

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2018/2019

A envoyer à Mme 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 :

Molécules Thérapeutiques *in silico* (MTi), Université Paris Diderot - Inserm UMR-S 973.

Adresse précise du Laboratoire : 35 rue Hélène Brion, 75205 Paris Cedex 13.

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Pierre TUFFERY

E-mail : pierre.tuffery@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du stage : Gautier MOROY

Téléphone : 01.57.57.83.85

E-mail : gautier.moroy@univ-paris-diderot.fr

HDR : oui au moment du stage (en cours)

Ecole doctorale de rattachement : MTCI/ED436 ou 2MIB/ED571

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

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

Bioinformatique structurale, modélisation moléculaire, simulation de dynamique moléculaire, peptide amyloïde

Titre du stage :

Etude du repliement d'un peptide amyloïde issu de la protéine Hfq

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

Description du sujet (quelques lignes) :

La protéine Hfq joue un rôle crucial pour la cellule bactérienne. Cette protéine régule en effet de nombreux processus biologiques liés à la survie et l'adaptation du microorganisme à son milieu. Cette adaptation est notamment de première importance quand la bactérie colonise un hôte. Hfq étant présente dans une grande variété de bactéries, bloquer son activité ouvre donc des perspectives pour le développement de nouveaux antibiotiques.

Il a pu être montré par nos collaborateurs au CEA Saclay et au synchrotron SOLEIL que la fonction de Hfq dépend de son auto-assemblage, reposant sur la formation d'une structure de type amyloïde. Ce type de structure implique la formation de feuillettes β intermoléculaires résultant en des structures fibrillaires et est notamment formé lors de pathologies neuro-dégénératives. Mais dans le cas de Hfq, cette structure est appelée amyloïde fonctionnel car elle aide à maintenir l'état physiologique normal de la cellule. Expérimentalement, il a pu être prouvé qu'un peptide de 11 acides aminés issu de la région C-terminale de Hfq est le noyau de nucléation de la structure amyloïde. Ce peptide est donc un bon système modèle pour comprendre le mode d'assemblage de la protéine entière.

L'objectif de ce stage de M2 est de caractériser au niveau atomique la structure et la dynamique d'assemblage de ce peptide. A terme nous souhaitons concevoir des composés ayant des propriétés antibactériennes en empêchant la formation de ces fibres amyloïdes de Hfq. Quelques composés ont d'ailleurs déjà été identifiés expérimentalement (*in vitro* et *in vivo*), mais nécessitent d'être optimisés pour des applications antibactériennes. Nous voulons donc étudier le repliement et le comportement dynamique de ce peptide de 11 acides aminés en se basant sur les données biophysiques obtenues dans le cadre de la collaboration avec les groupes du CEA et de SOLEIL. Nous comptons utiliser des approches de simulation de dynamique moléculaire par échanges de répliques (REMD) appliquées au peptide isolé en solution, puis en présence d'autres monomères pour comprendre la dynamique de l'auto-assemblage. La simulation REMD est une technique *in silico* très coûteuse en temps de calculs, mais qui a l'avantage de permettre un échantillonnage performant des différentes conformations possibles. Pour réaliser ces calculs, une demande de 500 000 heures a déjà été acceptée par le Centre Informatique National de l'Enseignement Supérieur (CINES). A terme les perspectives de ce stage sont d'étudier l'effet des composés cités-ci-dessus en vue de leur optimisation à visée antibactérienne.

Profil souhaité :

Connaissance de base de la modélisation moléculaire (simulation de dynamique moléculaire, docking ...). Intérêt pour l'étude du repliement de peptide, pour le développement de molécules thérapeutiques et la biophysique.

A l'issue du M2, nous souhaitons présenter le candidat pour l'obtention d'une bourse de thèse au niveau de l'école doctorale MTCI/ED436 ou 2MIB/ED571 (ED de rattachement de nos collaborateurs).

Quelques références : (noms soulignés : étudiants précédemment impliqués dans le projet)

1. Fortas E, Piccirilli F, Malabirade A, Militello V, Trepout S, Marco S, Taghbalout A, Arluison V (2015) Biosc Rep 35
2. Malabirade A, Jiang K, Kubiak K, Diaz-Mendoza A, Liu F, van Kan J, Berret JF, Arluison V, van der Maarel, J (2017) Nucleic Acids Res 45, 7299-7308
3. Partouche D, Malabirade A, Bizien T, Velez M, Trepout S, Marco S, Militello V, Sandt C, Wien F, Arluison V. (2018) Methods Mol Biol 1737, 321-340
4. Malabirade A, Morgado-Brajones J, Trepout S, Wien F, Marquez I, Seguin J, Marco S, Velez M, Arluison V. (2017) Sci Rep 7, 10724
5. Malabirade A, Partouche D, El Hamoui O, Turbant F, Geinguenaud F, Recouvreux P, Bizien T, Busi F, Wien F, Arluison, V. (2018) in revision for Scientific Reports