

Criblage in silico des mutations des oncoprotéines Ras et développement d'expériences virtuelles

Nous recherchons un candidat motivé pour travailler sur notre projet d'*Oncologie Structurale*. Le but est d'étudier les effets des mutations des oncoprotéines Ras et de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour restaurer leur activité normale. Les oncoprotéines de la famille Ras sont des petites GTPases impliquées dans la cascade de transduction de signal qui contrôle la prolifération cellulaire. Elles agissent comme des interrupteurs moléculaires, oscillant entre un état GTP-lié actif, et un état GDP-lié inactif. On sait aujourd'hui que des mutations de cette protéine sont mises en cause dans environ 30% des cancers; une fois mutée, la protéine se bloque sur un mode actif qui mène à une prolifération anormale des cellules. Malgré les efforts consentis depuis des décennies, cette cible thérapeutique majeure reste un défi pour la recherche sur le cancer et bien que les mécanismes de l'hydrolyse soient intensivement étudiés, des questions cruciales restent non résolues.

Proposer de nouvelles solutions pour inhiber les effets des mutations ne peut être envisager que par une étude détaillée de la relation structure / activité des mutants oncogéniques, ce qui est possible avec l'approche par Modes Statiques développée au LAAS -CNRS. Dans cette thèse, cette approche sera développée pour proposer de nouveaux outils permettant des expériences virtuelles et haut débit sur biomolécules. Ces outils seront utilisés pour explorer les propriétés biomécaniques de Ras et pour simuler mécaniquement le processus d'activation / inactivation. Notre objectif est d'acquérir une compréhension unique des processus biomoléculaires qui régissent la fonction biologique de Ras, les effets des mutations, et par conséquent, comment les inverser en ciblant l'impact des mutations.

Ce travail devrait aboutir à une cartographie complète des propriétés biomécaniques de Ras en relation avec des oncomutations pertinentes et choisies en collaboration avec l'Institut Claudius Régaud (CRCT, Toulouse) qui les testera ensuite expérimentalement.

Mots-clés : Ras, mutations, oncoprotéine, modélisation et simulation à l'échelle atomique

Profil candidat: Nous recherchons un candidat motivé ayant une solide formation en physico-chimie et simulation à l'échelle atomique. De bonnes compétences en programmation et outils usuels (DFT / mécanique classique) sont également attendues. Des notions en biologie moléculaire seront appréciées.

Contact: Marie BRUT email : marie.brut@laas.fr

Laboratoire d'Accueil :

LAAS-CNRS

7 Avenue du Colonel Roche – BP 54200

31031 Toulouse Cedex 4

Equipe : Nano Ingénierie et Intégration des Systèmes