

Offre de contrat postdoctoral : Modélisation Moléculaire / Conception de médicaments assistée par ordinateur

Laboratoire de Chimie de Coordination - CNRS UPR 8241
205 route de Narbonne, 31077 TOULOUSE Cedex 4 - France

Durée du contrat : 14 mois

Début du contrat : Février 2023

Rémunération : entre 2805 et 3600 € bruts mensuels selon expérience

Date limite de candidature : 30/12/2022

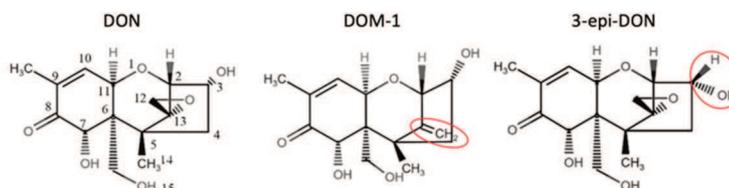
Mots-clés :

Drug Design, Pharmacophoric models, Molecular docking, Virtual Screening, S.A.R.

Contexte :

Les contaminants alimentaires sont des substances de nature variée qui sont présentes dans l'alimentation. La présence de ces substances peut constituer un risque pour la santé publique. Les mycotoxines qui représentent une grande famille de métabolites sont les contaminants alimentaires les plus courants à l'état naturel¹. Le déoxynivalénol (DON), qui est une mycotoxine produite par les champignons du genre *Fusarium*, est la plus répandue en Europe. L'exposition humaine au DON est associée à de nombreux effets indésirables² et son exposition chronique peut être associée à un risque accru de développer un cancer. La toxicité de DON provient de sa capacité à se lier et à inhiber le site peptidyl transférase de la sous-unité 60S du ribosome³, ce qui déclenche un dysfonctionnement mitochondrial et un stress oxydatif.

Des études cristallographiques ont démontré que DON se lie au site A de la peptidyl-transférase de la grande sous-unité 60S du ribosome, inhibant l'initiation et l'élongation de la chaîne polypeptidique⁴. Des résultats récents ont montré que les métabolites de DON : DOM-1 et epi-3-DON ont perdu leur toxicité, mais peuvent encore s'insérer dans les poches du site A du ribosome³. D'autres inhibiteurs de ribosomes eucaryotes de structures diverses partagent un mode de liaison dans la poche A similaire à celui de DON⁴.



En comparant les métabolites non ribotoxiques de DON avec d'autres ligands de la poche A, nous prévoyons d'établir des modèles pharmacophoriques afin d'identifier les motifs permettant aux ligands de se lier dans le site A, mais sans interférer avec la fonction ribosomique. Ces pharmacophores seront ensuite utilisés pour effectuer un criblage virtuel des bases de données moléculaires commerciales afin de trouver les structures présentant les motifs requis et sélectionner les composés qui seront testés comme antagonistes de DON.

Missions :

Le travail du post-doctorant sera consacré à des études de modélisation moléculaire. Les principaux objectifs seront :

1. A partir des données publiées sur les métabolites de DON et des inhibiteurs ribosomiques de la poche A, construction des hypothèses de pharmacophores.
2. Utilisation des pharmacophores comme modèles pour effectuer un criblage virtuel des bases de données moléculaires commerciales (Zinc, DrugBank...) ou de la Chimiothèque Nationale française.
3. Un nouveau criblage sera réalisé par docking moléculaire sur les composés retenus à l'étape 2. Cette stratégie permettra de prendre en compte les compatibilités de forme et les interactions physiques entre le ligand et le récepteur.
4. Pour réduire le nombre de molécules qui émergeront de l'étape 3 à quelques composés, l'énergie libre d'interaction des composés sera évaluée par dynamique moléculaire. Des approches de mécanique quantique de type DFT et QM/MM seront éventuellement utilisées pour une meilleure évaluation des interactions non liantes.

Pour atteindre ces objectifs, le chercheur aura à sa disposition la suite logicielle BIOVIA Discovery Studio (Dassault Systemes), le logiciel de mécanique quantique Gaussian et les moyens informatiques du mésocentre CALMIP de Toulouse.

Profil du candidat :

Le (La) candidat-e doit être titulaire d'un doctorat en chimie computationnelle, en modélisation biomoléculaire ou dans une discipline connexe. Il (elle) doit avoir une expérience de recherche dans la découverte de médicaments à base de petites molécules et dans les simulations d'interactions protéine/ligand (docking moléculaire, dynamique moléculaire...).

La familiarité avec l'utilisation de progiciels standard (Discovery Studio, PipelinePilot, Maestro, MOE) est souhaitable.

Pour postuler, se connecter sur le portail emploi du CNRS en suivant le lien suivant :

<https://emploi.cnrs.fr/Offres/CDD/UPR8241-JEASTI-001/Default.aspx>

Prévoir :

- une Lettre de motivation démontrant l'adéquation au projet scientifique.
- un CV avec une liste complète des publications et communications
- au moins une lettre de recommandation d'un précédent superviseur.

1. Bennett JW, Klich M (2003) Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev* 16:497–516. DOI: 10.1128/CMR.16.3.497-516.2003
2. Pinton P, Oswald IP (2014) Effect of deoxynivalenol and other Type B trichothecenes on the intestine: a review. *Toxins* 6:1615–1643. DOI: 10.3390/toxins6051615
3. Pierron A, Mimoun S, Murate LS, et al (2016) Microbial biotransformation of DON: molecular basis for reduced toxicity. *Sci Rep* 6:29105. DOI: 10.1038/srep29105
4. Garreau de Loubresse N, Prokhorova I, Holtkamp W, et al (2014) Structural basis for the inhibition of the eukaryotic ribosome. *Nature* 513:517–522. DOI: 10.1038/nature13737