

Proposition de stage de M2
Année universitaire 2019 - 2020

Equipe d'Accueil de Master (EAM) :

Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et numéro de l'Unité : CNRS UMR 7590, IMPMC

Nom du responsable de l'Unité : Guillaume Fiquet

Nom du responsable de l'Équipe : Isabelle Callebaut

Nom de l'équipe d'accueil : BIBIP (Bioinformatique et Biophysique)

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

Responsable de l'encadrement : Dirk Stratmann

Téléphone, Fax et E-mail : +33-(0)1 44 27 50 79, dirk.stratmann@upmc.fr

Titre :**Développement d'une méthode de docking peptide cyclique - protéine**Description du sujet :

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 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] ou Autodock.

De plus nous développons actuellement une pipeline combinant la REMD avec Autodock pour le docking de peptides cycliques sur des protéines. Le but de ce stage est d'optimiser et tester cette pipeline, puis la mettre en service en collaboration avec le « Ressource Parisienne en Bioinformatique Structurale » (RPBS) à l'université de Paris-Diderot.

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.

4. Composition de l'équipe d'accueil :

Nombre de scientifiques :

Chercheurs :5.....	dont HDR :4....
Enseignants-Chercheurs :5.....	dont HDR :2....
Ingénieurs et Techniciens :1.....	dont HDR :0....
Post-doctorants :1.....		
<u>Total :</u>12.....	<u>Total HDR :</u>6....

Nombre d'étudiants :

Master 2 :3 (pour 2019)..
1 ^{ère} année de thèse :3...
2 ^{ème} année de thèse :1...
3 ^{ème} année de thèse :1...
4 ^{ème} année de thèse :
<u>Total Doctorants :</u>5...

5. Publications (5 parmi les plus significatives publiées au cours des quatre dernières années).

- 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>

- Stratmann, D., Pathmanathan J. S., Postic G., Rey J., Chomilier J. (2018) TEF 2.0: a graph-based method for decomposing protein structures into closed loops, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* TBSD, *in press*, doi 10.1080/07391102.2018.1546230

- Postic, G., Hamelryck, T., Chomilier, J., and Stratmann, D. (2018). MyPMFs: a simple tool for creating statistical potentials to assess protein structural models. *Biochimie* 151, 37–41.

- Soualmia, F., Bosc, E., Aït Amiri, S., Stratmann, D., Magdolen, V., Darmoul, D., Reboud-Ravaux, M., and El Amri, C. (2018). Insights into the activity control of the kallikrein-related peptidase 6: small-molecule modulators and allostereism. *Biol. Chem.*

- 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.

-