

Mention M2 -BI
In Silico Drug Design

SUJET DE STAGE
Année Universitaire 2020/2021

Nom du Responsable du Laboratoire :

Laboratoire : BFA CNRS UMR 8251 Inserm ERL U1133, Université de Paris.

Adresse précise du Laboratoire : Université de Paris, Bâtiment Lâmarck A, Case courrier 7113, 35 rue Hélène Brion, 75205, Paris Cedex 13

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) et nom de l'équipe : Equipe Modélisation Computationnelle des Interactions Protéine-Ligand (responsable P. Tufféry), Groupe "Profilage pharmacologique par approches computationnelles" (responsables A.-C. Camproux & O. Taboureau)

Nom des Responsables du stage : Mme Anne-Claude Camproux, Mme Delphine Flatters

Numéro de Téléphone : 0157278393

E-mail : delphine.flatters@u-paris.fr

Spécialité du stage : Recherche X Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : L'étude de l'interaction entre une protéine identifiée comme étant une cible thérapeutique intéressante, NS1 et l'ARN. Le but serait d'étudier cette association à travers différentes démarches de bioinformatique à l'aide de divers outils afin de bloquer cette interaction.

Interaction entre protéine, ARN et petites molécules, virus de la grippe, flexibilité, docking.

Ce sujet constitue-t-il un premier pas vers un travail de thèse : oui/non ? Éventuellement

Title: Étude de l'interaction entre la protéine du virus de la grippe NS1 et l'ARN

Project Summary :

Le projet de recherche se présente en trois parties ayant pour objectif une meilleure compréhension des propriétés d'interaction entre la protéine NS1 du virus de la grippe et l'ARN afin d'inhiber cette interaction :

1/ L'étude de la protéine NS1 et de son interaction avec de petits ligands de type « médicaments »

La protéine NS1 est un dimère contenant le domaine de liaison à l'ARN (*RNA-Binding Domain* ou RBD) avec les 2 sous unités imbriquées et un domaine effecteur (*Effector Domain* ou ED) qui permet l'interaction avec différentes protéines.

Il a été montré que la flexibilité de la protéine NS1 et sa capacité à former des cavités ou des poches, en particulier au niveau de l'interface de liaison de l'ARN, étaient des éléments clés à prendre en compte pour

Master « Sciences, Technologie, Santé »

mieux cibler cette région avec de petits ligands. Afin d'étudier la zone d'interaction et ses propriétés un programme de prédiction de la drugabilité des poches, PockDrug, a été utilisé pour décrire la poche de NS1 située à l'interface avec l'ARN. Des dynamiques moléculaires sur la protéine NS1 ont été réalisées au cours du temps, pour suivre l'évolution de cette poche. Sur ces précédentes dynamiques la poche a été observée comme étant majoritairement druggable passant de propriétés druggable à moins druggable. Ces premières analyses ont été effectuées sur la protéine NS1 issue de la souche H6N6. Une prochaine étape serait d'effectuer de nouvelles simulations sur d'autres structures de la NS1 (*full length* ou en prenant en compte que le domaine de liaison à l'ARN, selon les structures cristallographiques disponibles) et en sélectionnant des protéines NS1 issues de différentes souches virales.

À l'aide de criblage virtuel de petites molécules, l'objectif serait de mettre en évidence certaines molécules capables de se fixer dans cette zone d'interaction, quel que soit la souche virale, et d'identifier quels seraient les bons candidats médicaments.

2/ Étude de l'interaction entre l'ARN et NS1

Actuellement, il existe deux structures cristallographiques du complexe ARN-NS1 dans la PDB, où l'ARN est respectivement en interaction avec le domaine RBD de NS1 des souches virales H1N1 et H7N1.

À partir des approches de docking, il serait intéressant de reconstituer le contact spécifique entre l'ARN et NS1 et, de comparer les complexes prédits aux structures de complexes qui ont été cristallisées. Si les résultats sont encourageant sur les souches H1N1 et H7N1, une analyse de ces interactions ARN-NS1 pourrait être réalisée de façon plus large sur différentes souches virales pour lesquelles aucune structure de complexe n'est encore connue. L'origine de la souche virale de NS1 pourrait impacter les propriétés d'interaction ARN-NS1. L'objectif est de mettre en évidence une molécule de type médicament capable de bloquer l'interaction quel que soit la souche virale.

NS1 existe sous forme de dimère et, les domaines ED ont également un rôle structural important du fait de leur polymorphisme, même s'ils ne se lient pas directement à l'ARN. En effet, la position des deux domaines ED dans le dimère NS1 a été décrite sous trois formes : ouverte, semi-ouverte, fermée.

Actuellement, les résultats dans la littérature sont encore controversés sur le lien entre les états d'ouverture des domaines ED et la souche virale. La plupart des structures disponibles dans la PDB sont associées au dimère du RBD de NS1 et très peu de structure ont été résolues en présence des domaines ED, c'est à dire sur la protéine entière (*Full Length*).

Des simulations de dynamiques moléculaires pourraient être lancées sur la souche H7N1, pour laquelle une structure de complexe ARN-RBD a été résolue expérimentalement, pour étudier les différences de comportement de NS1 entre les souches virales (H6N6, H7N1 ou encore H1N1). Ces simulations pourraient être effectuées sur le domaine RBD, et avec ou sans le domaine ED. On essaiera dès lors de voir si on retrouve les mêmes propriétés dynamiques de NS1 et en particulier de la zone d'interaction que celles observées pour H6N6. Les conformations extraites de ces simulations pourront ensuite être utilisées dans une procédure de docking ARN-NS1 et ces résultats de prédiction de l'interaction seraient comparés aux structures cristallographiques du complexe ARN-NS1 actuellement connus.

3/ Propriétés structurales de l'ARN partenaire de NS1

Cette partie correspond à celle où il y a le moins d'information pour le moment, mais différentes questions et démarches sont ici à prendre en compte. Il serait intéressant ici de trouver quels types de molécules présenteraient une affinité élevée avec l'ARN. Une première étape consisterait à faire un bilan des bases de données ARN-ligand existantes et rechercher des complexes dont les propriétés de l'ARN seraient assez similaires à l'ARN d'intérêt dans cette étude. On pourrait également chercher des petites molécules à la fois spécifiques à l'interaction avec des protéines et qui pourraient également se lier à l'ARN. En effet, il est

Master « Sciences, Technologie, Santé

important de vérifier qu'un ligand, identifié par criblage avec une bonne affinité de liaison pour NS1, ne présenterait pas également une bonne affinité avec l'ARN et n'aurait du coup pas son rôle d'inhibiteur sur l'interaction NS1-ARN.

Une deuxième étape serait d'identifier les outils de docking spécifiques aux interactions ligands – ARN, en particulier voir comment les fonctions de scores ont été adaptées.

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