

HDR Claire Lesieur, 1er Septembre 2017.

Le manuscrit de mon HDR est écrit en anglais car deux des jurys ne parlent pas français. Je vous prie de trouver ci-dessous un résumé, en français.

Résumé (in French)

Mon travail de recherche consiste à étudier les changements de formes, ou plasticités structurales, inhérents à la fonction biologique des protéines (polymère du vivant). Cette plasticité structurale comprend d'abord les changements de formes qui se produisent au cours de la construction de la protéine, étape qui suit sa synthèse. Puis il est question des changements de formes qui ont lieu pour répondre à la fonction biologique de la protéine, souvent appelés dynamique de la protéine, dynamique faisant référence aux mouvements de ses atomes et aux changements d'interactions atomiques induits. Et finalement, il s'agit aussi de prendre en compte les changements de formes qui ont lieu sur une échelle de temps plus large, que l'on pourrait qualifier de "temps évolutif", qui résultent des perturbations génétiques et environnementales, subies par un organisme vivant, qui modifient continuellement la composition chimique de ces protéines. Ici on sait que les conséquences des mutations ou des conditions environnementales, se déclinent en trois catégories. La protéine est robuste aux mutations, i.e. qu'elle maintient sa fonction malgré la mutation. La protéine adapte sa fonction, i.e. que la protéine change de fonction après mutation, ce qui lui permet d'évoluer au cours du temps et de s'adapter éventuellement en répondant à de nouveaux besoins liés à un changement environnemental, par exemple. La protéine perd sa fonction après mutation, ce qui peut parfois entraîner le développement de maladie si cette fonction n'est pas dupliquée par une autre protéine dans l'organisme et que cette fonction est vitale pour la survie de l'organisme. Il existe une catégorie supplémentaire dans les cas de mutations multiples, où on observe des phénomènes compensatoires, c'est à dire que deux mutations individuelles n'ont pas les mêmes conséquences lorsqu'elles se produisent ensemble que seules. On peut citer l'exemple des mutations "rescues" qui compensent des mutations pathologiques individuelles associées à des cancers. Ou encore, les mutations adaptatives qui combinées avec une mutation neutre, produisent une nouvelle fonction. Ces phénomènes de compensations illustrent en fait le caractère non additif et non linéaire du comportement des protéines. Pour le moment, il

y a peu d'information sur les mécanismes structuraux et sur la plasticité structurale, sous-jacents l'impact fonctionnel des mutations. Nous participons activement à combler ce vide.

Depuis mon travail de Master 2 jusqu'en 2014, j'ai travaillé sur la plasticité structurale associée à la construction des protéines, soit par des approches expérimentales (1994 à 2008) soit par des approches théoriques (à partir de 2008). Plus récemment, je me suis intéressée à la plasticité structurale associée aux mutations non-synonymes, c'est-à-dire aux mutations génétiques qui modifient la composition en acides aminés d'une protéine. Le résultat de l'ensemble de mes travaux peut se résumer synthétiquement comme suit. Lorsque j'ai commencé ma carrière de chercheur, master 2 et thèse, une protéine était considérée comme un objet avec une séquence unique menant à une structure unique de fonction unique. Mes travaux et ceux de nombreux autres chercheurs ont montré qu'en réalité, il était plus correcte de considérer une protéine comme: (i) un ensemble de séquences alternatives pouvant reproduire une même structure, (ii) un ensemble de structures alternatives pouvant reproduire la même fonction et (iii) un ensemble de séquences pouvant innover structurellement et fonctionnellement. Tout simplement, une protéine est un objet à la fois robuste et évolutif. Ces performances fonctionnelles de robustesse et d'adaptabilité, reposent sur le principe de la combinatoire: à partir d'un jeu d'acides aminés ordonnés, naissent des solutions alternatives, en termes de séquences et de structures, qui sont capables de reproduire une même fonction ou de la faire évoluer.

Au cours de ces années, le recensement des génomes a permis aussi de comprendre le caractère multifactoriel des pathologies, et le rôle des mutations multiples, à savoir les fonds génétiques individuels, dans le développement d'une maladie ou la réaction vis à vis d'un traitement médicamenteux, via les "mutations rescues". Mes travaux récents s'attèlent à l'étude du rôle de la plasticité structurale dans ces phénomènes compensatoires, et il apparait de plus en plus claire que les protéines incorporent dans leur construction et structure fonctionnelle des codes correcteurs qui permettent ces phénomènes non linéaires compensatoires.

Maintenant, mes travaux se poursuivent sur la plasticité structurale avec l'exploration de deux nouvelles lignes directrices, une approche théorique basée sur la théorie des pavages, essentielle pour identifier les zones charnières d'une structure sur lesquelles reposent la plasticité, et un développement technologique innovant visant à mesurer

expérimentalement la dynamique moléculaire associées aux protéines. De plus, en constatant l'optimisation spatiale de l'agencement des atomes d'une protéine assurant la durabilité de ses performances, nous avons aussi envie d'explorer l'idée de se servir de ses structures protéiques comme modèle de référence d'agencement spatial optimisé pour trouver de nouvelles pistes d'optimisation spatiale urbaine.

L'ingéniosité naturelle des protéines, résultant d'une évolution sur plus de 3 milliards d'année, est illustrée dans la figure 1, avec la polyketide synthétase (PKS), véritable usine de production de métabolites secondaires, plus communément connues sous le nom d'ANTIBIOTIQUES¹.

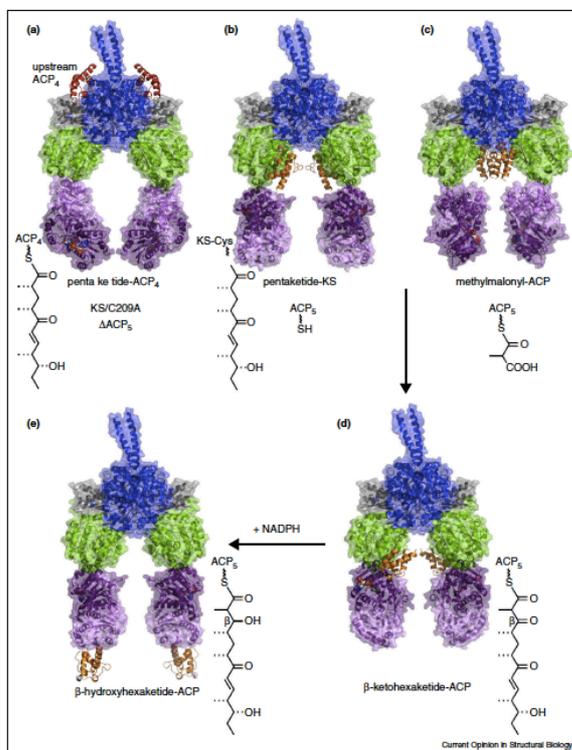


Figure 1. Performances des Polyketide synthétases (PKS) (figure from¹). Les PKS ont diverses séquences qui s'organisent en modules structuraux (colorés différemment sur la figure), chaque module ayant pour fonction la production d'une entité chimique. Les modules s'agencent structurellement de plusieurs façons afin de produire ensemble une multitude de métabolites de structures chimiques différentes.

J'ai découvert ce cas en intégrant le laboratoire AMPERE en 2016, laboratoire qui allie avec hardiesse et succès, la microbiologie, le génie électrique et l'ingénierie des systèmes (conception maîtrisée).

Pour finir, je dirais que mes travaux sont évidemment le fruit d'un travail collectif, et d'échanges informels ou formels avec de nombreux collègues.

Reference

Smith, J. L., Skiniotis, G. & Sherman, D. H. Architecture of the polyketide synthase module: surprises from electron cryo-microscopy. *Curr Opin Struct Biol* 31, 9–19 (2015).