



Laboratoire TIMC-IMAG

UMR 5525

Université Grenoble Alpes – CNRS

*Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité -
Informatique, Mathématiques et Applications, Grenoble*

Stage Master 2 en biologie computationnelle

Principes moléculaires et évolutifs gouvernant la régiosélectivité des enzymes

Sujet: La prédiction et la conception des fonctions enzymatiques sont des défis de bio-ingénierie d'importance capitale. Le stage a pour but d'aborder ce problème à partir d'une étude computationnelle de la capacité de certaines enzymes de la chaîne respiratoire à réaliser la même réaction à différentes positions d'un même substrat, c'est-à-dire des enzymes ayant différentes régiosélectivités.

L'étude concernera la famille des monooxygénases à flavine (FMO) qui hydroxylient différentes positions du cycle phénol de l'ubiquinone (UQ) [1], une molécule clef de la production de l'énergie cellulaire. Nous chercherons ainsi à rationaliser la différence de régiosélectivité des UQ-FMOs à l'aide de deux types d'analyses computationnelles: i) une analyse phylogénomique et ii) une analyse statistique de la coévolution des acides aminés. Les études de phylogénomique consisteront en des alignements multiples de séquences à grande échelle suivis par l'inférence d'arbres phylogénétiques. Elles auront pour but d'inférer les scénarios de l'émergence et évolution de la régiosélectivité des UQ-FMOs. Les analyses de coévolution d'acides aminés [2] serviront à identifier les « secteurs » des UQ-FMOs, c'est-à-dire des réseaux physiques de résidus qui coévoluent ensemble et qui sont associés à la décomposition fonctionnelle des protéines [3]. Les résultats obtenus seront testés au laboratoire à l'aide d'expériences de biochimie.

Profil: Nous recherchons un.e candidat.e très motivé.e et ayant une solide formation en bioinformatique et/ou physique statistique, et souhaitant effectuer une thèse en biologie computationnelle (financement ANR acquis). Le/la candidat.e devra avoir le goût pour les approches interdisciplinaires, sachant qu'il/elle aura la possibilité de participer aux expériences de biochimie liées au projet.

Contacts: Sophie Abby sophie.abby@univ-grenoble-alpes.fr, Ivan Junier ivan.junier@univ-grenoble-alpes.fr, Fabien Pierrel fabien.pierrel@univ-grenoble-alpes.fr

Références:

[1] Pelosi, L., Ducluzeau, A.-L., Loiseau, L., Barras, F., Schneider, D., Junier, I., & Pierrel, F. (2016). Evolution of Ubiquinone Biosynthesis: Multiple Proteobacterial Enzymes with Various Regioselectivities To Catalyze Three Contiguous Aromatic Hydroxylation Reactions. *mSystems*, 1(4), e00091–16–16.

[2] Rivoire, O., Reynolds, K. A., & Ranganathan, R. (2016). Evolution-Based Functional Decomposition of Proteins. *PLoS Computational Biology*, 12(6), e1004817–26.

[3] Halabi, N., Rivoire, O., Leibler, S., & Ranganathan, R. (2009). Protein sectors: evolutionary units of three-dimensional structure. *Cell*, 138(4), 774–786.