

Internship 2017/2018
Master (L3/M1)

Multi-scale Molecular Modeling of the Dynamics of the Protein PIN1

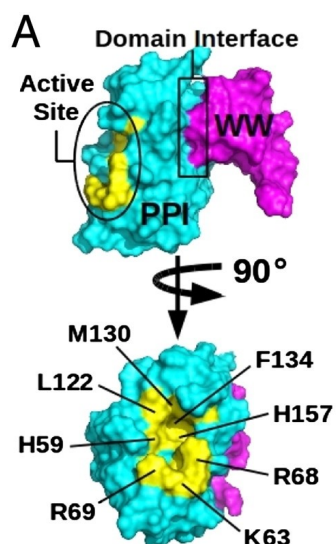
Laboratory : Institut Lumière Matière (UMR5306 CNRS / UCBL)

Team: Theoretical Physical Chemistry

Domaine Scientifique de la Doua,
Université Claude Bernard Lyon 1 (Bât. A. Kastler)
43, bd du 11 Novembre 1918
69622 Villeurbanne cedex

Contacts : Claire LOISON
email : claire.loison@univ-lyon1.fr
tel : 04 72 43 12 57

Keywords: Protein, Molecular Dynamics, Molecular Modeling, Nuclear Magnetic Resonance



Motivations The protein called Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1 (PIN1) is an enzyme that isomerizes some prolines of peptides (or of other proteins), and regulates their activity. Since the activity of Pin1 is implicated in certain cancers, immune responses, or in Alzheimer's disease, understanding it may have therapeutic interests.

Objectives In collaboration with E. Miclet (Laboratoire des Biomolécules, Paris), this project aims at studying the dynamics of the PIN1 protein, both experimentally and theoretically. Thanks to Nuclear Magnetic Resonance and specific organic synthesis, it will be possible to measure NMR chemical shifts and vicinal coupling $^3J_{H_N-H_\alpha}$ within the protein. These data potentially contain information on the backbone dynamics of the protein, which is important for its enzymatic activity. The aim of the internship is to perform a multi-scale molecular modeling of the protein (first doing a dynamic at the coarse-grain level, and then to map the coarse-grain model into an all-atom model). The proton chemical shifts may then be calculated using empirical automated predictors.

Figure extracted from Namanja *et al.* PNAS, vol. 108 no. 30, 12289-12294 (2011) : Model of PIN1 with the two main domains called WW (violet) and PPI (light blue), with the chemical active site in yellow.

Candidate The student should be interested in biological molecules. She/he should have basic knowledge of protein structure, and of statistical physics. He/She should be willing to perform molecular modeling using computers (linux...).

Modélisation multiéchelle de la dynamique de la protéine PIN1

Laboratory : Institut Lumière Matière (UMR5306 CNRS / UCBL)

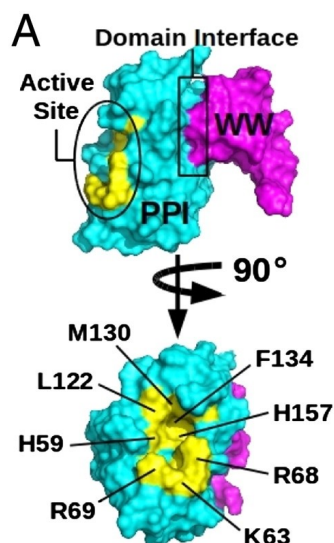
Equipe : Physico-Chimie-Théorique

Domaine Scientifique de la Doua,
Université Claude Bernard Lyon 1 (Bât. A. Kastler)
43, bd du 11 Novembre 1918
69622 Villeurbanne cedex

Contacts : Claire LOISON
email : claire.loison@univ-lyon1.fr
tel : 04 72 43 12 57

Abdul-Rahman ALLOUCHE
abdul-rahman.allouche@univ-lyon1.fr
04 72 43 19 29

Mots clé : Protéine, Dynamique Moléculaire, Modélisation Moléculaire, Résonance Magnétique Nucléaire



Motivations La protéine appelée PIN1, de l'anglais Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1, est une enzyme qui isomérisse les prolines de peptides ou d'autres protéines, régulant ainsi leur activité. Comme l'activité de cette protéine est impliquée dans certains cancers, dans des réponses immunitaires, et la maladie d'Alzheimer, de nombreuses recherches visent à mieux comprendre les mécanismes de son activité enzymatique.

Objectifs En collaboration avec E. Miclet (Laboratoire des Biomolécules, Paris), ce projet vise à étudier la dynamique de la protéine PIN1 avec des méthodes expérimentales et théoriques. Grâce à la résonance magnétique nucléaire et des synthèses organiques ciblées, il sera possible de mesurer des déplacements chimiques et des couplages vicinaux 3J H_N-H_α . Ces données expérimentales contiennent potentiellement des informations sur la dynamique du squelette, qui est très importante dans l'activité enzymatique. Le but du stage sera de modéliser la dynamique de la protéine avec différents modèles moléculaires (d'abord utiliser un modèle assez peu détaillé, dit à "gros grain", puis raffiner le modèle avec une description "tout-atome"). A partir d'un modèle tout atome, les déplacements chimiques des protons pourront être calculés avec des prédictors empiriques.

Figure extraite de Namanja et al. PNAS, vol. 108 no. 30, 12289-12294 (2011) : Modèle de la protéine PIN1, avec les deux domaines principaux appelés WW (violet) et PPI (bleu ciel), donc le site actif est en jaune.

Candidat L'étudiant(e) devra s'intéresser aux molécules biologiques, avoir des connaissances de base sur les protéines, et la physique statistique. Elle/il sera motive(e) par la modélisation moléculaire sur ordinateur (Linux).