



Proposition de thèse

Titre : Agrégation et désagrégation de peptides amyloïdogènes de la β -lactoglobuline : rôle de l'hydratation

Responsable : N. Taulier (courriel : nicolas.taulier@upmc.fr, tél. 01.44.41.49.69)

Laboratoire : Laboratoire d'Imagerie Paramétrique. UMR 7623 CNRS – UPMC. 15 rue de l'école de médecine, escalier A, 3^{ème} étage, 75006 Paris.

Description du projet de thèse.

L'élucidation du mécanisme par lequel les protéines se convertissent en fibres amyloïdes, constitue un objectif d'importance majeure. Il est connu que de nombreux peptides et protéines, sans aucun rapport avec des pathologies connues, sont susceptibles de former des fibrilles amyloïdes ; ce fait suggère que ce mode d'organisation structurale est une propriété intrinsèque des chaînes polypeptidiques. Ce mécanisme peut être réversible selon la littérature, ouvrant ainsi la porte à des processus désagrégation utiles. Un exemple dans ce domaine est celui de la β -lactoglobuline (BLG), protéine majoritaire du lait de mammifères, qui forme de telles fibres dans des conditions expérimentales définies. Notre objectif est de comprendre les étapes initiales de ce processus d'agrégation en nous focalisant sur des fragments isolés de la protéine BLG les plus susceptibles de former des complexes amyloïdes. C'est le cas par exemple du fragment β I (composé de 8 acides aminés) peptide connu pour former des fibres et des agrégats amyloïdes à 37°C et en présence de 5 M d'urée.

Parmi les questions rarement abordées figure le rôle de l'hydratation dans la formation et la propagation de l'agrégation amyloïde dans laquelle les séquences hydrophobes semblent jouer un rôle important.

Pour élucider ces questions notre laboratoire a commencé l'étude des premières étapes de l'agrégation du fragment β I en fonction de la concentration en peptide, à l'aide de simulations de dynamique moléculaires « tout atome ». Nos premiers résultats indiquent que les peptides forment très rapidement une structure en feuillets- β (au bout d'environ 100 ns). Cette configuration leur permet de s'agréger en un oligomère stable. Parmi les objectifs de ce projet de thèse, l'un sera d'évaluer en détail la stabilité d'agrégats de plusieurs fragments peptidiques de la BLG en fonction de différents paramètres, tels que la concentration en peptide ou celle en osmolytes (par exemple l'urée, le tréhalose ...). Ces derniers sont en effet connus pour affecter les paramètres d'hydratation et le processus de l'agrégation amyloïde. Dans ce projet, nous nous focaliserons plus particulièrement sur la contribution de l'hydratation qu'il est possible d'évaluer par une analyse fine des résultats et une confrontation avec les résultats de mesures obtenues par des méthodes expérimentales de volumétrie. Ces méthodes consistent en des mesures de masse volumique et de vitesse



ultrasonore qui permettent d'évaluer le volume et la compressibilité d'un peptide ou d'un agrégat. Ces deux paramètres sont extrêmement sensibles à toute modification de l'hydratation ce qui justifie leur pertinence.

Dans ce projet l'étudiant participera principalement à la partie numérique mais prendra aussi part à la partie expérimentale. La partie numérique du projet sera dirigée par Stéphane Abel et la partie expérimentale par Nicolas Taulier et Marcel Waks

Publications récentes du groupe sur le sujet :

Abel, S., F.-Y. Dupradeau, E.P. Raman, A.D. MacKerell Jr., and M. Marchi. Molecular simulations of Dodecyl-b-Maltoside micelles in water: Influence of the headgroup conformation and force field parameters. *J. Phys. Chem. B* **115** (2011) 487–499.

Molecular Dynamics Simulations of Cytochrome c unfolding in AOT Reverse Micelles : the first steps. S. Abel, M. Waks, M. Marchi. *Eur. Phys. J. E* **32** (2010) 399-409.

Effect of surfactant conformation on the structures of small size nonionic reverse micelles : A molecular dynamics simulation study. S. Abel, M. Waks, M. Marchi, W. Urbach. *Langmuir* **22** (2006) 9112-9120.

Structure, stability, and hydration of a polypeptide in AOT reverse micelles. S. Abel, M. Waks, W. Urbach, M. Marchi. *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 382-383.

Site web du groupe : <http://www.labos.upmc.fr/lip/spip.php?rubrique27>