

# Développement de nouveaux outils de reconnaissance moléculaire pour l'étude des Prions

## Champs scientifiques

Biologie  
Biochimie  
Physique

## Mots clés

prion, oligomer, bacteriophage library, ligand selection, topology, species barrier

### **1. Le laboratoire, le projet**

A l'Inra, l'équipe MAP<sup>2</sup> (Macro-Assemblages Protéiques et Maladies à Prion) travaille depuis 1996 sur les prions de mammifères, agents infectieux non conventionnels constitués d'une protéine mépliée qui s'accumule notamment dans le cerveau et provoque des désordres neurodégénératifs d'issue irrémédiablement fatale chez l'homme et l'animal.

Les objectifs de nos recherches consistent à :

- étudier la diversité conformationnelle de la protéine prion et à comprendre ses mécanismes d'assemblage
- déterminer le support biologique de la diversité et du potentiel évolutif des prions et comprendre les bases moléculaires de leur pathogénicité, en travaillant notamment sur la caractérisation physico-chimique, biochimique et particulière de l'agent infectieux
- étudier la biologie cellulaire et la neurotoxicité des prions

Les maladies à prions, d'Alzheimer ou de Parkinson étant toutes dues au mauvais repliement d'une protéine de l'hôte, l'équipe a aussi développé des approches comparées destinées à mieux comprendre les processus moléculaires et physiopathologiques impliqués dans ces pathologies neurodégénératives en développant des outils ex vivo et in vivo originaux.

*Inra's MAP team has been working on mammalian prions since 1996. Prions are non-conventional agents, whose pathogenic properties arise from the change in the conformation of the natural prion protein. Its accumulation in the brain causes fatal neurodegeneration in Human and mammals.*

*Our objectives are to:*

- *study the conformational diversity of the prion protein and understand the assembly mechanisms*
- *determine the biological support for structural diversity and evolution potential of prions and uncover the molecular basis for prion pathogenic properties through the biophysical and biochemical characterization of the prion agent*
- *study the prion cell biology and neurotoxicity*

*Since prion, Alzheimer and Parkinson's diseases are all resulting from the misfolding of a host protein, the team also developed several ex vivo and in vitro tools designed to better understand the molecular and physiopathological events involved in these neurodegenerative processes.*

## Site web :

<https://www6.jouy.inra.fr/vim>

## 2. Le candidat

### Le poste

Le projet concerne la Biochimie structurale des agents transmissibles non conventionnels (prions) et fait appel à des connaissances de Biophysique et de biochimie structurale. La personne recrutée travaillera en collaboration avec plusieurs chercheurs de l'équipe et de laboratoires voisins avec lesquels nous nouons des relations étroites. Les activités de la personne recrutée porteront sur la sélection de candidats pour le criblage de la banque d'Alpharep, sur leur purification et préparation pour le criblage effectif. L'essentiel du projet doit concerner ensuite la caractérisation biochimique et biophysique des ligands sélectionnés

*The project deals with structural biochemistry of unconventional transmissible agents (prions) and skills in biophysics instruments and in structural biochemistry will be appreciated. The recruited scientist will interact closely with the scientists of the team and associated labs. The main activities will concern first the selection of candidates, then purification and immobilization processes for the effective screening screening of the AlphaRep library. The main activities of the project will focus on biophysical and biochemical characterization of the selected ligands.*

### Les objectifs

Dans un premier temps, la personne recrutée devra sélectionner et purifier les différentes cibles utilisées pour le criblage des banques de protéines (AlphaRep) : PrP recombinantes, dont une large série de mutant structuraux est disponible, PrP extractive sous différentes formes : monomérique, oligomérique ou sous forme de fibrilles.

Après criblage et sélection des clones d'alphaRep les plus spécifiques, ces ligands seront produits sous forme recombinante pour évaluer leur potentiel en termes de :

- modulation de l'agrégation
- spécificité de la reconnaissance et discrimination entre souches de prions
- adjuvant de cristallisation pour l'étude de structures intermédiaires

*The first part of the project requires the selection and purification of the targets among a large series of recombinant structural mutants of PrP and several strains of extractive PrP: monomeric, oligomeric and fibril forms of prion will be purified using classical and adapted separation techniques.*

*After screening and selection of the most reactive Alpharep clones, the ligands will be produced as recombinant products and evaluated for their potentials in:*

- aggregation modulation
- discrimination between strains
- adjuving the crystallization of intermediate prion structures

### Les compétences recherchées

Le projet concerne la Biochimie structurale des agents transmissibles non conventionnels (prions) et fait appel à des connaissances de Biophysique et de biochimie structurale.

*The project deals with structural biochemistry of unconventional transmissible agents (prions) and skills in biophysics instruments and in structural biochemistry will be appreciated.*

### ***Caractéristiques administratives***

- Contrat CDD (projet DIM 1 health)
- Durée 24 mois
- Prise de fonction entre le 01 et le 31 janvier 2020
- Localisation : Jouy en Josas (78)
- Salaire entre 25 et 35 k€, selon expérience
- Contact : Pierre Sibille : [Pierre.sibille@inra.fr](mailto:Pierre.sibille@inra.fr)

Faire parvenir CV + Lettre de motivation / recommandation avant le 30 Novembre 2019