

PROPOSITION DE STAGE DE MASTER (M2)

Equipe d'accueil : « Structure and Translation of Viral RNAs »

Unité : Cibles Thérapeutiques et Conception de Médicaments (UMR 8038)

Nom du responsable de l'équipe : Dr Bruno Sargueil

Adresse : Faculté de Pharmacie, 4 avenue de l'Observatoire 75006 Paris

Responsable de l'encadrement : Dr Nathalie Chamond

E-mail : nathalie.chamond@parisdescartes.fr

Dissection moléculaire du rôle de la structure de l'ARNg du VIH-1 sur les fonctions de DDX3X

Les hélicases à boîte DEAD sont des enzymes qui lient et remodelent l'ARN et les ribonucléoprotéines. Elles sont impliquées dans presque toutes les étapes du métabolisme de l'ARN et sont des acteurs majeurs de la régulation de l'expression génique. DDX3X est une hélicase à boîte DEAD humaine impliquée dans de nombreux processus cellulaires. Elle participe notamment à la régulation de la progression du cycle cellulaire, à l'apoptose, et elle est aussi impliquée dans les processus tumoraux et dans la réponse immunitaire antivirale. DDX3X est essentielle au cycle réplcatif du VIH-1 et intervient dans l'export nucléaire de l'ARN génomique viral (ARNg) et dans sa traduction ; ce qui fait d'elle une cible prometteuse pour le développement d'antiviraux. Cependant, la façon dont elle se lie et remodèle les structures de l'ARN viral n'était pas claire. Nos travaux précédents nous ont permis de montrer que l'ARNg du VIH-1 est un substrat "physiologique" fonctionnel pour l'enzyme (de Bisschop et al., 2019) et mettent en évidence la présence de déterminants de l'ARN et de la protéine impliqués dans la spécificité de l'activité hélicase de DDX3X. Par l'utilisation d'une approche comparative de la structure (probing par SHAPE) de cet ARN et de l'activité hélicase de DDX3X, nous révélons un nouveau modèle de structure des dimères de l'ARNg du VIH-1 mais aussi l'importance des remaniements structuraux induits par DDX3X (Chamond et al., 2025). Lors de ce stage, nous souhaitons poursuivre ce travail visant à améliorer notre compréhension de la relation structure-fonction de l'ARN et plus spécifiquement nous proposons 1/ d'évaluer l'influence des modifications épitranscriptomiques et/ou l'influence des régions riches en G sur la structure identifiée et 2/ d'évaluer les conséquences du remaniement de cette structure par DDX3X lors de différentes étapes du cycle viral. Pour cela, l'étudiant.e utilisera des approches de biochimie structurale développées au laboratoire (transcription in vitro, méthylation des ARNs et probing par SHAPE) ainsi que des approches biochimiques et moléculaires d'évaluation des fonctions de DDX3X sur cet ARN structuré (traduction in vitro, transcription reverse et test de dimerisation).

L'équipe d'accueil

Notre équipe « Structure and Translation of viral RNAs » dirigée par B. Sargueil a pour objectif d'éclairer le rôle des structures de l'ARN dans le cycle viral, et plus particulièrement dans la traduction des protéines virales afin de les valider en tant que cible thérapeutique ; en cohérence avec les projets de l'unité CiTCoM. Nous développons trois axes de recherche : 1/ le développement de nouvelles approches de modélisation de la structure tertiaire des ARNs, 2/ l'étude des interactions entre l'ARN viral et la machinerie de traduction et 3/ l'étude des rôles d'enzymes cellulaires telles que les hélicases et les méthylases dans la manipulation de l'ARN.