Etude de l'impact structural de mutations sur l'alpha-1-antitrypsine

Tuteur : **Amaury Farce**

Laboratoire de Chimie Thérapeutique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

3 rue du Professeur Laguesse, BP 83, 59006 Lille Cedex

afarce@pharma.univ-lille2.fr

L'alpha-1-antitrypsine est un inhibiteur de protéases neutralisant de nombreuses enzymes, dont l'élastase impliquée dans la dégradation de l'élastine. Un déficit en alpha-1-antitrypsine est responsable d'emphysème pulmonaire ou de cirrhose hépatique.

L'objectif de ce projet est d'étudier l'impact des mutations de cette protéine sur sa structure et sa fonctionnalité, à partir des structures cristallographiques disponibles et de mutants observés en clinique.

Les outils mis en œuvre relèvent de la modélisation moléculaire et de la bioinformatique.

L'analyse de la séquence des mutants permettra d'identifier les acides aminés modifiés les plus déterminants pour la perte de fonctionnalité de la protéine grâce à la comparaison avec la séquence de la protéine native.

Ces mutants seront construits *in silico*. La perte d'interaction avec les enzymes cibles sera évaluée directement pour les mutations présentes dans le site de liaison ou à travers les déformations de la structure secondaire susceptibles d'empêcher le mécanisme d'action particulier de l'antitrypsine pour les mutations éloignées de celui-ci.

Les seuls prérequis pour ce sujet sont une capacité prononcée à travailler sur ordinateur et de la curiosité.