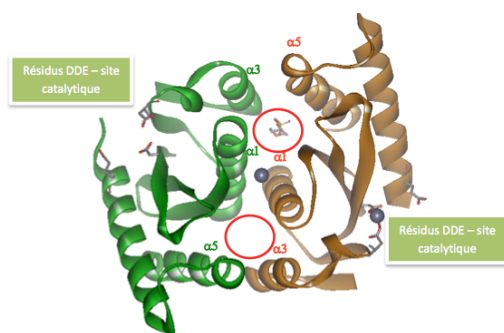


Proposition de sujet de recherche Rentrée 2014

Synthèse d'inhibiteurs potentiels de l'intégrase du retrovirus RAV-1

Equipe Supramolécules, Matériaux et Stéréochimie (ENS Lyon, laboratoire de chimie)
en collaboration avec
Equipe de biocristallographie et biologie structurale des cibles thérapeutiques (IBCP Lyon)

Les rétrovirus sont des virus enveloppés à ARN simple brin, responsables de nombreuses maladies animales et humaines. Le représentant le plus connu est le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), responsable du SIDA. On trouve des virus de cette famille chez les animaux d'élevages, les chevaux et les animaux de compagnie comme le chat. Récemment, l'équipe du Pr P. Gouet (IBCP Lyon) a découvert que le domaine catalytique central de l'intégrase (IN) du rétrovirus aviaire "Rous Associated Virus type 1" (RAV-1, qui est un bon modèle d'étude du VIH) pouvait s'associer suivant un nouveau type d'interface de dimérisation stabilisée par trois paires d'hélices alpha. Cette interface moléculaire est radicalement différente de celle observée dans toutes les autres structures d'IN publiées à ce jour. De plus, une cavité enfouie dans la nouvelle interface qui accueille une molécule d'acide 2-(N-morpholino)-éthanesulfonique (MES), tampon utilisé pour la cristallisation, a été identifiée. Le MES pourrait donc participer à la stabilisation de l'interface sous cette forme.



Nouvelle interface dimérique de RAV1-IN faisant apparaître la molécule de MES à l'interface.

Le projet, collaboration entre l'équipe de biocristallographie de l'IBCP (Lyon) dirigée par le Pr P. Gouet, l'équipe de Supramolécules, Matériaux et Stéréochimie dirigée par le Dr JP Dutasta (Laboratoire de chimie, ENS de Lyon) et l'équipe Rétrovirus et Intégration Virale dirigée par le Dr C. Ronfort (UMR 754, INRA, Univ. Lyon I), consiste à concevoir, synthétiser et évaluer des molécules susceptibles de stabiliser le plus efficacement possible l'interface de dimérisation dans cette nouvelle conformation et inhiber ainsi le processus d'intégration. En effet, le site de fixation du MES étant différent du site catalytique de l'IN ciblé par l'Isentress® (seul antirétroviral sur le marché visant le cycle d'intégration du virus) on pourrait ainsi avoir accès à terme à des médicaments ciblant ces deux sites et qui pourraient être utilisés en synergie.

Le stage se fera en collaboration entre le département de chimie et l'équipe de biocristallographie de l'IBCP de Lyon. Les objectifs sont les suivants :

- 1) Synthèse (et identification de voies d'accès alternatives) des structures identifiées comme potentiellement intéressantes répondant aux critères de solubilité permettant d'atteindre les concentrations nécessaires pour les évaluations in vitro.
- 2) Optimisation des protocoles permettant de réaliser des mesures d'affinité et évaluation des molécules synthétisées pendant le stage mais aussi de molécules déjà obtenues en amont du stage et donc immédiatement disponibles pour les optimisations des tests.
- 3) Si des molécules présentent de bonnes constantes d'affinité (K_d de l'ordre du mM, nM), elles seront retenues pour valider expérimentalement le site de fixation via des expériences de co-cristallisation protéine-ligand et effectuer in vitro des mesures des mesures d'inhibition des activités de l'IN.

Contacts et encadrants :

ENS Lyon : Philippe Maurin (philippe.maurin@ens-lyon.fr) tél : 04 72 72 87 33 et Benjamin Bourdon.

IBCP Lyon : Patrice Gouet (pgouet@ibcp.fr). tel : 04 72 72 26 24.