

## - Alberto Borsatto -



Je suis un humain curieux, fasciné par la complexité de la vie. J'ai étudié la biologie computationnelle à Trente (Italie, planète Terre), où j'ai développé une approche quantitative des sciences de la vie en suivant un cursus mêlant biologie, informatique et physique. Parmi toutes les voies que m'offrait cet univers chaotique, j'ai fini par me spécialiser en biophysique informatique et en bioinformatique structurale. Après une bourse de recherche à l'University College London, je suis maintenant doctorant à la Faculté des sciences (Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale) à l'UNIGE et membre du SIB - Institut suisse de bioinformatique.

« Je suis heureux d'explorer la vie, l'univers et tout ce qui s'y rapporte avec des humains ayant le même état d'esprit. Embrassez le chaos, et profitez du voyage! »

## “Sésame, ouvre-toi!” Exploiter les poches cachées des protéines pour développer de nouveaux médicaments

**Laboratoire:** Prof. Francesco Luigi Gervasio

Département de sciences pharmaceutiques, Faculté des sciences, UNIGE

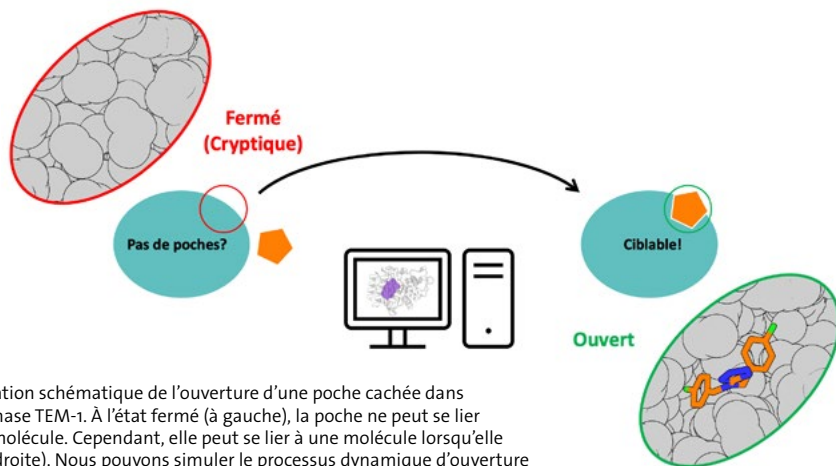
**Thèse:** mai 2020 – mai 2024

### Le projet

La plupart des médicaments actuellement sur le marché sont constitués de petites molécules qui, en se liant à des cibles protéiques spécifiques, modifient la fonction de la protéine cible et aboutit à l'effet désiré. Mais pour que ce mécanisme puisse être établi, il faut identifier pour chacune de ces protéines une sorte de «poche» bien définie, un site de liaison qui peut accueillir la molécule médicamenteuse. Cependant,

cibler une protéine spécifique revient à essayer de résoudre un puzzle – il faut identifier la bonne molécule, ou la bonne pièce du puzzle – capable de se lier à la poche protéique souhaitée.

Or, plus de 75 % de ces protéines potentielles ont une structure qui ne permet pas d'identifier facilement cette poche, pourtant préalablement indispensable à tout développement pharmaceutique futur. Pour contourner ce problème,



Représentation schématique de l'ouverture d'une poche cachée dans la  $\beta$ -lactamase TEM-1. À l'état fermé (à gauche), la poche ne peut se lier à aucune molécule. Cependant, elle peut se lier à une molécule lorsqu'elle s'ouvre (à droite). Nous pouvons simuler le processus dynamique d'ouverture sur un ordinateur. La surface de la poche est représentée par des ovals gris, et la molécule est représentée par des bâtonnets orange.

une alternative prometteuse consiste à exploiter un autre type de « poches », bien cachées au cœur même des structures protéiques. Ces cachettes sont des cavités protéiques dynamiques qui, invisibles la plupart du temps, ne s'ouvrent et ne deviennent visibles que lorsqu'elles se lient à une particule précise. Ces cavités offrent d'importantes possibilités d'élargir l'ensemble des cibles médicamenteuses connues. Or, s'il est presque impossible de les identifier à l'aide de techniques expérimentales, l'utilisation d'outils informatiques s'avère bien plus efficace. C'est l'objet de mes travaux.

J'utilise des simulations computationnelles comme un microscope pour obtenir une résolution au niveau atomique de ces sites cachés sur les protéines d'intérêt pharmaceutique. Les simulations de la dynamique moléculaire, ainsi que les protocoles développés dans le groupe, nous permettent d'accélérer l'ouverture de ces poches invisibles pour comprendre comment ce méca-

nisme s'active. Nous pouvons ensuite concevoir de nouvelles expériences afin d'étudier la possibilité d'exploiter pharmaceutiquement ces cachettes. De plus, nous utilisons des algorithmes d'apprentissage automatique (machine learning) pour agrandir nos bases de données des structures protéiques pour rechercher systématiquement de nouvelles cachettes. La plus grande base de données de structures, la Protein Data Bank, est accessible à toute la communauté scientifique. Nos travaux constituent une étape essentielle pour mieux comprendre le potentiel de ces cachettes protéiques comme cibles médicamenteuses.


**Découvrez le programme Booster et son projet de thèse en vidéo:**  
[unige.ch/medecine/Boosterproject/2023](https://unige.ch/medecine/Boosterproject/2023)

**CONTACT:**  
**Dora Godinho**  
 Responsable des partenariats  
 Faculté de médecine UNIGE  
 Dora.Godinho@unige.ch  
 +41 78 911 6957

