki D, Petitjean M, Flatters D, Camproux AC, *Mol. Inf.*, 2017
5. Cerisier N, Regad L, Triki D, Camproux AC, Petitjean M, *J. Comp. Biol.*, 2017
6. Borrel A Regad L, Xhaard H, Petitjean M, Camproux AC, *J Chem Inf Model.* 2015,
7. Abi Hussein HA Borrel A, Geneix C, Petitjean M, Regad L, Camproux AC, *Nucleic Acids Res.* 2015,
8. Abi Hussein HA, Geneix C, Petitjean M, Borrel A, Flatters D, Camproux AC, *Drug Discov Today.* 2017
9. Manon Réau : Stage de M2ISDD, 2015/2016, Analyse de l'espace chimique d'une base de données de complexes pour le développement d'une méthode de prédiction des poches susceptibles de fixer une molécule thérapeutique.
10. Vajda S, Beglov D, Wakefield AE, Egbert M, Whitty A, *Curr Opin Chem Biol.* 2018, 44:1
11. Chartier M, Najmanovich R, *JCIM*, 2015