



Amyloïdes fonctionnels, adaptation bactérienne et nouveaux antibiotiques

Spécialité Biophysique

Niveau d'étude Bac+5

Formation Master 2

Unité d'accueil [LLB/GSBD](#)

Candidature avant le 28/03/2019

Durée 4 mois

Poursuite possible en thèse oui

Contact [ARLUISON Veronique](#)

+33 1 69 08 32 82

veronique.arluison@cea.fr

Autre lien

http://iramis.cea.fr/Phoce/Vie_des_labos/Ast/ast.php?t=fait_marquant&id_ast=2789

Résumé

Le projet porte sur l'analyse de l'autoassemblage d'une protéine bactérienne impliquée dans la réponse aux changements environnementaux auxquels la bactérie doit faire face lors de la colonisation de l'hôte. Bloquer la fonction de cette protéine ouvre une voie pour développer de nouveaux antibiotiques et fait l'objet de ce stage.

Sujet détaillé

Le projet proposé porte sur l'analyse de l'autoassemblage d'une protéine bactérienne appelée Hfq, interagissant avec les acides nucléiques. Cette protéine est impliquée dans la réponse aux changements environnementaux, auxquels la bactérie doit faire face lors de la colonisation de l'hôte. Seule cette adaptation permet la progression de l'infection. Bloquer la fonction de Hfq ouvre donc une voie pour développer de nouveaux antibiotiques. Cette fonction dépend de l'autoassemblage de Hfq, reposant sur la formation d'une structure amyloïde, c'est à dire impliquant la formation de feuillettes β intermoléculaires résultant en des structures fibrillaires. Dans le cas de Hfq, ce type de structure est appelée amyloïde fonctionnel car elle aide à maintenir l'état physiologique normal de la cellule. Le terme fonctionnel est utilisé par opposition aux amyloïdes «toxiques» retrouvés lors de maladies neurodégénératives. La formation des fibres amyloïdes et leur structure locale (empilements de brins β) peuvent être caractérisées par différentes approches de biophysique dont les techniques de le dichroïsme circulaire sur synchrotron SRCD (pour accéder à une gamme d'UV lointains), de diffusion des rayonnements X et neutrons (diffraction et diffusion aux petits angles), de spectroscopie de fluorescence ou de microscopie moléculaire (TEM/AFM). Ces approches ont été utilisées avec succès sur Hfq et ont fait l'objet de plusieurs publications. Récemment, nous avons observé que certains composés connus pour empêcher l'autoassemblage des amyloïdes formés au cours de pathologies neurodégénératives sont capables d'affecter la fibrillation Hfq et la survie de la bactérie. Cette approche pour développer une nouvelle classe d'antibiotiques.

Principales techniques concernées: Le projet portera sur le développement de techniques expérimentales en vue de caractériser les nanostructures de Hfq en présence de ces composés. Pour cela nous comptons utiliser les différentes

méthodes de biophysique précitées. En terme de structure secondaire, nous avons pu mettre en évidence une signature caractéristique des fibres amyloïdes par SRCD. Les structures formées seront analysées par microscopie moléculaire, diffraction et diffusion aux petits angles et microcalorimétrie. En se basant sur les données biophysiques obtenues, nous étudions également le repliement et le comportement dynamique de cette région dans le cadre d'une collaboration avec le groupe de P. Tuffery (Univ. Paris Diderot). L'analyse de la dynamique d'assemblage permettra d'aider à l'optimisation in silico des composés. Les analyses in silico et in vitro permettront de cribler des inhibiteurs et d'évaluer leur efficacité (mesures de concentrations inhibitrices des composés, IC50).

Quelques publications récentes sur le sujet (noms des étudiants du groupe impliqués avec une *)

1. Malabirade*, A., Jiang, K., Kubiak*, K., Diaz-Mendoza*, A., Liu, F., van Kan, J. A., Berret, J. F., Arluison, V., and van der Maarel, J. R. C. (2017) *Nucleic Acids Res* 45, 7299-7308
2. Malabirade, A.*, Morgado-Brajones, J.*, Trepout, S., Wien, F., Marquez, I., Seguin, J., Marco, S., Velez, M., and Arluison, V. (2017) *Sci Rep* 7, 10724
3. Partouche, D*, Malabirade, A*, Bizien, T., Velez, M., Trepout, S., Marco, S., Militello, V., Sandt, C., Wien, F., and Arluison, V. (2018) *Methods Mol Biol* 1737, 321-340 (Eds. Springer ; ISBN: 978-1-4939-7633-1)

Voir aussi faits marquants IRAMIS et actualités synchrotron SOLEIL :

http://iramis.cea.fr/Phoce/Vie_des_labos/Ast/ast.php?t=fait_marquant&id_ast=2789

<https://www.synchrotron-soleil.fr/fr/actualites/amyloides-fonctionnels-et-adaptation-bacterienne>

Mots clés

Microbiologie, Biochimie

Compétences

Dichroïsme circulaire sur synchrotron SRCD (pour accéder à une gamme d'UV lointains), Diffusion des rayonnements X et neutrons (diffraction et diffusion aux petits angles), Spectroscopie de fluorescence ou de microscopie moléculaire (TEM/AFM), Microcalorimétrie, Modélisation moléculaire

Logiciels

Summary

Full description

Keywords

Skills

Softwares