

MASTER «*In Silico* Drug Design»

2ème année

PROPOSITION DE STAGE

Année Universitaire 2021 /
2022



Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: Dr Patrick Mehlen

Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et Numéro d'affiliation de l'unité : Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon – UMR, Inserm U1052, CNRS 5286, Université Lyon 1, Centre Léon Bérard

Adresse précise du Laboratoire : 151 cours Albert Thomas 69424 Lyon cedex 03

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Pr Fabien Zoulim

E-mail : fabien.zoulim@inserm.fr

Nom du Responsable du stage : Dr Christophe Combet / Dr Barbara Testoni

Téléphone : 04 72 68 19 63 / 04 72 68 19 75

E-mail : christophe.combet@inserm.fr / barbara.testoni@inserm.fr

HDR : oui

Ecole doctorale de rattachement : Ecole Doctorale de Biologie Moléculaire, Intégrative et Cellulaire de Lyon (BMIC, ED340)

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : Bioinformatique structurale, Interactions protéines-protéines, relations hôte-virus, cible thérapeutiques.

Titre du stage :

Analyses in silico des interactions de la protéine core du virus de l'hépatite B et du complexe régulateur d'histone HIRA.

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

Description du sujet (quelques lignes):

Les infections chroniques par le virus de l'hépatite B sont les maladies infectieuses chroniques les plus prévalentes et sont la première cause de carcinome hépatocellulaire. Ces infections chroniques sont caractérisées par la persistance d'un ADN circulaire clos de manière covalente (ADNccc) viral dans le noyau des hépatocytes infectés du foie. Cet ADNccc est une structure chromatinienne, régulée de manière dynamique et épigénétique, construite par la protéine core du virus et les histones cellulaires, qui permet sa persistance et sa régulation transcriptionnelle. Il n'est pas éliminé par les thérapies actuelles. De nouvelles connaissances sur les facteurs impliqués dans la persistance et l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc sont donc nécessaires pour le développement de nouvelles thérapies curatives de l'infection chronique.

Nous avons démontré que la protéine HIRA (« histone regulator A (HIRA) »), une chaperonne du variant d'histone H3.3, est un facteur pro-viral essentiel pour la formation de l'ADNccc et pour le maintien de son activité transcriptionnelle. De plus, l'association de la protéine virale core (HBc) avec HIRA suggère une possible interaction entre les deux protéines.

Notre objectif est d'explorer le rôle du complexe HIRA dans l'association de l'histone H3.3 avec l'ADNccc et l'implication de la protéine virale HBc dans ce phénomène, en tant que mécanisme spécifique du virus pour détourner la machinerie cellulaire de l'hôte pour la réplication virale et cible thérapeutique potentielle.

L'objectif du stage, qui se place dans le champ de la bioinformatique structurale des protéines, est de comprendre les interactions moléculaires clés et les résidus critiques impliquant les protéines du complexe HIRA et HBc pour la formation de l'ADNccc. Le travail comprendra l'extraction de données de littératures et de bases de données publiques sur les protéines d'intérêt ainsi que la modélisation du complexe HIRA et de son interaction avec HBc à l'aide d'outils bioinformatiques de dernière génération. Le travail du stagiaire sera étroitement lié à la partie expérimentale réalisée par les autres membres de l'équipe, les résultats bioinformatiques servant de guide aux expériences fonctionnelles.