

Proposition de sujet de stage
2^{ème} semestre du M2 (Février-Juillet 2022)
Année universitaire 2020-2022

Laboratoire : Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications (LIMA), UMR 7042

Adresse : Université de Strasbourg - Université de Haute-Alsace - C.N.R.S
Institut de Recherche Jean-Baptiste Donnet
3 rue A. Werner
68093 **Muhouse** Cedex

Equipe d'accueil : Chimie Théorique et Modélisation Biomoléculaire.

L'équipe CTMB, créée en 2020, développe une recherche à l'interface de la biologie structurale et la chimie physique. Basé sur le calcul de haute performance, l'équipe développe des approches numériques pour modéliser et simuler des processus chimiques et biologiques à l'échelle atomique. Les simulations ont pour but d'élucider deux caractéristiques fondamentales :

- la dynamique des structures moléculaires ;
- la force de l'interaction moléculaire dans la phase liquide.

La connaissance de ces caractéristiques est en effet essentielle pour le décryptage des mécanismes réactionnels et pour la conception des nouveaux médicaments.

Sujet : ***Inhibition irréversible d'un enzyme de type glycosidase : Etudes de la formation des liaisons covalentes par des simulations QM/MM.***

La conception assistée par ordinateur joue un rôle clef dans le développement de nouveaux médicaments. Les calculs de haute performance peuvent booster, par exemple, la recherche des molécules chimiques qui se lient de manière sélective à une enzyme d'intérêt thérapeutique ou de la biotechnologie. Un tiers des enzymes ciblées par des médicaments sont inhibées de façon irréversible, c'est-à-dire, l'inhibiteur forme une liaison covalente avec l'enzyme. Grâce à cette inhibition irréversible l'enzyme est bloquée plus efficacement par rapport d'une inhibition classique (réversible). Dans le contexte de l'initiative d'excellence **Idex**, ce projet vise à développer d'un nouveau type de « **warhead** » (inhibiteur covalent) pour cibler des glycosidases hydrolases (impliquées, par exemple, dans la défense anti-bactérienne). En collaboration avec des chimistes et biologistes expérimentales (spécialisés dans les domaines de la synthèse et cristallographie), le potentiel de former une liaison covalente est évalué pour différentes modifications chimiques du warhead en utilisant des simulations QM/MM. Ces résultats aident à optimiser la capacité d'inhibition du warhead.

Mots-clés : interactions protéine-ligand, simulations QM/MM, calculs de haute performance.

Qualités – compétences du candidat :

Nous recherchons un(e) étudiant(e) de M2 (spécialité chimie, physique ou informatique) motivé(e) par un projet théorique. Le(la) candidat(e) devra être autonome, curieux et posséder de bonne capacité d'intégration. Des notions de base de Linux & shell sont primordiales. Des connaissances en chimie théorique/modélisation moléculaire (logiciel **CHARMM**) sont appréciées. Si nécessaire (grâce à la pandémie), ce stage offre également la possibilité de télétravail (utilisation du serveur de calcul à distance).

Contact : Dr Martin SPICHTY, martin.spichthy@uha.fr, 06 30 88 62 43.