

Serge Bouaziz - Université Paris Descartes
Laboratoire de Cristallographie et RMN Biologiques
UMR 8015 CNRS - 4, avenue de l'Observatoire - 75270 PARIS Cedex 06 – France
Tel: 33 (0) 1 53 73 95 78 - Fax: 33 (0) 1 43 26 69 18 - serge.bouaziz@parisdescartes.fr

Proposition de stage

Le Cytomégalo virus Humain est un virus touchant toutes les populations quelque soit leur milieu socioprofessionnel. Inoffensif chez des sujets sains, les dégâts causés par le virus chez l'hôte se révèlent désastreux dès que celui-ci devient immunodéprimé. Ainsi, les porteurs de VIH, les personnes ayant subi une greffe d'organe ou les nourrissons sont particulièrement exposés au CMVH. Les premiers inhibiteurs formulés visant la polymérase virale se sont avérés inefficaces suite à l'observation de multiple mutations de résistance. Une nouvelle classe de molécule, les dérivés benzimidazolés ribonucléosides, visant les étapes de maturation et d'encapsidation, a donc émergé visant les protéines du complexe terminase, pUL89 et pUL56, et la phosphotransférase pUL97 ainsi que sa protéine accessoire pUL27.

On peut imaginer deux types de voies d'inhibition de ce complexe : soit en abolissant sa formation, c'est-à-dire la reconnaissance mutuelle des deux sous-unités pUL56 et pUL89; soit en interférant avec les interactions que le complexe terminase peut établir avec ses partenaires et en particulier avec l'ADN viral. Les méthodes de drug design in silico permettent de concevoir des inhibiteurs hautement spécifiques des interactions prenant place au sein du complexe terminase ou entre ce dernier et ses partenaires. Un modèle théorique du domaine C-terminal de la protéine pUL89 a été déterminé dans notre laboratoire (1) et plus récemment, la structure cristallographique du domaine nucléase de la protéine pUL89 a été publiée (2).

L'objectif du stage proposé est double. Nous nous proposons dans un premier temps de comparer les structures théoriques et expérimentales du domaine nucléase de la protéine pUL89 afin de valider la démarche adoptée pour déterminer sa structure théorique. D'autre part, un nouvel inhibiteur, le raltegravir (RLT), a été identifié. Afin de comprendre son mécanisme d'action, nous nous proposons de déterminer la structure de complexes entre la protéine pUL89 et le RLT. Des calculs de docking seront effectués afin d'identifier le domaine protéique reconnu par cet inhibiteur ainsi que son mode d'interaction avec la protéine pUL89. De nouvelles molécules seront imaginées suite à l'obtention de ces complexes.

(1) Couvreur A, Hantz S, Marquant R, Champier G, Alain S, Morellet N, Bouaziz S. (2010) Insight into the structure of the pUL89 C-terminal domain of the human cytomegalovirus terminase complex. *Proteins*, 78(6):1520-30

(2) Nadal M, Mas PJ, Blanco AG, Arnan C, Solà M, Hart DJ, Coll M. (2010) Structure and inhibition of herpesvirus DNA packaging terminase nuclease domain. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 107(37):16078-83.