

Master internship (M2 2019/2020) with possibility to pursue in PhD

NMR and modelisation study of HSP90 protein dynamics A first step towards the integration of protein dynamics into drug design



Laboratories : Institut de Biologie Structurale (IBS, UMR 5075 : CEA/ CNRS/ Université de Grenoble)
In collaboration with Institut Lumière Matière (ILM, UMR 5306 : CNRS / Université Claude Bernard Lyon1)

Teams : Biomolecular NMR Spectroscopy (IBS) and Theoretical Physical Chemistry Group (ILM)

Contacts : Jérôme Boisbouvier (IBS, Grenoble) Claire LOISON (ILM, Lyon)

emails : jerome.boisbouvier@ibs.fr claire.loison@univ-lyon1.fr

tels : 04 57 42 86 71 04 72 43 12 57

Key Words : Protein Dynamics. Nuclear Magnetic Resonance. Modeling. Drug Design.

Motivations: Proteins are not frozen: their conformations evolve in time, for instance after the interaction with a ligand, or during a catalytic cycle. Conformational dynamics of protein may even become essential to biological phenomena, such as the recognition of physiological partners. Nevertheless, rational Drug Design rarely consider this conformational plasticity. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and molecular dynamics simulation are complementary techniques which provide information on protein dynamics at various timescales (ns, ps, μ s). The objective of the project is to bring new tools, based on liquid NMR spectroscopy and simulation in order to understand the contribution of dynamics in the binding of a drug to its biological target. This studies will contribute to improve the success rate of rational Drug Design by incorporating in the protocol a better knowledge of protein conformational dynamics.

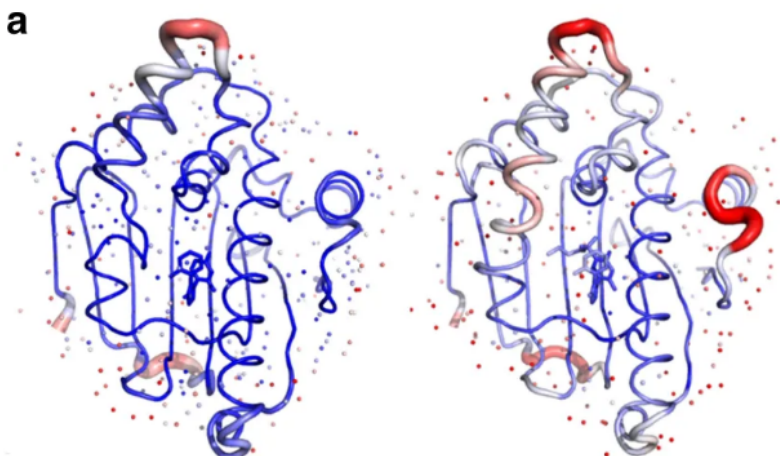


Figure (a) Two crystalline structures of the N-terminal Domain of HSP90 in interaction with two different ligands. Color and thickness of the tube representing the protein backbone depend on the factor B , and therefore on the local protein dynamics (Amaral et al. *Nature Communications*, 8: 2276, 2017).

The N-terminal domain of the Heat-Shock-Protein-90 (NT-HSP90), already well known by the experimental group, is the model of this study. This chaperone is considered as an important therapeutic target: some of its inhibitors can be potential and effective cancer chemotherapeutic drugs and have been examined in clinical trials.

Depending on its interaction with various ligand, this protein changes its dynamics (see Fig.(a)). The objective of the internship, and of the following PhD project is to gather knowledge on the protein dynamics using state-of-art NMR relaxation measurements associated to molecular modeling.

The internship: The experimental step will take place in IBS (Grenoble), in a group internationally recognized for the development of new NMR methodologies to investigate protein complexes. It will consist of the study of NT-HSP90 dynamics. Spin nuclear relaxation measurement will be performed on samples already available in the group. The experimental data, after analysis, will be integrated into the molecular modeling step (in collaboration with the Physico-Chemical Theory Group in ILM, Lyon).

Candidate The student should possess background in physics, chemistry, physical chemistry or chemical physics, and a basic knowledge in protein biochemistry is not mandatory but will be appreciated. The understanding of NMR experiments and their interpretation will be necessary for the study. The person should be interested in modelling and numerical tools (linux, programming, molecular dynamics). The relative weight of the experimental and modeling parts can be adjusted during the internship to the candidate, depending on its background, master, and interests.

PhD thesis possible YES. **PhD grant available** YES. The project leaders have already secured a 3 years fellowship and the selected master applicant is expected to pursue in PhD on the same project.

Documents to apply : resume (CV) + letter of motivation + grade cards of L3 and M1 + Names and coordinates of 2 references.

Application deadline : 31th of October 2019

Stage de master (M2 2019/2020) avec possibilité de poursuite en thèse

**Etude par RMN et modélisation de la dynamique de la protéine HSP90
Une étape vers l'intégration de la dynamique des protéines
dans le criblage thérapeutique**



Laboratoires : Institut de Biologie Structurale (IBS, UMR 5075 : CEA/ CNRS/ Université de Grenoble) en collaboration avec l'Institut Lumière Matière (ILM, UMR 5306 : CNRS / Université Claude Bernard Lyon1)

Equipes : Spectroscopie RMN Biomoléculaire (IBS) et Physico-Chimie Théorique (ILM)

Contacts : Jérôme Boisbouvier (IBS, Grenoble) Claire LOISON (ILM, Lyon)

emails : jerome.boisbouvier@ibs.fr claire.loison@univ-lyon1.fr

tels : 04 57 42 86 71 04 72 43 12 57

Mots clé : Dynamique des protéines. Résonance Magnétique Nucléaire. Modélisation. Drug Design.

Motivations : Les protéines ne sont pas des molécules figées et leurs conformations peuvent évoluer dans le temps, suite à un changement d'environnement ou lors d'un cycle catalytique, par exemple. La dynamique conformationnelle des protéines peut même devenir essentielle pour la reconnaissance moléculaire de leurs partenaires physiologiques. Cependant, la conception rationnelle des médicaments n'intègre que rarement l'information relative à cette plasticité. La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), ainsi que la modélisation numérique sont des techniques complémentaires pour accéder à la dynamique conformationnelle de protéines à des échelles de temps variées (ns, ps, μ s).

L'objectif du projet est d'apporter de nouveaux outils, basés sur la spectroscopie RMN liquide, afin d'améliorer le taux de succès en Drug Design grâce à une meilleure compréhension du rôle de la dynamique dans la liaison d'un candidat médicament à sa protéine cible. Ce projet vise à inclure de nouvelles informations caractérisant la dynamique conformationnelle des protéines pour concevoir de façon efficace de meilleurs ligands. La partie N-terminale de la Heat-Shock-Protein-90 (NT-HSP90), déjà bien connue du groupe d'accueil, sera la cible. Cette chaperonne est considérée comme une cible thérapeutique, car certains de ses inhibiteurs pourraient être utilisés comme médicaments anticancéreux en chimiothérapie.

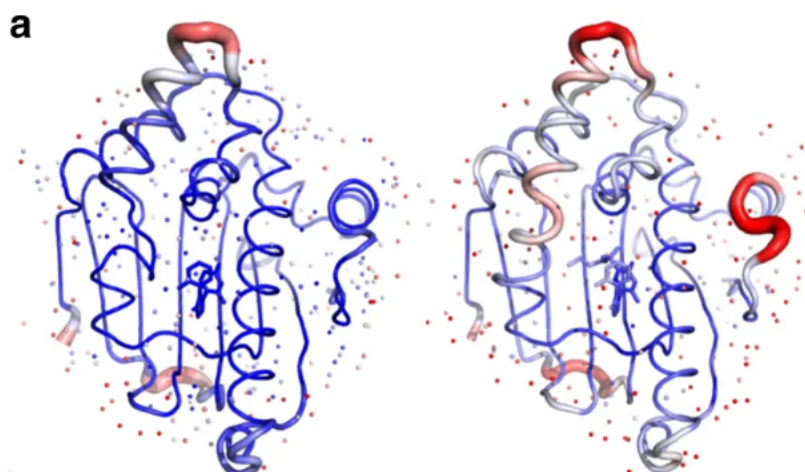


Figure (a) Deux structures cristallines du domaine N-terminal de HSP90 en interaction avec deux ligands différents. La couleur et l'épaisseur du tube représentant le squelette de la protéine dépendent du facteur B et donc de la dynamique (Amaral et al. Nature Communications, 8: 2276, 2017).

En fonction des ligands avec lesquels elle interagit, cette protéine voit sa dynamique changer, voir Figure (a). L'objectif du stage, et de la thèse qui suivra, sera de mieux comprendre la dynamique de la protéine grâce à des expériences RMN associées à de la modélisation moléculaire.

Le stage : La partie expérimentale se déroulera à l'IBS (Grenoble), dans un groupe internationalement reconnu pour le développement de nouvelles méthodes RMN appliquées à l'étude de la structure et la dynamique de complexes protéiques. Elle consistera à étudier la dynamique de la NT-HSP90. L'étude expérimentale par RMN en solution de la dynamique de la protéine sera effectuée sur des échantillons de protéines déjà disponibles. Les données expérimentales de relaxation, une fois analysées, seront utilisées pour la partie modélisation de la dynamique de la protéine (collaboration équipe de Physico-Chimie Théorique de l'ILM à Lyon).

Candidat(e) : Le/la stagiaire doit disposer de connaissances solides en physico-chimie, et des bases de biochimie ne sont pas obligatoires mais seront un atout. L'apprentissage des techniques de RMN et de leurs interprétations sera nécessaire. La personne devra être intéressée par la modélisation et les outils numériques (linux, programmation, dynamique moléculaire,...). Le poids des parties expérimentales et modélisation pourra être ajusté en M2 en fonction du profil, du master, et des intérêts du candidat.

Poursuite possible en thèse : OUI. **Financement de la thèse :** OUI. Les responsables du projet ont déjà sécurisé un financement de thèse et il est attendu que le candidat sélectionné à l'issue de son master poursuivra par une thèse.

Documents de candidature : CV + lettre motivation + Relevés de Notes L3 et M1 + Noms et coordonnées de 2 références

Date limite de candidature : 31 octobre 2019