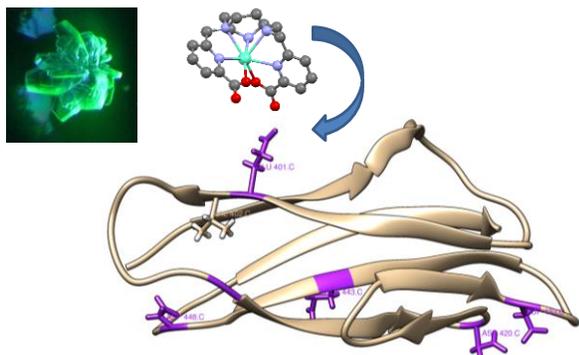


Etudes des interactions supramoléculaires entre complexes de lanthanides et protéines.

Natacha Gillet et Olivier Maury

natacha.gillet@ens-lyon.fr; oliver.maury@ens-lyon.fr Laboratoire de Chimie, Ecole Normale Supérieure de Lyon ; UMR-CNRS 5182, 46 allée d'Italie, 69364 Lyon cedex 07,

L'introduction de complexes de lanthanides dans les cristaux de protéines est une approche efficace pour la détermination de structures protéiques à haute résolution en utilisant des techniques de diffraction des rayons X basées sur la diffusion anormale. Depuis une dizaine d'année notre groupe a montré que ces complexes peuvent également jouer le rôle de glue moléculaire et agir comme de véritables agents de nucléation favorisant la cristallisation des macromolécules biologiques et la résolution de leur structure par diffraction des rayons X. La nouvelle dernière génération de complexes a été baptisée cristallore et fait actuellement l'objet d'une commercialisation par la société Polyvalan. Ces complexes sont capables d'induire de nouvelles conditions de cristallisation et d'améliorer la qualité cristalline des cristaux dérivés pour de nombreuses protéines. Cependant leurs mécanismes d'action demeurent encore mal connus. La compréhension de ces mécanismes implique l'étude des interactions supramoléculaires entre le complexe et la protéine à l'état solide dans les cristaux dont la structure a été résolue mais également en solution avant la nucléation notamment par spectroscopie RMN. En complément, des approches théoriques utilisant des méthodes avancées de dynamiques moléculaires (méthodes classiques et QM/MM) permettent d'expliquer les résultats expérimentaux et étudier en détail le mécanisme de cristallisation. ¹



Dans ce contexte nous proposons d'étudier l'interaction du cristallore avec l'ubiquitine, une petite protéine soluble en combinant approches expérimentales et théoriques. La/le candidat-e réalisera l'étude de la co-cristallisation du cristallore avec l'ubiquitine au laboratoire et sur les plateformes de cristallisation à haut débit et réalisera l'imagerie des cristaux obtenus. L'essentiel du travail consistera à utiliser les approches théoriques

de dynamiques moléculaires pour étudier les interactions supramoléculaires en solution et in fine proposer un mécanisme pour la cristallisation de cette protéine modèle. Dans un second temps le travail sera étendu aux variants du cristallore développés au laboratoire.

Toute candidature devra comporter un CV avec une description succincte des travaux de recherche réalisés au cours des stages antérieurs, une lettre de motivation et si possible une lettre de recommandation.

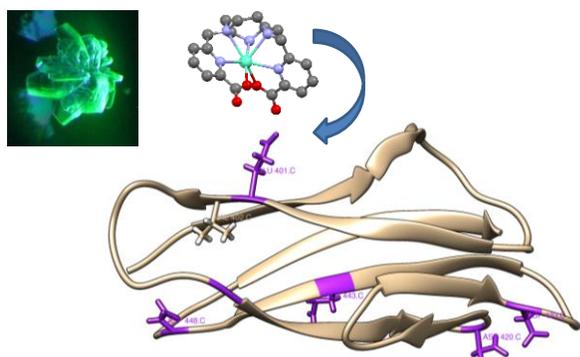
(1) Engilberge, S.; Riobé, F.; Wagner, T.; Di Pietro, S.; Breyton, C.; Franzetti, B.; Shima, S.; Girard, E.; Dumont, E.; Maury, O. *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24 (39), 9739–9746. <https://doi.org/10.1002/chem.201802172>.

Study of supramolecular interactions between proteins and lanthanide complexes

natacha.gillet@ens-lyon.fr; oliver.maury@ens-lyon.fr Laboratoire de Chimie, Ecole Normale Supérieure de Lyon ; UMR-CNRS 5182, 46 allée d'Italie, 69364 Lyon cedex 07,

For years, X-ray crystallography has been used to obtain protein structures and understand biomolecules functions and properties. However, it requires the formation to sufficiently good crystal which can be sometimes hardly obtained. To enhance the crystallization rate and the resolution of the structure, new generations of molecular glue based on lanthanide complexes have been developed and commercialized by the Polyvalan Start up. These complexes increase the crystals quality and quantity for many proteins and can also be used *in cellulo* to drive the crystallisation of protein complexes, or in association with other structure determination approaches such as NMR. However, their mechanisms remain unknown. To understand them, we mix interaction studies at solid state (by X-Ray crystallography), in solution (by NMR) and using computational approaches based on all-atom molecular modelling. Our recent computational results have allowed us to explain some experimental data and provide some clues about the crystallization mechanism.¹

In this context, we propose to study here the interactions between the molecular glues and the ubiquitin by combining computational and experimental approach. The main part of the work will consist in using molecular dynamics approaches to study supramolecular interactions in solution and propose a mechanism for protein crystallization. The student will also be invited to participate to the experimental co-crystallization study on the high flow crystallization platform and to image the obtained crystal. The study will be eventually extended to different complexes proposed by our group.



(1) Engilberge, S.; Riobé, F.; Wagner, T.; Di Pietro, S.; Breyton, C.; Franzetti, B.; Shima, S.; Girard, E.; Dumont, E.; Maury, O. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24* (39), 9739–9746. <https://doi.org/10.1002/chem.201802172>.