

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2017/2018
A envoyer au Pr Camproux
anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise:

Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et Numéro d'affiliation de l'unité : UMR 1331

Adresse précise du Laboratoire :
INRA-TOXALIM_UMR 1331

180, Chemin de Tournefeuille, BP 93173

F-31027 Toulouse Cedex 3

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Anne Lespine

E-mail : anne.lespine@inra.fr

Nom du Responsable du stage : François ANDRE

Téléphone : 01 69 08 44 32

Fax : 01 69 08 87 17

E-mail : francois.andre@cea.fr

HDR : oui ou non

Ecole doctorale de rattachement :

Spécialité du stage : Recherche

Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet :

Titre du stage :

Recherche de ligands du récepteur nucléaire NHR-8 impliqué dans la sensibilité aux anthelminthiques chez les nématodes : approche in silico

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

Description du sujet (quelques lignes):

Le projet s'inscrit dans le contexte global de l'utilisation rationnelle des anti-infectieux pour assurer le contrôle durable des parasites. La performance des anthelminthiques (AH) est mise à mal par le développement de pharmaco-résistance chez les organismes cibles (e.g., les nématodes). Face au manque de nouveaux principes actifs, une option raisonnable est de préserver l'efficacité des AH les plus utilisés aujourd'hui, les lactones macrocycliques (LMs, type avermectines) en ciblant les mécanismes de la résistance. Notre recherche vise donc à identifier chez l'hôte et chez la cible parasitaire, les déterminants moléculaires qui contribuent à l'apparition de la résistance aux LMs, pour réduire l'utilisation des AH et proposer des traitements durables.

En réponse à l'exposition aux LMs, les nématodes surexpriment des transporteurs qui participent à l'élimination du principe actif, et diminuent l'efficacité des LMs. Le laboratoire INRA partenaire à Toulouse

(InTheRes) a récemment identifié, chez le nématode modèle *Caenorhabditis elegans*, un récepteur nucléaire de type NHR (Nuclear Hormone Receptor), impliqué dans la tolérance aux LMs. C'est un homologue des xénosenseurs qui régulent chez les mammifères l'expression des gènes de la détoxification des xénobiotiques. Nous avons identifié des homologues chez les nématodes parasites d'intérêt clinique (e.g., *Haemonchus contortus* et *Brugia Malayi*). Notre objectif est de comprendre le rôle du récepteur NHR-8 dans la réponse adaptative au traitement à base de LMs. Nous partons de l'hypothèse que l'activation de NHR-8 en réponse à l'exposition aux LMs constituerait un mécanisme important dans le développement de la résistance aux médicaments chez les nématodes.

Objectifs du stage :

Dans ce contexte général de santé publique, le but de ce stage de M2 est de contribuer, en utilisant des outils de bio-informatique structurale, à caractériser sur le plan structural et fonctionnel le récepteur nucléaire NHR-8 chez *C. elegans* et chez les nématodes pathogènes *B. malayi* et *H. contortus*. Pour y parvenir, nous disposons d'une base génomique (WoRMS) qui permet de rechercher l'ensemble des orthologues séquencés, et de quelques fragments de structure protéique dans la PDB. Il faudra identifier les homologues structuraux les plus proches pour lesquels il existe une structure cristalline dans la PDB, puis par alignements de séquences, tenter différentes constructions pour la protéine entière, ou se restreindre à la reconstruction de modèles tridimensionnels du domaine LBD (ligand-binding domain) impliqué dans la reconnaissance des ligands. Ce domaine est le mieux conservé entre les différents xénosenseurs. La recherche de ligands sera effectuée par des méthodes d'amarrage moléculaire (type Autodock ou Vina en cas de criblage virtuel sur une base) sur les différents modèles validés et caractérisés par leur score de qualité. L'étudiant(e) établira une liste de composés potentiellement activateurs pour leur affinité *in silico*, à tester parmi les molécules d'intérêt : les LMs en premier lieu, et leur principaux métabolites, ainsi que des stéroïdes, lipides, extraits de cultures de nématodes, etc.

Méthodologie : Divers outils de la bioinformatique structurale, en particulier : alignements multiples, Modeller, Autodock, GROMACS, VMD/Pymol/Chimera. Différents serveurs de prédiction de structure pourront être confrontés aux modèles issus de Modeller. Les méthodes de criblage virtuel *in silico* devront être implémentées pour détecter 'autres ligands. Le sujet comporte également une analyse approfondie des structures disponibles dans la PDB, et la bibliographie afférente.

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