

Caractérisations structurale et physico-chimiques de deux cibles thérapeutiques potentielles chez le parasite responsable du paludisme

Responsable de stage : Anaïs Merckx et Magali Blaud (Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes)

Contacts : anais.merckx@parisdescartes.fr, magali.blaud@parisdescartes.fr

Le parasite responsable du paludisme, *Plasmodium falciparum*, est transmis par la pique d'un moustique Anopheles dans les régions tropicales et subtropicales d'Asie, Afrique et Amérique du Sud. En 2015, 429000 décès sont dus au paludisme, 90% des cas recensés se trouvant en Afrique (WHO 2016). Cette maladie concerne les populations locales mais aussi les voyageurs. L'apparition de résistances est un réel problème de santé publique et il est urgent d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouvelles molécules antipaludiques pour les médicaments de demain.

Le crible d'une banque de composés chimiques sur la croissance du parasite *in vitro* a permis d'identifier des inhibiteurs du développement parasitaire ainsi que deux protéines cibles de ces inhibiteurs. Ces protéines sont indispensables au développement du parasite et représentent donc des cibles thérapeutiques potentielles. L'ADNc correspondant à chacune des protéines a déjà été synthétisé et cloné dans des vecteurs d'expression bactériens.

Le projet de ce stage consiste donc à optimiser l'expression des deux protéines sous la forme recombinante chez la bactérie *Escherichia coli*, de les purifier (chromatographie d'affinité, gel filtration) dans le but de réaliser en parallèle les caractérisations structurales (cristallographie aux rayons X et SAXS), et fonctionnelles par la caractérisation physico chimique des deux protéines ainsi que des complexes formés avec les inhibiteurs (Thermal binding assay, ITC par exemple). Ces données seront indispensables au développement et à l'optimisation des deux molécules identifiées afin qu'elles soient spécifiques du parasite.