

Proposition de stage M2 de six mois en 2017

Titre: Description des cibles de VKORC1 mutées par méthodes de calcul numérique : application au développement d'inhibiteurs

VKORC1 est un enzyme qui catalyse la réduction de l'époxyde de vitamine K en vitamine K quinone, cofacteur indispensable à la coagulation, et représente par conséquent une cible des anticoagulants antivitamine K (AVKs). Les AVKs sont utilisés chez l'homme dans le cadre de la prévention de la survenue de phénomènes thromboemboliques. Ces molécules sont également largement utilisées en tant que rodenticides dans le cadre du contrôle des populations de rongeurs sauvages. La forte utilisation des AVKs a favorisé l'apparition de nombreuses mutations du gène *Vkorc1* chez *Rattus norvegicus* et *Mus musculus*, développant la résistance aux AVKs. Le même phénomène est observé chez l'homme.

Malgré des données très limitées sur la structure et le mécanisme catalytique de la VKORC1 humaine, nous avons prédit sa structure 3D, et les différents états physiologiques de VKORC1 ont été établis à partir de simulations de dynamique moléculaire [1, 2]. Ces états ont été validés comme cibles spécifiques pour chaque forme de la vitamine K et, par conséquent, cibles des AVKs. Le travail ultérieur envisagé est la description des mécanismes catalytiques des mutants par la prédiction *in silico* des états de l'enzyme résistante. Les objectifs du stage sont les suivants : (i) étudier les conformations générées par simulations de dynamique moléculaire de VKORC1 mutées et prédire les conformations contribuant à son cycle catalytique en contexte de résistance, (ii) localiser les poches accessibles visant leur utilisation pour la description des interactions des AVKs connus modulant l'activation de VKORC1 native et mutées, (iii) proposer de nouvelles molécules-candidates spécifiques pour chaque état de VKORC1 native et mutées.

Cette étude *in silico* sera réalisée par des méthodes de modélisation et simulation de dynamique moléculaires ; ces données seront analysées par des méthodes classiques ainsi que par de nouvelles approches développées ou en cours de développement au CMLA [3,4]. Le projet se déroulera en collaboration étroite avec l'équipe de biochimistes du Dr. V. Lattard (VetAgroSup-Lyon) pour la validation expérimentale des résultats de calculs et pour le test des molécules synthétisées dans ce laboratoire. Le sujet pourra déboucher sur un projet de thèse.

Références

1. Chatron N., Langenfeld F., E. Benoit, Lattard V. and Tchertanov L. *Piston-driven activation mechanism of VKORC1, the human vitamin K epoxide reductase*. GGMM, 26-28 mai 2015. Sète, France.
2. Chatron N., Chalmond B., Trouvé A., Benoît E., Caruel H., Lattard V., Tchertanov L. (2016). *Human vitamin K epoxide reductase (hVKORC1): Retrieving of the Metastable Functional States from Molecular Dynamics Simulations*. In preparation
3. Allain A., Chauvot de Beauchêne I., Langenfeld F., Guarracino Y., Laine E., and Tchertanov L. (2014). *Allosteric Pathway Identification through Network Analysis from Molecular Dynamics Simulations to Interactive 2D and 3D Graphs*. Faraday Disc., DOI: 10.1039/C4FD00024B. 169, 1-18.
4. Langenfeld F., Guarracino Y., Arock M., Trouvé and Tchertanov L. (2015). *How intrinsic molecular dynamics controls intramolecular communication in Signal Transducers and Activators of Transcription Factor STAT5*. PLOS ONE. Dec 30;10(12):e0145142. doi: 10.1371/journal.pone.0145142.

Compétences requises : Le candidat (M2) idéal possède une formation solide dans l'un des domaines suivants : bioinformatique/modélisation moléculaire ou mathématiques/statistiques ou (bio)physique théorique, soit une formation d'école d'ingénieur en informatique. Une expérience de l'utilisation de l'environnement Linux et la maîtrise des bases d'un langage de programmation est souhaitée. Une forte motivation et une grande implication dans le projet sont exigées.

Accueil : Le stage aura lieu au Centre de Mathématique et de Leurs Applications (CMLA), ENS Cachan Paris-Saclay.

Contact :

Luba Tchertanov, Directeur de Recherche, CNRS

CMLA-ENS de Cachan,

61 avenue du Président Wilson

94235 CACHAN CEDEX, France

Tel: +33 (0)1 4740 5905 ; Cell: +33 (0)6 6115 9611 ; e-mail: Luba.Tchertanov@ens-cachan.fr