

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2016/2017
A envoyer à Mme Pr Camproux
anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: COLIN Yves

Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et Numéro d'affiliation de l'unité : INSERM UMR_S 1134,

INTS, Univ Paris Diderot

Adresse précise du Laboratoire : 6, rue Alexandre Cabanel, 75015 PARIS, France

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : ETCHEBEST Catherine
E-mail : catherine.etchebest@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du stage : de Brevern Alexandre

Téléphone : 01 44 49 30 38 Fax :
E-mail : alexandre.debrevern@univ-paris-diderot.fr
HDR : oui

Ecole doctorale de rattachement : HOB

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : Bioinformatique Structurale, modèles protéique, pathologie, simulation, dynamique moléculaire, biologie moléculaire, immuno-biochimie.

Titre du stage : Allostérie Structurale de l'intégrine α IIb β 3

Ce sujet constitue-t-il un premier pas vers un travail de thèse : Non

Description du sujet (quelques lignes):

Les intégrines sont des récepteurs clés de l'adhésion cellulaire impliquées dans des processus physiologiques et physiopathologiques majeurs (Immunologie, embryogénèse, cancer, ...). L'évaluation de l'effet pathogénique potentiel des modifications structurales liées aux polymorphismes (variants génétiques) constitue un des nouveaux défis biomédicaux. Nous travaillons sur le modèle de l'intégrine α IIb β 3 qui est impliquée dans la thrombasthénie de Glanzmann, une pathologie hémorragique grave. Grâce à des approches de dynamique moléculaire (DM) et des analyses de conformations locales 3D fine, nous avons mis en évidence des effets de type allostérique inattendus liés à des mutants pathologiques. Le projet vise à explorer ces processus allostériques et leur lien potentiel avec la perte d'expression de l'intégrine α IIb β 3. A l'aide d'outils bio-informatiques prédictifs, l'étudiant déterminera des séries de variants « neutres » et « pathologiques » vis-à-vis de l'expression de l'intégrine α IIb β 3. Des études de DM permettront d'analyser les effets structuraux de ces variants et de leur capacité à induire des modifications allostériques. A l'issue de ces analyses, une dizaine des variants significatifs seront sélectionnés pour des études *in-vitro*. Ces études consisteront à créer par mutagenèse dirigée ces variants du gène de l' α IIb puis à faire exprimer l'intégrine α IIb β 3 mutée dans des cellules en culture. Les analyses de l'expression des formes mutées de l'intégrine α IIb β 3 mutée corrélées aux données structurales de DM pourraient permettre de déterminer si les effets allostériques peuvent affecter l'expression de l'intégrine α IIb β 3. Ce projet sera réalisé en collaboration avec le Dr. Vincent Jallu (vjallu@ints.fr, Département d'Immunologie Plaquettaire, INTS).

Références :

Craveur P., Joseph A.P., Esque J., Narwani T.J., Noël F., Shinada N., Goguet M., Leonard S., Poulain P., Bertrand O., Faure G., Rebehmed J., Ghozlane A., Swapna L.S., Bhaskara R.M., Barnoud J., Télétchéa S., Jallu V., Cerny J., Schneider B., Etchebest C., Srinivasan N., Gelly J.-C., de Brevern A.G. Protein flexibility in the light of structural alphabets. *Frontiers in Molecular Biosciences - Structural Biology* (2015) 2:20.

Jallu V., Poulain P., Fuchs P.F., Kaplan C., de Brevern A.G. Modeling and molecular dynamics simulations of the V33 variant of the integrin subunit $\beta 3$: structural comparison with the L33 (HPA-1a) and P33 (HPA-1b) variants *Biochimie* (2014) 105:84-90.

Jallu V., Poulain P., Fuchs P.F., Kaplan C., de Brevern A.G. Modeling and Molecular Dynamics of HPA-1a and -1b Polymorphisms: Effects on the Structure of the $\beta 3$ Subunit of the $\alpha \text{IIb}/\beta 3$ Integrin *Plos One*(2012) 7(11):e47304.

Jallu V., Dusseaux M., Panzer S., Torchet M.F., Hezard N, Goudemand J., de Brevern A.G., Kaplan C. $\alpha \text{IIb}/\beta 3$ i integrin: new allelic variants in Glanzmann thrombasthenia, effects on ITGA2B and ITGB3 mRNA splicing, expression, and structure-function. *Human Mutation* (2010) 31(3):237-46.

Retour par e-mail : anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr