

1 - Projet

Titre :	MODÈLES MOLÉCULAIRES 3D POUR LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER
Domaine :	5 - Biologie, médecine, santé
Section :	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

2 - Partenaires

	France	Cuba
Chef de projet 1		
Nom :	M. Leclerc Fabrice	M. Montero Cabrera Luis Alberto
Laboratoire 1		
Nom - Sigle :	Institute for Integrative Biology of the Cell (I2BC)	LQCT
Adresse :	I2BC CNRS - Univ. Paris Sud 15 rue Gregor Mendel	Facultad de Química, Universidad de La Habana. Zapata s/n entre G y Carlitos Aguirre, Vedado, Plaza de la Revolución.
Code Postal :	91405	10400
Ville :	Orsay	La Habana
Téléphone :	0169156214	5378781263
Télécopie :		
Email :	fabrice.leclerc@u-psud.fr	luis.montero@quimica.uh.cu
Site Web :	http://www.i2bc.paris-saclay.fr/spip.php?article392	
Numéro de l'école doctorale de rattachement:	577	
Nom de l'école doctorale de rattachement:	Structure et Dynamique des Systèmes Vivants	
Etablissement de rattachement 1 :	CNRS - UMR 9198 (SDV)	Université de La Havane
Adresse :	1 Avenue de la Terrasse	
Code Postal :	91198	
Ville :	Gif-sur-Yvette	
Pays :	France	Cuba
Site Web :	http://www.i2bc.paris-saclay.fr	
Etablissement de rattachement 2 :	Université Université Paris Sud (Paris11)	
Adresse :	15 rue Georges Clémenceau	
Code Postal :	91405	
Ville :	Orsay	
Pays :	France	
Site Web :	http://www.u-psud.fr/fr/index.html	

3 - Moyens demandés en 2017

France :

	Voyages et séjours (max 14 jours) chercheurs français	Voyages chercheurs cubains	Séjours chercheurs cubains (max 14 jours)	Séjours chercheurs cubains (15 jours et plus)
Nombre total de personnes	0	0	3	0
Nombre total de voyages	0	0	0	0
Durée total des séjours (en jours)	0	0	42	0

Cuba :

Nombre total de personnes
Nombre total de voyages
Durée total des séjours (en jours)

4 - Moyens demandés en 2018

France :

	Voyages et séjours (max 14 jours) chercheurs français	Voyages chercheurs cubains	Séjours chercheurs cubains (max 14 jours)	Séjours chercheurs cubains (15 jours et plus)
Nombre total de personnes	3	0	0	4
Nombre total de voyages	3	0	0	0
Durée total des séjours (en jours)	42	0	0	120

Cuba :

Nombre total de personnes
Nombre total de voyages
Durée total des séjours (en jours)

5 - Moyens demandés en 2019

France :

	Voyages et séjours (max 14 jours) chercheurs français	Voyages chercheurs cubains	Séjours chercheurs cubains (max 14 jours)	Séjours chercheurs cubains (15 jours et plus)
Nombre total de personnes	0	0	0	3
Nombre total de voyages	0	0	0	0
Durée total des séjours (en jours)	0	0	0	90

Cuba :

Nombre total de personnes
Nombre total de voyages
Durée total des séjours (en jours)

6 - Récapitulatif des équipes

Nom/Prénom	Grade/ Fonction	Age	Année soutenance Thèse	Laboratoire / organisme	Rôle dans le projet	% de participation	Concerné par voyage
M. Chevrollier Nicolas	doctorant	32	2017	I2BC	docking de fragments (MCSS), spécificité de liaison	75	Oui
M. Leclerc Fabrice	chargé de recherche CNRS	48	1997	I2BC	coordinateur (MCSS, Molpy, MD), nucléotides modifiés	60	Oui
M. Simoes Manuel	ingénieur	47	2006	Data Science	reconstruction de ligands (Molpy), gestion de données	20	Oui
M. Bencomo Martínez Alberto	étudiant	31	2021	LQCT	modélisation protéines/ligands, propriétés des ligands	50	Oui
M. González Alemán Roy	étudiant	25	2021	LQCT	dynamique moléculaires des complexes protéines/ligands	50	Oui
M. Hernández Castillo David	étudiant	24	2021	LQCT	propriétés physico-chimiques des ligands	50	Oui

M. Montero Cabrera Luis Alberto	Professeur	69	1980	LQCT	coordinateur	10	Oui
Mme Moreno Castillo Elena	étudiante	26	2021	LQCT	modélisation protéine/ligands	50	Oui
Mme Álvarez Ginarte Yoanna María	Professeure	42	2010	LQCT	encadrement et management	25	Oui

7 - Autres financements reçus

Autres financements reçus ou demandés ?	Association France Alzheimer et Maladies apparentées: AAP SM 2017
Avez vous déjà bénéficié d'un financement pour ce PHC ?	Non
Autres demandes déposées pour 2017 ?	Non

8 - Description du projet

Objectif scientifique et/ou technologique de la collaboration

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neuro-dégénérative conduisant à une démence progressive qui se traduit principalement par la perte de mémoire. D'après les données démographiques actuelles, elle se retrouve parmi les six principales affections considérées comme des priorités par l'Organisation Mondiale de la Santé en ce qui concerne la santé mentale. C'est la forme la plus courante de démence qui recouvre plus de 60% des cas de troubles de perte de mémoire. Des facteurs génétiques et environnementaux contribuent au caractère pathogène de la maladie et à sa progression. Dans les cas familiaux, trois gènes en particulier apparaissent impliqués: la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), la préséniline-1 (PSEN1) et la préséniline-2 (PSEN2). Les mutations dans ces gènes augmentent la production de peptides dérivés de APP: les peptides amyloïdes A-beta générés par des coupures protéolytiques catalysées par des enzymes de la famille des sécrétases: les sécrétases beta et gamma.

Bien que l'on ne comprenne pas complètement la physiopathologie de la MA qui est complexe, le modèle actuellement accepté et qui a fait l'objet de recherches à visée thérapeutique repose sur l'hypothèse amyloïde (Mullard, 2017). L'accumulation de peptides amyloïdes A-beta dans le cerveau constitue le point de départ des changements pathologiques (Figure 1). D'autres métabolites dérivés du précurseur APP correspondant à des fragments C-terminaux (APP-CTF) seraient également neurotoxiques (Tamayev & D'Adamio, 2012). La formation d'exosomes (vésicules extracellulaires) contenant le précurseur APP et ses métabolites dérivés pourrait contribuer à la propagation de matériels toxiques dans la circulation sanguine et à la progression de la MA. Du point de vue physiologique, la formation plaques amyloïdes entraînerait des dysfonctionnements synaptiques conduisant ensuite à la démence. Un premier stade asymptomatique marque le démarrage de dommages neuronaux et la première apparition de symptômes cognitifs. Le second stade se poursuit avec des altérations plus marquées de la cognition avant d'atteindre le stade ultime avec un état de démence.

A l'échelle moléculaire, l'action conjointe des sécrétases beta et gamma sur APP conduit à la production de peptides A-beta de longueurs variables mais majoritairement entre 39 et 42 acides aminés (A-beta39, A-beta40, A-beta42). Ces peptides peuvent s'agréger pour former des structures oligomériques appelées fibrilles amyloïdes dont certaines formes agrégées de A-beta42 ont été caractérisées du point de vue structurale (Colvin et al., 2016). La sécrétase-beta impliquée est l'enzyme 1 de coupure de APP ou BACE1 qui a également fait l'objet de nombreuses études en tant que cible thérapeutique (Barão et al., 2016) pour la conception et l'optimisation d'inhibiteurs (Gu et al., 2017). Une étude récente a identifié une famille d'inhibiteurs qui réduit le taux de peptides A-beta chez des primates non-humains (Mandal et al., 2016). L'expression de BACE1 et de APP est régulée à un niveau post-transcriptionnel par une protéine de liaison à l'ARN: HuD ou ELAVL4 connue pour être un facteur de régulation de la différenciation, maintenance et plasticité neuronale (Deschênes-Furry et al., 2006). HuD stabilise les ARN-messagers (ARNm) de APP et BACE1 en se liant à leur extrémité 3'UTR et augmente ainsi leur traduction (Kang et al., 2014). Outre le niveau d'expression de A-beta, les patients de la MA montrent aussi une augmentation significative du niveau d'expression de HuD, APP, BACE1 (Kang et al., 2014).

Les formes oligomériques de A-beta qui se structurent en profibrilles et fibrilles amyloïdes peuvent se lier à un récepteur: la protéine normale du prion (PrPC) (Lauren et al., 2009; Mashima et al., 2009). Cette liaison (A-beta)_n - PrPC serait à l'origine de dysfonctionnements synaptiques et fait aussi de PrPC une cible thérapeutique. L'agrégation massive de A-beta conduit ensuite à la formation de plaques amyloïdes qui entraînent une réaction inflammatoire et des lésions dans l'ensemble du cortex cérébral. APP et ses métabolites dérivés (A-beta, APP-CTF) apparaissent dans des vésicules extracellulaires (exosomes) qui circulent dans le sang et peuvent être considérés comme des biomarqueurs de la MA (Malm et al., 2016) utilisables en diagnostic (Kanninen et al., 2016). Inversement, ces vésicules ont aussi un potentiel thérapeutique comme transporteurs de molécules actives à des sites cellulaires spécifiques (Sarko & McKinney, 2017).

La stratégie thérapeutique contre la MA a conduit au développement de nombreuses molécules à visée thérapeutique ciblant: les peptides A-beta sous leurs différentes formes (forme soluble, formes oligomériques, plaques amyloïdes) et BACE1. Les formes de A-beta sont ciblées par des anticorps monoclonaux ou par immunothérapie; BACE1 est ciblée par des inhibiteurs peptidiques ou non peptidiques. Les résultats obtenus avec les anticorps monoclonaux ou par immunothérapie sont mitigés même si plusieurs anticorps sont parvenus en phase III d'essais cliniques (Mullard, 2017). Plusieurs inhibiteurs de BACE1 sont également en phase III; malheureusement ils se lient aussi à un homologue de BACE1: BACE2 et nos connaissances sur leur fonction est encore limitée.

Les approches de conception de drogues dites par-fragment ou FBDD (fragment-based drug discovery) ont conduit au développement de nombreuses drogues actuellement commercialisées par plus d'une douzaine de compagnies pharmaceutiques (Hajduk & Greer, 2007; Baker, 2013). Initialement popularisée par les travaux de S.W. Fesik des laboratoires Abbott utilisant une

approche expérimentale par RMN (Shuker et al., 1996), le champ d'application de ce type d'approche s'est rapidement étendu. Des méthodes *in silico* ont été développées sur la base des approches par-fragment dès le début des années 1990: l'un des exemples d'implémentation est le programme MCSS (Multiple copy simultaneous search: Miranker & Karplus, 1991) développé par M. Karplus (prix Nobel de Chimie 2013). Dans le cas de la MA, plusieurs drogues conçues par-fragment (Yang et al., 2009; Wyss et al., 2012) sont actuellement en essais cliniques (Yan, 2016).

Dans la cascade d'événements de la MA, allant de l'expression de BACE1 et à sa régulation jusqu'à la formation de plaques amyloïdes, une stratégie alternative a également été utilisée par le biais « d'anticorps chimiques »: le nom parfois donné aux aptamères. Ce sont des acides nucléiques (ARN ou ADN) générés et sélectionnés *in vitro* par la méthode SELEX (Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment) qui reconnaissent avec une forte affinité un ligand ou une protéine pouvant être utilisés en thérapie (Zhou & Rossi, 2017). Ils sont des agents prometteurs pour l'adressage ciblé de drogues, le diagnostic et la thérapie pour des troubles du système nerveux central (McConnell et al., 2014). Cette approche a été appliquée contre des cibles de la MA. Plusieurs aptamères ont pu être obtenus contre: BACE1, une forme oligomérique de A-beta ou encore la protéine PrPc (McConnell et al., 2014; Qu et al., 2017). Toutefois, leur utilisation nécessite des modifications chimiques (pour franchir la barrière membranaire) et ils présentent généralement l'inconvénient d'avoir une faible spécificité de liaison (Rahimi et al., 2009). Des perspectives d'application d'aptamères subsistent dans le cas des maladies neurodégénératives du fait de leurs propriétés avantageuses par rapport aux anticorps: leur petite taille, leur faible toxicité et immunogénicité (Qu et al., 2017). Comme importe quel acide nucléique, ils sont donc susceptibles d'être rapidement dégradés par des nucléases mais la chimie des acides nucléiques permet désormais de les rendre résistants par différentes modifications chimiques principalement au niveau du squelette phosphodiester. Des aptamères modifiés sont actuellement utilisés en clinique pour le traitement de la dégénérescence maculaire, du cancer, de maladies inflammatoires ou de la coagulation (Zhou & Rossi, 2017).

Nos objectifs sont d'utiliser des approches *in silico* pour concevoir des analogues d'aptamères (pseudo-aptamères) pouvant être utilisés comme biosenseurs en vue d'un diagnostic précoce de la MA ou comme agents thérapeutiques contre des protéines cibles (Figure 1). Les métabolites issus de la maturation de APP qui sont retrouvés dans les exosomes et donc faciles à isoler sont des biomarqueurs de choix qui seront utilisés comme cibles. Nous ciblerons aussi des protéines clés impliquées à différentes étapes de la cascade conduisant à la MA dont certaines ont déjà été utilisées comme cibles thérapeutiques (BACE1) ou non (HuD). Nous comptons contourner les difficultés et écueils rencontrés pour l'utilisation de drogues issues des travaux antérieurs comme suit. Les pseudo-aptamères feront appel à des modifications chimiques des bases nucléiques qui devraient permettre de répondre au problème de spécificité de liaison de ce type de molécules; ceci est corroboré par le fait que des aptamères modifiés dirigés contre l'interleukine-6, puissent se lier à une protéine qui ne lie pas naturellement l'ARN ou l'ADN (Gelinas et al., 2014). Contrairement aux méthodes SELEX difficiles à mettre en œuvre avec des nucléotides modifiés, notre approche *in silico* permettra d'explorer un répertoire chimique étendu de modifications. Afin d'évaluer la spécificité pour la cible choisie et minimiser les effets potentiels « off-target », les pseudo-aptamères seront conçus et testés sur des homologues des cibles choisies et sélectionnés pour leur spécificité (par exemple: BACE1/BACE2 et HuD/HuR). Les détails techniques de la démarche qui sera suivie pour l'identification des sites de liaison potentiels des pseudo-aptamères sur les cibles, leur reconstruction à partir de fragments nucléotidiques et leur sélection pour des tests expérimentaux sont donnés dans la section suivante.

Liste des fichiers téléchargés par le candidat (cf. annexe)

Figure 1 (figure1.pdf)

Figure 2 (figure2.pdf)

Figure 3 (figure3.pdf)

Bibliographie (biblio.pdf)

Programme de travail proposé et calendrier

Le programme de travail sera mené de front pour la conception de pseudo-aptamères comme biosenseurs pouvant être utilisés en diagnostic et comme agents thérapeutiques. Comme les méthodes computationnelles utilisées sont dites structure-based, elles ne sont applicables qu'aux peptides et protéines cibles pour lesquelles on dispose de données structurales. Les structures 3D disponibles dans la Protein Data Bank (PDB) incluent: 97 structures de la protéine BACE1 humaine sous forme libre ou complexée avec un ligand, 2 structures de la protéine HuD (Human Antigen D), une structure d'une forme oligomérique de A-beta42 (PDB ID: 5KK3), et quelques structures de domaines des métabolites de APP dont une concerne le domaine C-terminal (PDB ID: 2LP1) présent en quantité significative dans les exosomes. La priorité est axée sur BACE1 qui est une cible thérapeutique qui a conduit à la conception de drogues par fragment et d'aptamères liant son domaine C-terminale. BACE1 représente donc une protéine modèle pour apporter une preuve de concept de notre stratégie visant à concevoir des ligands d'acides nucléiques modifiés qui auraient une affinité au moins égale à celle des inhibiteurs utilisés en essais cliniques et une meilleure spécificité que celle des aptamères. La 2nde cible prioritaire correspond à APP-CTF présent dans les exosomes, ce qui en fait un biomarqueur de choix. Les autres cibles telles que la protéine HuD et la forme oligomérique de A-beta42 sont à la fois

des cibles secondaires thérapeutiques et des biomarqueurs potentiels de la MA.

La méthodologie s'inscrit dans la philosophie des approches computationnelles par-fragment (Zoete et al., 2009; Rognan, 2011; Hoffer et al., 2011) à la différence que les fragments correspondent à des nucléotides et que les ligands reconstruits sont des acides nucléiques. Une preuve de concept de ce type d'approche appliquée aux ARN a été apportée récemment sur quelques complexes ARN/protéines permettant de reproduire des interactions connues (Chauvot de Beauchene et al., 2016).

Notre démarche générale (Figure 2), pour les cibles sélectionnées, consiste à: (1) identifier des sites de liaison potentiels de ligands, (2) identifier les nucléotides les plus spécifiques pouvant se lier à ces sites, (3) reconstruire des ligands (ARN, ADN ou hybrides) à partir des nucléotides en les joignant entre eux lorsque qu'ils sont proches (approche linking) ou en les connectant en ajoutant des nucléotides entre des sites éloignés (approche growing) (Zoete et al., 2009). Dans l'étape (1), nous utiliserons des approches basées sur l'analyse de modes normaux pour identifier des sites de liaison favorables ou hotspots (Fleishmann et al., 2011). Ces approches permettent de simuler les mouvements globaux des protéines et d'identifier des conformations alternatives qui peuvent être importantes pour la fonction biologique à prendre en compte pour la conception de ligands. Ces approches ont aussi été appliquées à l'identification de sites allostériques (Greener & Sternberg, 2015). Des résultats préliminaires sur une centaine de structures 3D de protéines de liaison à l'ARN montrent que ces méthodes peuvent identifier les sites de liaison de nucléotides (Chevrollier & Leclerc, non publié). Ce type d'approche pourrait permettre d'identifier des sites d'interaction pour la conception de ligands compétitifs ou non-compétitifs ayant un effet allostérique. Dans le cas de BACE1, les sites de liaison d'inhibiteurs connus seront ciblés, des sites de liaison additionnels seront également recherchés et testés.

Dans l'étape (2), le programme MCSS, maintenu et développé par le partenaire français (<http://www.mcscs.cnrs.fr>), sera utilisé afin d'identifier les modes de liaison des nucléotides les plus spécifiques à un site donné. MCSS a été mis à jour pour traiter les interactions avec les acides nucléiques (Leclerc & Karplus, 1999); récemment il a été testé avec succès afin de prédire la spécificité de liaison entre les 4 nucléotides naturels standards (A, U, C, G) sur un ensemble d'une centaine de protéines (Chevrollier & Leclerc, IS3NA Meeting, 2016). La méthode prédit la spécificité de sites de liaison pour des purines (A ou G) ou pour des pyrimidines (C ou U) avec un taux moyen de réussite de plus de 90%. La spécificité de sites de liaison spécifiques pour tel ou tel nucléotide est prédite avec un taux de réussite moyen de plus de 70%. On s'attend à ce que ces nouvelles fonctionnalités de MCSS permettent de discriminer a priori plus facilement des sites d'interaction optimaux pour des nucléotides modifiés qui diffèrent chimiquement des nucléotides standards de façon plus significative. Cette méthode devrait donc permettre d'identifier, pour chaque site de liaison potentiel, le type de nucléotide standard ou modifié qui soit optimal pour l'interaction avec la protéine.

Les paramètres du programme CHARMM interfacé à MCSS ont été récemment mis à jour pour inclure plus de 100 nucléotides naturels modifiés (Xu et al., 2016), ce qui permet d'étendre massivement le répertoire possible de nucléotides pouvant être utilisés pour la conception de pseudo-aptamères. L'approche expérimentale SELEX (utilisant la PCR pour l'amplification d'acides nucléiques) est quant à elle limitée à des modifications des bases nucléiques qui préservent la capacité d'appariements Watson-Crick. La conception de pseudo-aptamères permet de s'abstraire de cette limitation afin de favoriser des ligands d'acides nucléiques simple-brin ayant une interaction optimale. Cette particularité devrait également permettre de favoriser des ligands de plus petite taille que les aptamères qui comportent toujours plusieurs dizaines de nucléotides.

Dans l'étape (3), les nucléotides sont reconstruits et optimisés par une approche par contrainte implémentée dans le programme Molpy (<http://www.mcscs.cnrs.fr/FBDRNA/Welcome.html>). La distribution des nucléotides à la surface de la protéine cible déterminera l'approche par linking ou growing qui sera utilisée. Les pseudo-aptamères générés seront enfin soumis à des simulations par dynamique moléculaire avec contraintes afin de tester leur force respective de liaison à la protéine et de les classer pour identifier les ligands les plus pertinents à tester expérimentalement.

Une première prise de contact entre les partenaires est déjà programmée du 26 au 30 juin 2017 qui coïncide avec une participation du chef de projet français à la conférence internationale: « State of the Art in non-clinical Models of Neurodegenerative diseases » (Varadero, 25-29 juin 2017) ainsi qu'au symposium international: SEADIM11 (« 11th Symposium on Molecular Design and Bioinformatics », La Havane, 9-14 juillet 2017). Cette première rencontre sera l'occasion d'amorcer le projet. Le partenaire cubain a des compétences reconnues en modélisation des protéines et une expertise plus spécifique en modélisation d'interactions protéine-ligand et criblage virtuel. Il se focalisera dans un premier temps sur l'identification de nouveaux sites de liaison potentiels de BACE1. Des analyses structurales complémentaires seront effectuées pour: caractériser les conformations de BACE1 dans les 97 structures PDB disponibles et sélectionner une série d'homologues structuraux de BACE1 (BACE2, chymosin, cathepsin E, etc) qui sera utilisée afin de tester la spécificité de liaison des pseudo-aptamères conçus par l'approche par-fragment (Figure 3). Le partenaire français amorcera le projet avec la conception de pseudo-aptamères dirigés

contre BACE1 en utilisant, dans un premier temps, les sites de fixation d'inhibiteurs connus comme sites d'ancrage initiaux de nucléotides; une approche de type fragment-growing sera ensuite utilisée pour construire des pseudo-aptamères spécifiques. Les cibles moins prioritaires (APP-CTF, A-beta42 et HuD) seront ensuite étudiées.

Le calendrier de travail prévisionnel proposé est d'organiser une 1ère rencontre en France à l'automne 2017 puis deux rencontres en 2018: l'une à Cuba et une autre en France au printemps et à l'automne 2018 et une dernière rencontre en France au printemps 2019. La 1ère rencontre aura pour objectif de synthétiser les résultats obtenus par les deux partenaires sur BACE1 (étapes 1 et 2) et d'amorcer la sélection des meilleurs candidats parmi les pseudo-aptamères (étape 3). La 2ème rencontre aura pour but de synthétiser les résultats obtenus sur BACE1 et d'amorcer les travaux sur les autres cibles. La 3ème rencontre permettra de synthétiser les résultats sur l'ensemble des cibles. La dernière rencontre fera le bilan des résultats obtenus et proposera des perspectives au projet. Des collaborations extérieures pourront être initiées en cours de projet afin de valider notre stratégie de conception de nouvelles molécules actives contre la MA par des approches expérimentales à la fois in vitro et in vivo. Il s'agira d'abord de valider l'activité in vitro des molécules proposées contre les cibles choisies pour le diagnostic ou la thérapie. Nous ferons appel à un collaborateur en biologie structurale de l'ETH à Zurich (Frédéric H-T Allain), spécialiste de la détermination de la structure 3D de complexes ARN/protéine (RMN et radiocristallographie) pour les validations in vitro: mesures d'affinité et détermination de la structure 3D des complexes. Ensuite, les pseudo-aptamères ayant été validés in vitro pourront être testés in vivo avec un autre collaborateur cubain (Iliana Sosa Teste) du CENPALAB (Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio) qui étudie la MA depuis plusieurs années. Ces collaborations seront détaillées dans les rubriques concernées.

Intérêt de la collaboration et complémentarité des équipes

La collaboration entre les deux équipes permettra de renforcer un groupe de recherche multidisciplinaire dans un champ thématique qui bénéficiera de recherches aux interfaces comme c'est le cas des maladies neuro-dégénératives et plus particulièrement celui de la maladie d'Alzheimer. L'intégration entre les deux équipes de recherche fournira une expérience nouvelle réciproque avec une vision élargie du problème. L'utilisation d'approches in silico complémentaires permettra de concevoir des pseudo-aptamères avec des applications comme bio-senseurs pour le diagnostic précoce de la MA et comme agents thérapeutiques contre les protéines clés de la cascade amyloïde.

Les travaux proposés correspondent à un projet de recherche fondamentale pour lequel aucun transfert de technologie n'est prévu. Dans la perspective de résultats positifs des tests expérimentaux in vitro, une évaluation des ligands pourra être poursuivie sur des modèles animaux in vivo. Néanmoins, nous pouvons anticiper que importe quel composé qui aura été validé à cette étape représente un pas significatif vers la conception de molécules actives pouvant avoir un impact important dans l'industrie pharmaceutique.

La complémentarité des équipes se situent à la fois au niveau des méthodes et des objets étudiés (voir programme de travail et intérêts de la collaboration). Le partenaire français a une expérience en bioinformatique des ARN qui est focalisée sur l'étude de leur expression, structure et fonction; le partenaire cubain a une expérience en modélisation moléculaire en particulier de protéines, en chimie théorique et computationnelle appliquée notamment à la conception de médicaments (méthodes d'analyse des liens structure/activité ou SAR, criblage virtuel, etc). Le partenaire français a une expertise largement reconnue en modélisation et simulations des acides nucléiques qui va de la chimie quantique (simulations de l'activité catalytique des ribozymes) à la dynamique moléculaire (ribozymes, complexes ARN/protéine, complexes ARN/antibiotique, etc) en passant par les approches de docking visant à prédire la structure des complexes ARN/protéines (participation au défi CAPRI: http://www.ebi.ac.uk/msd-srv/capri/round15/id_mapping.html). En tant que membre de la communauté CHARMM des développeurs (<https://www.charmm.org/charmm/community/developers/fabrice-leclerc/>), le chef de projet a contribué au développement d'un modèle de solvant (ACE: Schaefer et al., 2001) et à la validation de champs de force (Reddy et al., 2003). Il assure la maintenance et le développement du programme MCSS (<http://www.mcass.cnrs.fr>), une des premières approches in silico développée pour la conception de ligands par fragment (Miranker & Karplus, 1991). Le partenaire français apportera donc des compétences en modélisation et simulation des acides nucléiques et ses connaissances sur la structure des ARN pour la conception de ligands d'acides nucléiques.

Le partenaire cubain a une expertise largement reconnue en chimie computationnelle et modélisation appliquées aux petites molécules et protéines, ainsi qu'aux interactions protéines-ligand. Certaines des applications de ces méthodes sur des protéines comme la rhodopsine ont contribué à la compréhension des bases moléculaires de maladies dégénératives (Mokarzel-Falcón et al., 2008). Il a également effectué des travaux sur des chemosenseurs qui sont pertinents dans la perspective de la conception de biosenseurs pour le diagnostic (Crespo-Otero et al., 2008). Les nombreux travaux de chemo-informatique réalisés (Alvarez-Ginarte et al., 2008; Alvarez-Ginarte et al., 2011, etc) apportent un plus indéniable pour la conception de ligands et aideront à proposer et sélectionner des ligands d'acides nucléiques contenant des nucléotides modifiés et à évaluer leur propriétés physico-chimiques compatibles avec les caractéristiques des médicaments (disponibilité, toxicité, immunogénicité, franchissement des barrières hémato-encéphaliques et membranaires, etc). Le partenaire cubain apportera donc des compétences en modélisation

de ligands et conception de médicaments et ses connaissances plus générales en chemo-informatique.

Avantages de la collaboration pour le laboratoire français

L'équipe « Séquence Structure et Fonction des ARN » (SSFA: <http://www.i2bc.paris-saclay.fr/spip.php?article391>) du laboratoire français (I2BC) est spécialisée dans l'étude des ARN par des approches bioinformatiques. Au sein de l'équipe, les applications de la bioinformatique des ARN sont focalisées sur l'identification et la caractérisation des ARN à partir du transcriptome et l'étude des liens structure/fonction via les interactions ARN-ARN ou ARN-protéines. Chez l'homme, les méthodes développées pour l'analyse du transcriptome ont donné lieu par exemple à l'identification de gènes candidats induisant le cancer (Li et al., 2015a; Li et al., 2015b). Chez les bactéries archaées et viroïdes, les études ont permis d'identifier de nouveaux ARN (Toffano-Nioche et al., 2013), de révéler des réseaux d'interactions entre ARN (Pain et al., 2015), de mieux caractériser les liens structure/fonction de différents types d'ARN (Lehmann et al., 2013; Toffano-Nioche et al., 2015; Leclerc et al., 2016).

Le partenaire cubain travaille depuis plusieurs années sur la thématique d'agrégation des protéines et en particulier sur la protéine Tau également liée à la maladie d'Alzheimer (sujet de recherche de master d'Elena Moreno Castillo). La collaboration avec le partenaire cubain permettra d'étendre nos centres d'intérêt et d'acquérir un savoir-faire sur les protéines associées à la maladie d'Alzheimer, ainsi que sur les méthodes de criblage virtuel et d'analyse des propriétés physico-chimiques de ligands avec des propriétés de drogues ("druggable") par des approches de type QSAR.

Il pourra aussi bénéficier des connaissances d'autres collaborateurs cubains impliqués dans la thématique de la maladie d'Alzheimer (Maurice et al., 2016; Bosch-Bayard et al., 2016; Llibre-Rodriguez et al., 2017) dont le CENPALAB et le Centre de Neurosciences (Alberto Bencomo Martínez). Bénéficiant de ce savoir-faire et de ces connaissances, le partenaire français pourra initier un projet à finalité biomédicale et acquérir une expérience sur la thématique de l'Alzheimer.

9 - Présentation des équipes

Composition des équipes - (*): personne participante au projet.

France :	M. Chevrolier Nicolas*, doctorant
	M. Leclerc Fabrice*, chargé de recherche CNRS
	M. Simoes Manuel*, ingénieur
Cuba :	M. Bencomo Martínez Alberto*, étudiant
	M. González Alemán Roy*, étudiant
	M. Hernández Castillo David*, étudiant
	M. Montero Cabrera Luis Alberto*, Professeur
	Mme Moreno Castillo Elena*, étudiante
	Mme Álvarez Ginarte Yoanna María*, Professeure

Équipement disponibles pour la réalisation du projet

France :	<p>Le projet a pour objectif d'apporter la preuve de concept de la conception in silico de pseudo-aptamères: des oligonucléotides modifiés pouvant être utilisés en diagnostic et thérapie. Le travail réalisé permettra de proposer ces pseudo-aptamères comme ligands de cibles protéiques contre la maladie d'Alzheimer. Les équipements à disposition sont donc essentiellement des équipements informatiques accessibles au niveau de l'institut (plateforme de bioinformatique eBio; cluster de calcul I2BC), de l'Université Paris Sud (Center for Data Science) et de l'Institut Française de Bioinformatique ("cloud computing" de l'IFB).</p> <p>Les ressources de calcul disponibles couvriront les besoins pour accomplir les étapes 1, 2 et une partie de l'étape 3. Seules les simulations par dynamique moléculaire (étape 3) demanderont des ressources plus conséquentes; une demande d'attribution de ressources informatiques est en cours (DARI: https://www.edari.fr, projet: t201607s043 « FBDRNA: Fragment-Based Design and Modeling of RNA Ligands »).</p>
Cuba :	<p>Le groupe cubain dispose d'un cluster de calcul avec des programmes standards de codes "open source" pour le calcul des propriétés dynamiques et quantiques de systèmes d'échelle moyenne. Une demande d'appui au DAAD allemand a été faite pour sa mise à niveau. Par ailleurs, il nous est possible d'avoir accès au centre de calcul à haute performance (HPC) de l'Université Centrale de Las Villas qui augmente considérablement nos capacités de calcul locales.</p>

Publications significatives en rapport avec le projet

France :	1. Leclerc F*, Zaccari G, Vergne J, Rihova M, Martel A, Maurel M-C. Self-assembly Controls Self-
-----------------	--

- cleavage of HHR from ASBVd (-): a Combined SANS and Modeling Study. *Sci Rep.* 2016;6: 30287. doi:10.1038/srep30287
2. Toffano-Nioche C, Gautheret D, Leclerc F*. Revisiting the structure/function relationships of H/ACA(-like) RNAs: a unified model for Euryarchaea and Crenarchaea. *Nucleic Acids Res.* Oxford University Press; 2015;43: 7744–7761. doi:10.1093/nar/gkv756
3. Reddy SY, Leclerc F, Karplus M. DNA polymorphism: a comparison of force fields for nucleic acids. *Biophys J.* 2003;84: 1421–1449. doi:10.1016/S0006-3495(03)74957-1
4. Leclerc F, Karplus M. MCSS-based predictions of RNA binding sites. *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta).* 1999;101: 131–137. doi:10.1007/s002140050419
5. Leclerc F, Cedergren R, Ellington AD. A three-dimensional model of the Rev-binding element of HIV-1 derived from analyses of aptamers. *Nat Struct Biol.* 1994;1: 293–300. doi:doi:10.1038/nsb0594-293

Cuba :

1. Yoanna María Álvarez-Ginarte, Yovani Marrero-Ponce, José Alberto Ruiz-García, Luis Alberto Montero-Cabrera, Jose Manuel García De La Vega. Applying pattern recognition methods plus quantum and physico-chemical molecular descriptors to analyze the anabolic activity of structurally diverse steroids. *Journal of Chemistry.* 29, 2008, 317-333.
2. Yoanna María Álvarez-Ginarte, Rachel Crespo-Otero, Yovani Computacional Marrero-Ponce, Jose Manuel Garcia de la Vega, Luis Alberto Montero-Cabrera, José Alberto Ruiz García. Chemometric and chemoinformatic analyses of anabolic and androgenic activities of testosterone and dihydrotestosterone analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16, 2008, 6448–6459.
3. Yoanna María Álvarez-Ginarte, Luis Alberto Montero-Cabrera, José Manuel García-de la Vega, Alberto Bencomo-Martínez, Amaury Pupo, Alina Agramonte-Delgado, Yovani Marrero-Ponce, José Alberto Ruiz-García, Hans Mikosch. Integration of ligand and structure-based virtual screening for identification of leading anabolic steroids. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* 138, 348– 358, 2013.
4. Alberto Bencomo Martínez, Marquiza Sablón Carrazana, Suchitil Rivera Marrero, Chryslaine Rodríguez Tanty, Yoanna María Álvarez-Ginarte, Amaury Pupo Meriño. In silico identification and characterization of the interaction sites between compounds derivate from naphthalene and beta-amyloid peptide. *Revista CENIC Ciencias Químicas*, Vol. 43, 2012.
5. Yovani Marrero Ponce, Miguel Angel Cabrera Pérez, Vicente Romero Zaldivar, Ernest Ofori, Luis A Montero. Total and local quadratic indices of the “Molecular Pseudograph’s Atom Adjacency Matrix”. Application to prediction of Caco-2 permeability of drugs. *International Journal of Molecular Sciences.* 4, 8, 512-536, 2003.

Appuis demandés et/ou obtenus pour ce projet, en dehors de ce PHC

France :

Une demande de financement est en cours de rédaction auprès de l'Association France Alzheimer et Maladies apparentées en réponse à l'appels à projet « sciences médicales »: AAP SM 2017 (date limite de dépôt de la lettre d'intention: 28 avril 2017).

Cuba :

10 - Perspectives de la coopération

Rappel du contexte de la coopération et des relations existantes

Les deux établissements de rattachement des partenaires cubain et français sont l'Université de La Havane et l'Université Paris Sud qui ont signé une nouvelle convention le 11 mai 2015.

Une première prise de contact entre les partenaires aura lieu du 26 au 30 juin 2017 qui coïncide avec une participation du chef de projet français à la conférence internationale: « State of the Art in non-clinical Models of Neurodegenerative diseases » (Varadero, 25-29 juin 2017) ainsi qu'au symposium international: SEADIM11 (« 11th Symposium on Molecular Design and Bioinformatics », La Havane, 9-14 juillet 2017) organisé par le laboratoire partenaire. Le chef de projet français a déjà participé à une édition antérieure du symposium SEADIM5 (« Bionformática de los ARN »).

Formation par la recherche

Le projet contribuera au moins en partie à la formation de trois doctorants cubains: Roy González Alemán, Elena Moreno Castillo et David Hernández Castillo et à une expérience post-doctorale pour Nicolas Chevrollier.

Résultats attendus du projet

Le projet correspond à une recherche fondamentale axée sur les mécanismes moléculaires de la voie amyloïde de la MA et donnera lieu à des co-publications.

Le projet a aussi pour objectif de valoriser les résultats obtenus pour obtenir des ligands (pseudo-aptamères) exploitables pour le diagnostic et le traitement de la MA et pourra donner lieu à des brevets.

La validation des ligands par des tests expérimentaux in vitro permettra d'envisager ensuite des tests in vivo sur des modèles cellulaire et animal.

Perspectives européennes

Une collaboration est envisagée avec Frédéric H-T Allain (ETH, Zurich): biologiste structurale de formation et spécialiste reconnu de la détermination de la structure 3D de complexes ARN/protéine par RMN et radiocristallographie (voir programme de travail).

Autres perspectives internationales

Une autre collaboration avec un partenaire cubain est proposé avec Iliana Teste-Sosa (CENPALAB) pour les validations expérimentales in vivo sur des modèles cellulaire et animal.

Perspectives industrielles actuelles ou attendues

Les perspectives envisagées après validations expérimentales est la poursuite du projet avec des essais cliniques sur les pseudo-aptamères ayant une activité in vitro et in vivo. La stratégie de conception de pseudo-apatmères pourra également être étendue à d'autres maladies neurodégénératives.

11 - Moyens demandés en 2017

France :

Aucun moyen demandé

Cuba :

Nom des chercheurs	Nombre de voyages	Durée totale en jours
Mme Álvarez Ginarte Yoanna María	0	14
M. Montero Cabrera Luis Alberto	0	14
M. Bencomo Martínez Alberto	0	14

12 - Moyens demandés en 2018**France :**

Nom des chercheurs	Nombre de voyages	Durée totale en jours
M. Chevrollier Nicolas	1	14
M. Simoes Manuel	1	14
M. Leclerc Fabrice	1	14

Cuba :

Nom des chercheurs	Nombre de voyages	Durée totale en jours
Mme Álvarez Ginarte Yoanna María	0	30
Mme Moreno Castillo Elena	0	30
M. Hernández Castillo David	0	30
M. Montero Cabrera Luis Alberto	0	30

13 - Moyens demandés en 2019

France :

Aucun moyen demandé

Cuba :

Nom des chercheurs	Nombre de voyages	Durée totale en jours
Mme Álvarez Ginarte Yoanna María	0	30
M. González Alemán Roy	0	30
M. Montero Cabrera Luis Alberto	0	30

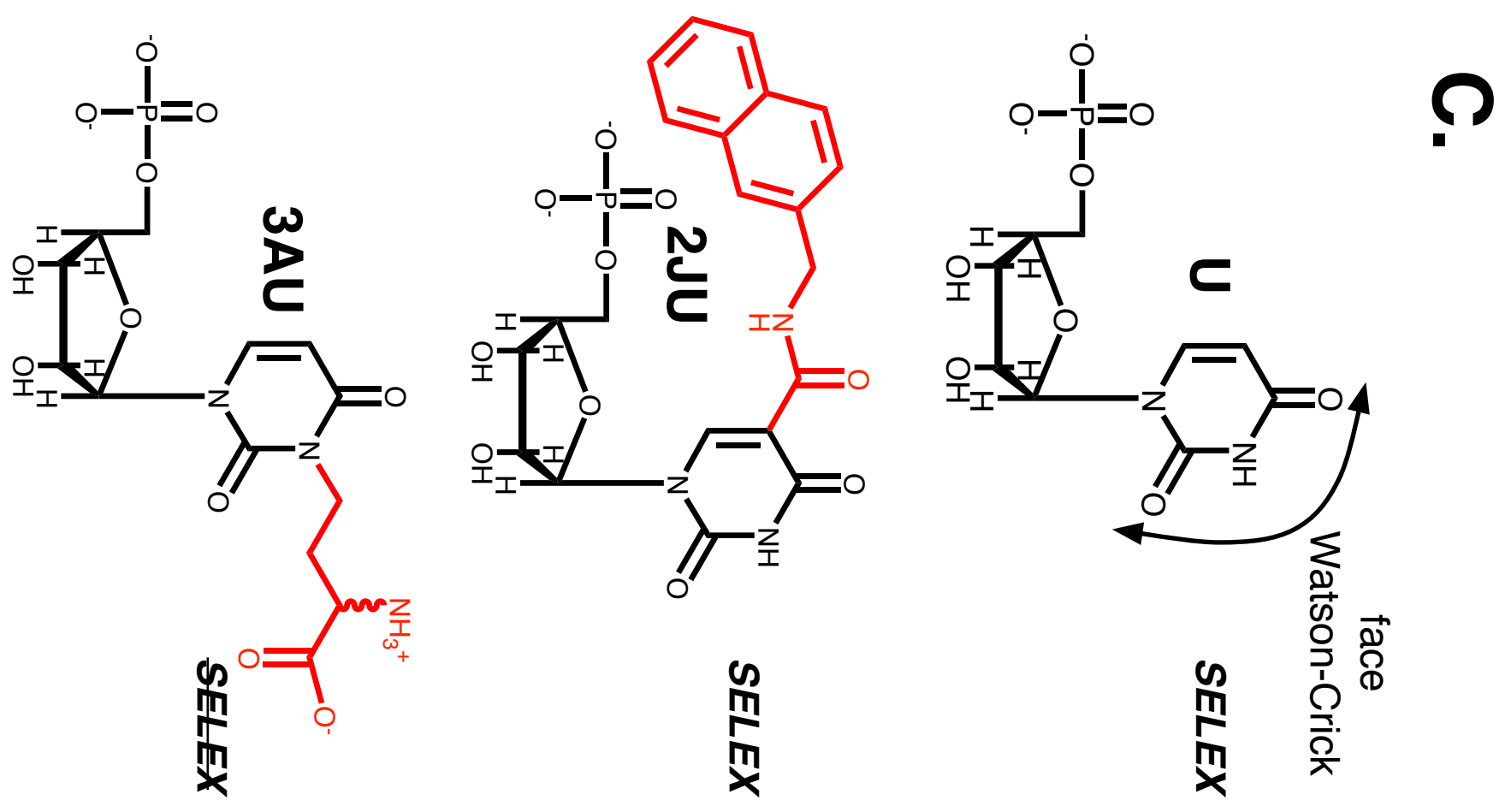
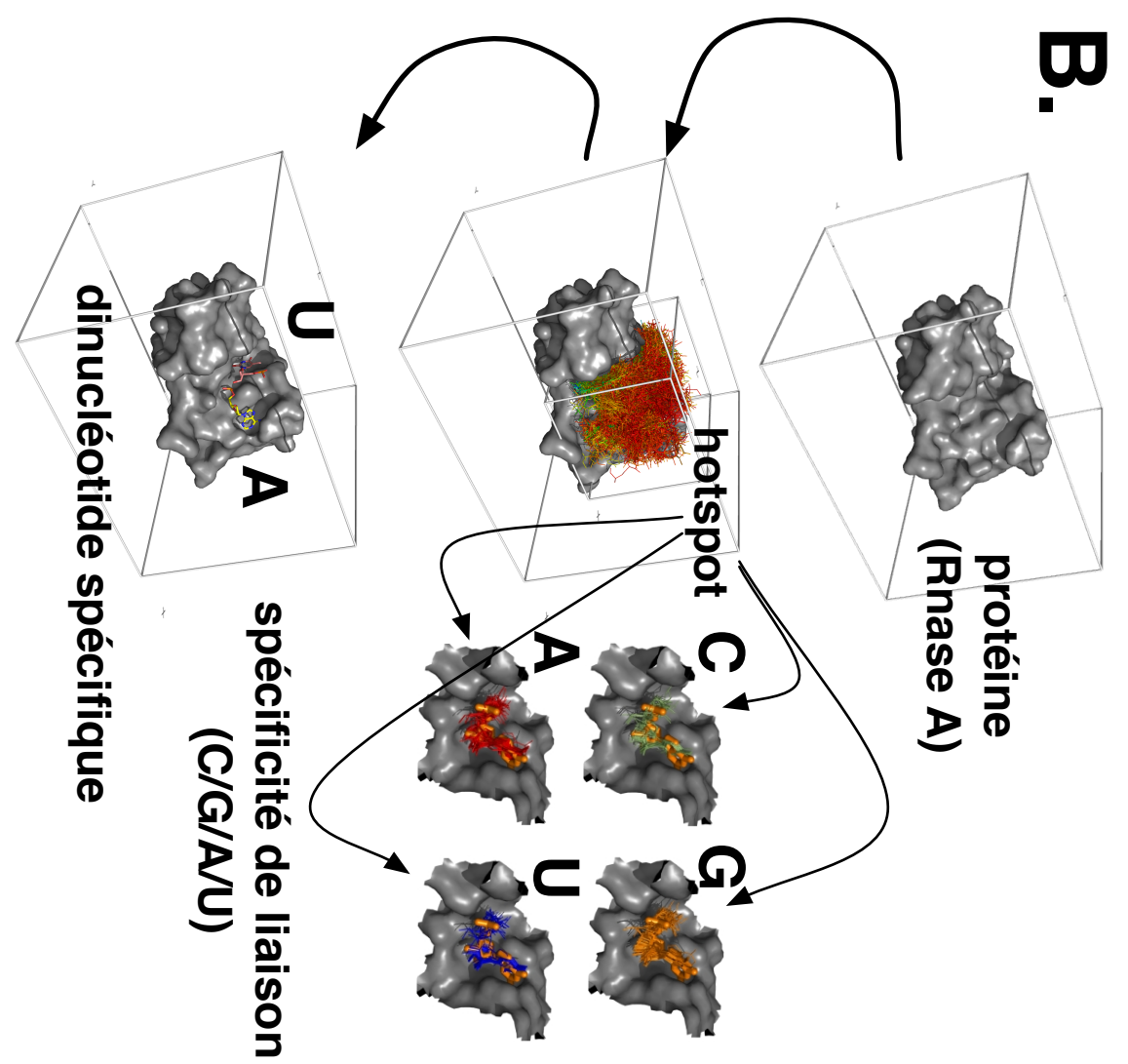
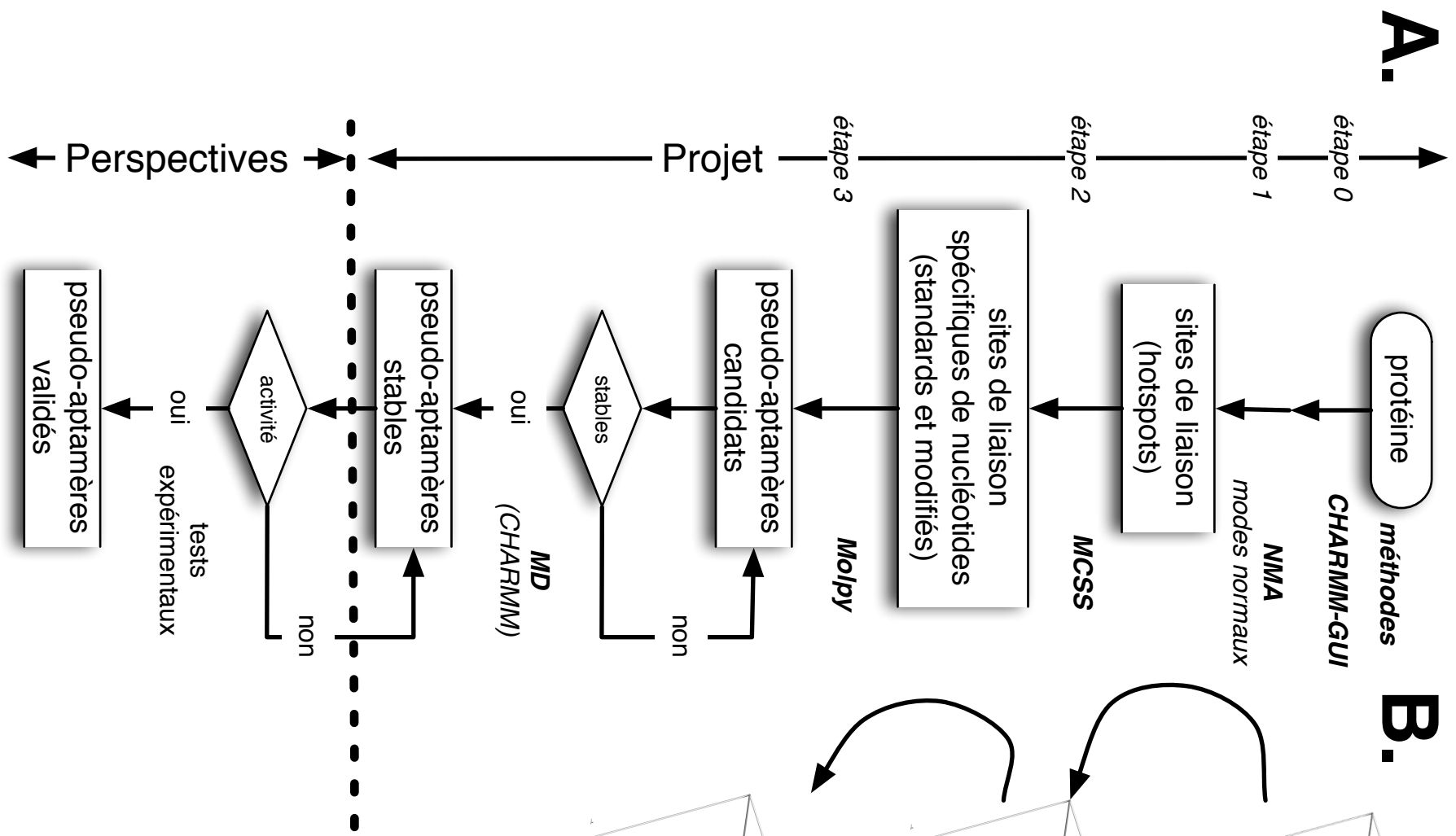


Figure 2: Stratégie de conception in silico de pseudo-aptamères. A. Pipeline en 3 étapes pour la conception de pseudo-aptamères à partir d’une protéine cible. B. Application et validation d’une approche par fragment (utilisant les programmes: MCSS, Molpy, CHARMM) pour la prédiction des dinuc otides spécifiques de liaison au site actif de la RNase A: identification du site de liaison (hotspot), évaluation des nucléotides (C,A,G,U) se liant avec la meilleure affinité/spécificité, reconstruction des dinuc otides les plus spécifiques (UpA ou CpA). C. Exemple de nucléotides pour la conception d’aptamères ou de pseudo-aptamères: nucléotide U standard non-modifié utilisé par les méthodes SELEX (haut), nucléotide U modifié (2JU) utilisé par une méthode SELEX pour concevoir des aptamères modifiés ou SOMAmers (PDB ID: 4NI7) (milieu), nucléotide U modifié naturel (3AU) utilisable seulement pour la conception in silico de pseudo-aptamères (bas). Les nucléotides U comptent plus de 40 modifications chimiques naturelles dont 4 incluent des modifications de la face Watson-Crick qui ne sont pas utilisables dans les approches SELEX (SELEX).

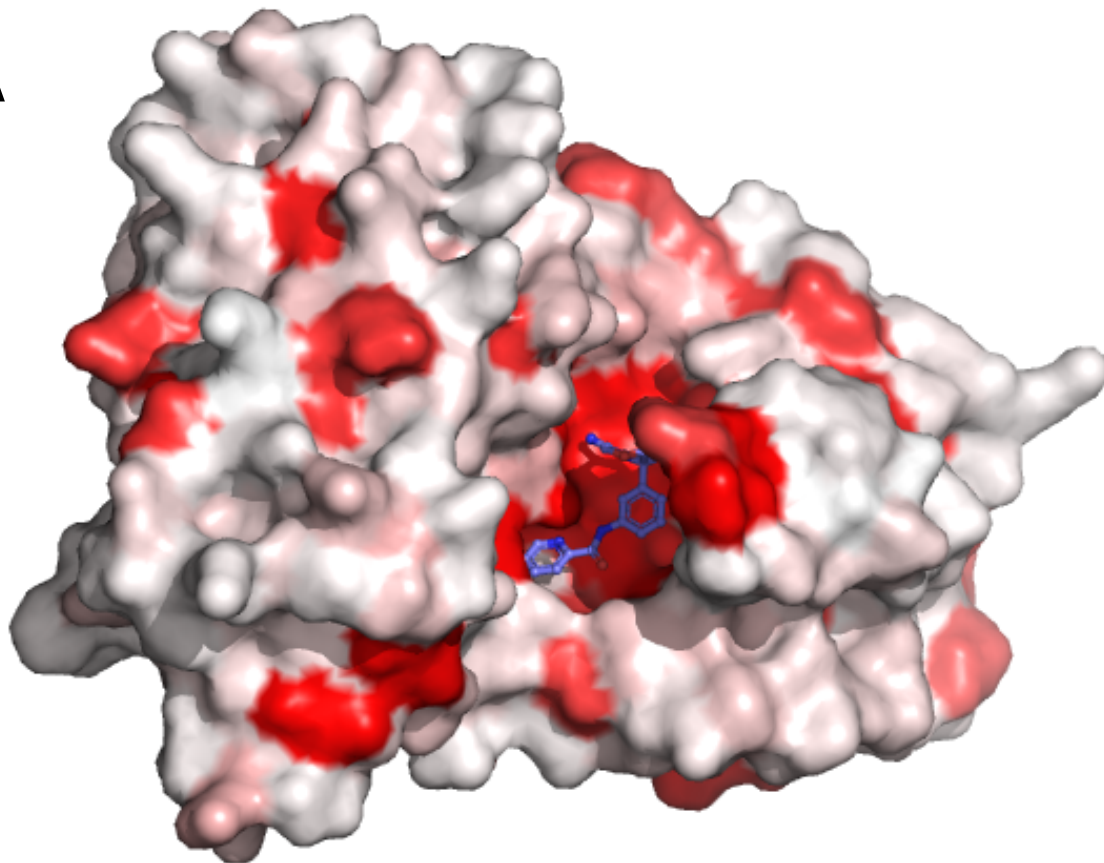
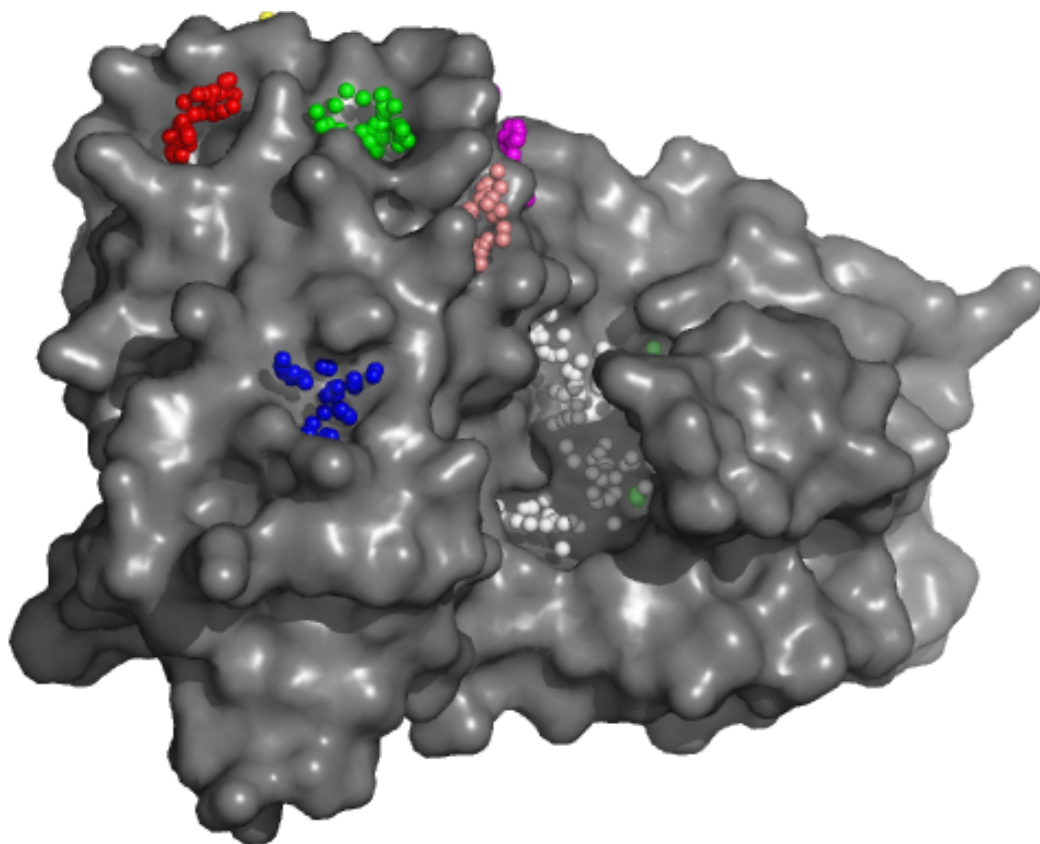
A**B**

Figure 3: Structure 3D de BACE1 et prédiction de sites potentiels d'interaction. **A.** Surface accessible de BACE1 montrant les cavités pouvant être ciblées pour la conception de ligands et indiquant les résidus conservés entre BACE1 et ses homologues proches (le degré de conservation va du rouge pour les plus conservés au blanc pour les moins conservés). La position d'un inhibiteur connu de BACE1 (PDB ID: 5CLM) est indiqué (bleu). **B.** Prédiction de sites d'interaction favorable à la surface de BACE1 avec une approche *in silico* d'analyse des modes normaux.

References

- [Alvarez-Ginarte and Crespo-Otero2008] Alvarez-Ginarte, Y. M. and Crespo-Otero, R. (2008). Chemometric and chemoinformatic analyses of anabolic and androgenic activities of testosterone and dihydrotestosterone analogues. *Bioorganic & medicinal . . .*
- [Alvarez-Ginarte and Montero-Cabrera2011] Alvarez-Ginarte, Y. M. and Montero-Cabrera, L. A. (2011). Anabolic and androgenic activities of 19-nor-testosterone steroids: QSAR study using quantum and physicochemical molecular descriptors. *The Journal of steroid . . .*
- [Baker2013] Baker, M. (2013). Fragment-based lead discovery grows up. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(1):5–7.
- [Barão et al.2016] Barão, S., Moechars, D., Lichtenthaler, S. F., and De Strooper, B. (2016). BACE1 Physiological Functions May Limit Its Use as Therapeutic Target for Alzheimer’s Disease. *Trends in neurosciences*, 39(3):158–169.
- [Barrett et al.2012] Barrett, P. J., Song, Y., Van Horn, W. D., Hustedt, E. J., Schafer, J. M., Hadziselimovic, A., Beel, A. J., and Sanders, C. R. (2012). The Amyloid Precursor Protein Has a Flexible Transmembrane Domain and Binds Cholesterol. *Science (New York, NY)*, 336(6085):1168–1171.
- [Bosch-Bayard et al.2016] Bosch-Bayard, R. I., Llibre-Rodríguez, J. J., Fernández-Seco, A., Borrego-Calzadilla, C., Carrasco-García, M. R., Zayas-Llerena, T., Moreno-Carbonell, C. R., and Reymond-Vasconcelos, A. G. (2016). Cuba’s Strategy for Alzheimer Disease and Dementia Syndromes. *MEDICC review*, 18(4):9–13.
- [Citron2010] Citron, M. (2010). Alzheimer’s disease: strategies for disease modification. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(5):387–398.
- [Colvin et al.2016] Colvin, M. T., Silvers, R., Ni, Q. Z., Can, T. V., Sergeyev, I., Rosay, M., Donovan, K. J., Michael, B., Wall, J., Linse, S., and Griffin, R. G. (2016). Atomic Resolution Structure of Monomorphic A β 42Amyloid Fibrils. *Journal of the American Chemical Society*, 138(30):9663–9674.
- [Crespo-Otero et al.2008] Crespo-Otero, R., Suardiaz, R., and Pina-Luis, G. (2008). Theoretical study of m-dansylaminophenylboronic acid and their species: A sugar chemosensor. *Journal of Molecular . . .*
- [de Beauchene et al.2016] de Beauchene, I. C., de Vries, S. J., and Zacharias, M. (2016). Fragment-based modelling of single stranded RNA bound to RNA recognition motif containing proteins. *Nucleic Acids Research*, page gkw328.
- [Deschenes-Furry et al.2006] Deschenes-Furry, J., Perrone-Bizzozero, N., and Jasmin, B. J. (2006). The RNA-binding protein HuD: a regulator of neuronal

differentiation, maintenance and plasticity. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 28(8):822–833.

- [Fleishman et al.2011] Fleishman, S. J., Corn, J. E., Strauch, E.-M., Whitehead, T. A., Karanicolas, J., and Baker, D. (2011). Hotspot-centric de novo design of protein binders. *Journal of Molecular Biology*, 413(5):1047–1062.
- [Gelinas et al.2014] Gelinas, A. D., Davies, D. R., Edwards, T. E., Rohloff, J. C., Carter, J. D., Zhang, C., Gupta, S., Ishikawa, Y., Hirota, M., Nakaishi, Y., Jarvis, T. C., and Janjic, N. (2014). Crystal structure of interleukin-6 in complex with a modified nucleic acid ligand. *The Journal of biological chemistry*, 289(12):8720–8734.
- [Greener and Sternberg2015] Greener, J. G. and Sternberg, M. J. (2015). AlloPred: prediction of allosteric pockets on proteins using normal mode perturbation analysis. *BMC Bioinformatics*, 16(1):335.
- [Gu et al.2017] Gu, T., Wu, W.-Y., Dong, Z.-X., Yu, S.-P., Sun, Y., Zhong, Y., Lu, Y.-T., and Li, N.-G. (2017). Development and Structural Modification of BACE1 Inhibitors. *Molecules*, 22(1).
- [Hajduk and Greer2007] Hajduk, P. J. and Greer, J. (2007). A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6(3):211–219.
- [Hoffer et al.2011] Hoffer, L., Renaud, J.-P., and Horvath, D. (2011). Fragment-based drug design: computational & experimental state of the art. 14(6):500–520.
- [Kang et al.2014] Kang, M.-J., Abdelmohsen, K., Hutchison, E. R., Mitchell, S. J., Grammatikakis, I., Guo, R., Noh, J. H., Martindale, J. L., Yang, X., Lee, E. K., Faghihi, M. A., Wahlestedt, C., Troncoso, J. C., Pletnikova, O., Perrone-Bizzozero, N., Resnick, S. M., de Cabo, R., Mattson, M. P., and Gorospe, M. (2014). HuD regulates coding and noncoding RNA to induce APPA β processing. *Cell Reports*, 7(5):1401–1409.
- [Kanninen et al.2016] Kanninen, K. M., Bister, N., Koistinaho, J., and Malm, T. (2016). Exosomes as new diagnostic tools in CNS diseases. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, 1862(3):403–410.
- [Laurén et al.2009] Laurén, J., Gimbel, D. A., Nygaard, H. B., Gilbert, J. W., and Strittmatter, S. M. (2009). Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers. *Nature*, 457(7233):1128–1132.
- [Leclerc et al.2016] Leclerc, F., Zaccai, G., Vergne, J., Rihova, M., Martel, A., and Maurel, M.-C. (2016). Self-assembly Controls Self-cleavage of HHR from ASBVd (-): a Combined SANS and Modeling Study. *Scientific Reports*, 6:30287.

- [Lehmann et al.2013] Lehmann, J., Jossinet, F., and Gautheret, D. (2013). A universal RNA structural motif docking the elbow of tRNA in the ribosome, RNase P and T-box leaders. *Nucleic Acids Research*, 41(10):5494–5502.
- [Li et al.2015a] Li, J., Drubay, D., Michiels, S., and Gautheret, D. (2015a). Mining the coding and non-coding genome for cancer drivers. *Cancer Letters*, 369(2):307–315.
- [Li et al.2015b] Li, J., Poursat, M.-A., Drubay, D., Motz, A., Saci, Z., Morillon, A., Michiels, S., and Gautheret, D. (2015b). A Dual Model for Prioritizing Cancer Mutations in the Non-coding Genome Based on Germline and Somatic Events. *PLoS computational biology*, 11(11):e1004583–e1004583.
- [Llibre-Rodríguez et al.2017] Llibre-Rodríguez, J. d. J., Valhuerdi-Cepero, A., López-Medina, A. M., Noriega-Fernández, L., Porto-Álvarez, R., Guerra-Hernández, M. A., Bosch-Bayard, R. I., Zayas-Llerena, T., Hernandez-Ulloa, E., Rodríguez-Blanco, A. L., Salazar-Pérez, E., Llibre-Guerra, J. C., Llibre-Guerra, J. J., and Marcheco-Teruel, B. (2017). Cuba’s Aging and Alzheimer Longitudinal Study. *MEDICC review*, 19(1):31–35.
- [Malm et al.2016] Malm, T., Loppi, S., and Kanninen, K. M. (2016). Exosomes in Alzheimer’s disease. *NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL*, 97:193–199.
- [Mandal et al.2016] Mandal, M., Wu, Y., Misiaszek, J., Li, G., Buevich, A., Caldwell, J. P., Liu, X., Mazzola, R. D., Orth, P., Strickland, C., Voigt, J., Wang, H., Zhu, Z., Chen, X., Grzelak, M., Hyde, L. A., Kuvelkar, R., Leach, P. T., Terracina, G., Zhang, L., Zhang, Q., Michener, M. S., Smith, B., Cox, K., Grotz, D., Favreau, L., Mitra, K., Kazakevich, I., McKittrick, B. A., Greenlee, W., Kennedy, M. E., Parker, E. M., Cumming, J. N., and Stamford, A. W. (2016). Structure-Based Design of an Iminoheterocyclic β -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme (BACE) Inhibitor that Lowers Central A β in Nonhuman Primates. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 59(7):3231–3248.
- [Mashima et al.2009] Mashima, T., Matsugami, A., Nishikawa, F., Nishikawa, S., and Katahira, M. (2009). Unique quadruplex structure and interaction of an RNA aptamer against bovine prion protein. *Nucleic Acids Research*, 37(18):6249–6258.
- [Maurice et al.2016] Maurice, T., Cruz, Y. R., and Strehaiano, M. (2016). ... ERYTHROPOIETIN (NEURO-EPO) PREVENTS MEMORY DEFICITS AND AMYLOID TOXICITY IN THE APPSWE TRANSGENIC MOUSE MODEL OF ALZHEIMER’S *Alzheimer’s & ...*
- [McConnell et al.2014] McConnell, E. M., Holahan, M. R., and DeRosa, M. C. (2014). Aptamers as promising molecular recognition elements for diagnostics and therapeutics in the central nervous system. *nucleic acid therapeutics*, 24(6):388–404.

- [Miranker and Karplus1991] Miranker, A. and Karplus, M. (1991). Functionality maps of binding sites: a multiple copy simultaneous search method. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 11(1):29–34.
- [Mokarzel-Falcón et al.2008] Mokarzel-Falcón, L., Padrón-García, J. A., Carrasco-Velar, R., Berry, C., and Montero-Cabrera, L. A. (2008). In silico study of the human rhodopsin and meta rhodopsin II/S-arrestin complexes: impact of single point mutations related to retina degenerative diseases. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 70(4):1133–1141.
- [Mullard2016] Mullard, A. (2016). Alzheimer amyloid hypothesis lives on. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(1):3–5.
- [Mullard2017] Mullard, A. (2017). BACE inhibitor bust in Alzheimer trial. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(3):155–155.
- [Pain et al.2015] Pain, A., Ott, A., Amine, H., Rochat, T., Bouloc, P., and Gautheret, D. (2015). An assessment of bacterial small RNA target prediction programs. *RNA Biology*, 12(5):509–513.
- [Qu et al.2017] Qu, J., Yu, S., Zheng, Y., Zheng, Y., Yang, H., and Zhang, J. (2017). Aptamer and its applications in neurodegenerative diseases. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 74(4):683–695.
- [Rognan2011] Rognan, D. (2011). Fragment-Based Approaches and Computer-Aided Drug Discovery. *Topics in current chemistry*.
- [Sarko and McKinney2017] Sarko, D. K. and McKinney, C. E. (2017). Exosomes: Origins and Therapeutic Potential for Neurodegenerative Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 11(Part B):82.
- [Shuker et al.1996] Shuker, S. B., Hajduk, P. J., Meadows, R. P., and Fesik, S. W. (1996). Discovering high-affinity ligands for proteins: SAR by NMR. *Science (New York, NY)*, 274(5292):1531–1534.
- [Tamayev and D’Adamio2012] Tamayev, R. and D’Adamio, L. (2012). Inhibition of γ -secretase worsens memory deficits in a genetically congruous mouse model of Danish dementia. *Molecular neurodegeneration*, 7(1):19.
- [Toffano-Nioche et al.2015] Toffano-Nioche, C., Gautheret, D., and Leclerc, F. (2015). Revisiting the structure/function relationships of H/ACA(-like) RNAs: a unified model for Euryarchaea and Crenarchaea. *Nucleic Acids Research*, 43(16):7744–7761.
- [Toffano-Nioche et al.2013] Toffano-Nioche, C., Ott, A., Crozat, E., Nguyen, A. N., Zytnicki, M., Leclerc, F., Forterre, P., Bouloc, P., and Gautheret, D. (2013). RNA at 92 C: the non-coding transcriptome of the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus abyssi*. *RNA Biology*, 10(7):1211–1220.

- [Wyss et al.2011] Wyss, D. F., Wang, Y.-S., Eaton, H. L., Strickland, C., Voigt, J. H., Zhu, Z., and Stamford, A. W. (2011). Combining NMR and X-ray crystallography in fragment-based drug discovery: discovery of highly potent and selective BACE-1 inhibitors. *Topics in current chemistry*, 317:83–114.
- [Wyss et al.2012] Wyss, D. F., Wang, Y.-S., Eaton, H. L., Strickland, C., Voigt, J. H., Zhu, Z., and Stamford, A. W. (2012). Combining NMR and X-ray Crystallography in Fragment-Based Drug Discovery: Discovery of Highly Potent and Selective BACE-1 Inhibitors. *Topics in current chemistry*, 317:83–114.
- [Xu et al.2016] Xu, Y., Vanommeslaeghe, K., Aleksandrov, A., MacKerell Jr., A. D., and Nilsson, L. (2016). Additive CHARMM force field for naturally occurring modified ribonucleotides. *Journal of Computational Chemistry*, 37(10):n/a–n/a.
- [Yan2016] Yan, R. (2016). Stepping closer to treating Alzheimer’s disease patients with BACE1 inhibitor drugs. *Translational neurodegeneration*, 5(1):13.
- [Yang et al.2009] Yang, W., Fucini, R. V., Fahr, B. T., Randal, M., Lind, K. E., Lam, M. B., Lu, W., Lu, Y., Cary, D. R., Romanowski, M. J., Colussi, D., Pietrak, B., Allison, T. J., Munshi, S. K., Penny, D. M., Pham, P., Sun, J., Thomas, A. E., Wilkinson, J. M., Jacobs, J. W., McDowell, R. S., and Ballinger, M. D. (2009). Fragment-based discovery of nonpeptidic BACE-1 inhibitors using tethering. *Biochemistry*, 48(21):4488–4496.
- [Zhou and Rossi2017] Zhou, J. and Rossi, J. (2017). Aptamers as targeted therapeutics: current potential and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(3):181–202.
- [Zoete et al.2009] Zoete, V., Grosdidier, A., and Michielin, O. (2009). Docking, virtual high throughput screening and in silico fragment-based drug design. *Journal of cellular and molecular medicine*, 13(2):238–248.

Nicolas CHEVROLLIER
20 chemin de Bourbelaine
49500 Nyoiseau
06-16-11-38-38
nicolas.chevrollier@laposte.net



Formation

2014-17	Doctorat – Modélisation des interactions ARNsb-protéines, Université Paris-Sud
2012-14	Master Recherche en Ingénierie des Biomolécules, Université Paris-Sud
2008-11	Licence en Biologie Cellulaire, Moléculaire et Physiologie, Université d'Angers

Compétences

Bioinformatique	Système d'exploitation : Unix, Windows Langages utilisés : Bash, C, Python, R Programmes utilisés : CHARMM, MCSS, NAMD, Autodock, Pymol, Chimera, VMD Domaine d'application : Modélisation moléculaire des interactions protéine-ligand
Biochimie	Connaissance des techniques d'études des protéines et de leurs interactions (Expression et purification des protéines, Cristallographie aux rayons X, RMN, Spectrométrie de masse, Résonance plasmonique de surface, ITC)
Communication	Présentations de rapports écrits et oraux
Linguistique	Français, Anglais

Expérience professionnelle

Depuis Octobre 2014 : Doctorant en Bioinformatique Structurale (Equipe Séquence Structure et Fonction des ARNs dirigé par Daniel Gautheret – I2BC, Orsay) : Modélisation des interactions protéines-ARN simples-brins par une approche de docking par fragments.

Divers et Loisirs

Intérêts	Sport (football, tennis, course à pied, vélo, badminton), Lecture
-----------------	---

Fabrice Leclerc

CR1 CNRS, DR4 Ile-de-France Sud



contact

Institut de Biologie Intégrative
de la Cellule (I2BC)
CEA, CNRS, Université Paris
Sud
Orsay, 91405
France

+33 (0) 1 69 15 62 14

fabrice.leclerc@u-psud.fr
http://mcss.cnrs.fr
@rnomics

langues

français langue maternelle
anglais & espagnol

compétences

bioinformatique structurale &
génomique
modélisation & simulations
moléculaires
chimie quantique &
computationnelle
RNA & RNomics

liens

ORCID: **0000-0002-5641-1525**
ResearchID: **A-5891-2011**
Scholar: **leclercfl**
NCBI: **F. Leclerc**
ImpactStory: **FabriceLeclerc**
Slideshare: **FabriceLeclerc**

éducation, diplômes

- 2009 **Habilitation à diriger des recherches** Biochimie Université Henri Poincaré, Nancy1
Contributions des approches moléculaires in silico à la compréhension des liens structure/fonction des ARN
- 1997 **Philosophiæ Doctor (Ph.D.)** de Biochimie Université de Montréal, Montréal, QC, Canada
Paradigmes structure-activité et structure-fonction pour la modélisation de macromolécules biologiques

expérience de recherche

- 2012– **Université Paris Sud, Université Paris Saclay** Gif-sur-Yvette - Orsay, France
CR1 CNRS, UMR9198: I2BC (Institut de biologie intégrative de la cellule): Intégrations d'approches moléculaires in silico pour la compréhension des liens structure/fonction des ARN, Dir.: Dr. T. Meinnel.
FBD RNA: "Fragment-Based Design and Modeling of RNA Ligands" (doctorant: N. Chevrollier)
- 2000–2012 **Université Henri Poincaré, Nancy1** Vandœuvre-lès-Nancy, France
CR2 & CR1 CNRS, UMR 7214: AREMS (ARN-RNP, structure-fonction-maturation, enzymologie moléculaire et structurale): Utilisation et développement d'approches in silico pour l'étude des relations structure/fonction des ARN, Dir.: Dr. C. Branlant.
- 1999–2000 **Université Louis Pasteur, Strasbourg1** Strasbourg, France
post-doctorant, Laboratoire de Chimie Biophysique: Conception de ligands ciblés contre les ARN et enzymologie des ARN catalytiques, Dir.: Prof. M. Karplus (Nobel de Chimie 2013).
- 1997–1999 **Harvard University, Dept. Chemistry & Chemical Biology** Cambridge, MA, USA
post-doctorant: Conception de ligands ciblés contre les ARN et enzymologie des ARN catalytiques, Dir.: Prof. M. Karplus (Nobel de Chimie 2013). collaborations avec: Dr. R. Griffey (Isis Pharmaceuticals); Dr. Swarnalatha Yeturu (Harvard University).
- 1993–1997 **Université de Montréal, Département de Biochimie** Montréal, QC, Canada
post-doctorant: Conception de drogues ciblées contre l'élément de réponse à la protéine Rev du VIH et études structure-activité d'inhibiteurs du VIH, collaboration avec Dr. W. Brown, Biochem Pharma Inc.
doctorant: Prédiction des structures tridimensionnelles d'ARN et d'interactions ARN/ligand, Directeur de thèse: Prof. R. Cedergren.

publications et productions scientifiques

31 publications dans des journaux à comité de lecture, **citations: 845, h-index: 16, i10-index: 23**
25 articles et **2 revues:** 6 en auteur correspondant, 7 en 1er auteur;
4 chapitres de livre et encyclopédie: 3 en auteur correspondant;
2 logiciels (MCSS, Molpy) et banque de données (MCSSDBing), 1 dépôt APP (n° 4714-01);
8 conférences invitées;
bibliographie & bibliométrie: [ORCID ID](#), [Google Scholar](#), [RESEARCHER ID](#), [NCBI profile](#);
Publications significatives (* correspondance):

1. **Leclerc, F.***, Zaccai, G., Vergne, J., Řihová, M., Martel, A. and Maurel, M.-C. (2016) Self-assembly Controls Self-cleavage of HHR from ASBVd(-): a Combined SANS and Modeling Study, *Sci Rep*, 6, 30287.
2. Toffano-Nioche, C., Gautheret, D. and **Leclerc, F.*** (2015) Revisiting the Structure/Function Relationships of H/ACA (-like) RNAs: A Unified Model for Euryarchaea and Crenarchaea, *Nucleic Acids Research*, 43, 7744-7761.
3. **Leclerc, F.*** Karplus, M.* (2006) Two-metal-ion mechanism for hammerhead-ribozyme catalysis. *Journal of Physical Chemistry B* 110, 3395-3409.
4. **Leclerc, F.** & Karplus, M. (1999) MCSS Based Predictions of RNA Binding Sites. *Theoretical Chemistry Accounts*, 101, 131-137.
5. **Leclerc, F.**; Cedergren, R. ; Ellington, A.D. (1994). A three-dimensional model of the Rev-binding element of HIV-1 derived from analyses of aptamers. *Nature Structural Biology*, 1, 293-300.

animation & management de la recherche

- 2016-2018 **Institut Laue-Langevin (Grenoble)** ILL, sous-comité 8 "Biologie"
membre nommé
- 2012-2016 **comité national (biologie moléculaire et structurale, biochimie)** CoCNRS section 20
membre élu
- 2012-2016 **comité national (méthodes, pratiques et communications des sciences & techniques)** CoCNRS CID53
membre élu

Expérience professionnelle

2012 – 2014 Chercheur contractuel – Consultant freelance

Wright State University, Ohio, USA

Conception et réalisation d'un prototype de réalité augmentée d'aide à la décision pour la pose des trocars lors d'opérations laparoscopiques robotisées (mission de 14 mois)

- coordination du projet : identification des besoins (suivi des chirurgiens au bloc), identification des étapes du projet, veille technologique Hi-Tech, création d'un "proof of concept", publications
- prototype basé sur une interface homme-machine : objets 3D interactifs projetés sur l'abdomen du patient et porteur d'informations médicales pour faciliter la localisation des points d'entrées des bras du robot
- réalisation du prototype (hardware et software), traitement d'image, segmentation, tracking, reconnaissance des gestes de la main en temps réel (Python, OpenGL)

2009 – 2012 Chercheur contractuel – Freelance

Université de Strasbourg, France

Développement d'algorithmes de docking capables de prédire l'intérêt thérapeutique d'une molécule

- développement théorique
- algorithmes basés sur l'analyse en composantes principales (PCA) et l'analyse des modes normaux (NMA)
- optimisation, simulation moléculaire, analyse de données structurées

2008 – 2009 Chercheur contractuel

Université de Strasbourg, France & Institut de Recherche Servier, France

Data Mining et Screening Virtuel appliqués à un récepteur nicotinique afin d'identifier de nouvelles molécules potentiellement thérapeutique (in silico)

- collecte et nettoyage de données non structurées
- Data Mining (Python, Bash, Pipeline Pilot)
- coordination du projet, liaison industrie - université

2006 – 2008 Chercheur contractuel

Université de Lorraine, Nancy, France

Développement et utilisation d'approches théoriques et numériques pour prédire la composition et la structure 3D d'une molécule d'ARN liée à une protéine

- création d'une bibliothèque de fonctions scientifiques pour structures biologiques 3D (Molpy en Python)
- algorithmes utilisés : clusterisation, backtrack, optimisation, scoring

1999 – 2006 Chercheur contractuel – Doctorant

Université de Montréal, Québec, Canada & Weill Medical College, Cornell, New-York, USA

Analyse de la structure - fonction du canal potassique de conductance moyenne de la protéine $K_{Ca}3.1$

- analyse du signal (Hidden Markov Model ...), thermodynamique, théorie de la diffusion ionique, calcul d'énergie libre électrostatique
- construction d'un modèle atomique 3D de la protéine à partir de données expérimentales du laboratoire et de données non structurées issues de publications
- développement d'un algorithme de calcul de la diffusion ionique afin de prédire les parties de la protéine impliquées dans sa fonction
- optimisation, modélisation moléculaire, dynamique moléculaire
- enseignement : physique statistique, thermodynamique

Entrepreneuriat

1998 Cours de Russe à Dubna ➡, Russie

Co-fondateur et dirigeant d'une société dispensant des cours de russe pour adultes au cours de l'été 1998

- recrutement des professeurs, choix des familles d'accueil, accueil et suivi de la clientèle en Russie
- site internet avec inscription en ligne
- seuil de rentabilité dépassé, bénéfices investis dans mon déménagement au Canada

1994 Sibérie 94, Paris, Moscou, Sibérie

Manager et leader d'une expédition spéléologique française au nord-est du lac Baïkal

- gestion de l'équipe et du projet en amont et pendant l'expédition, recherche de partenaires russes sur le terrain, logistique, sécurité
- financement : lauréat des Bourses Expé 1994 ➡, sponsors (Crédit Lyonnais, Petlz, FFS)
- label de grande expédition française : 24 cavités explorées, 4 nouvellement découvertes

Formation

Cours en ligne MOOC sur Coursera

- 2015 **Data Science**, Johns Hopkins University
2015 **Machine Learning** ➡, Andrew NG, Stanford University

Cursus universitaire

- 2006 **Doctorat** en biophysique et physiologie moléculaire, Université de Montréal, Canada
1997 **DEA**, diplôme d'études approfondies en physique des plasmas, Université Paris Sud 11, Orsay, France
1996 **Maîtrise** en physique fondamentale, Université Paris Sud 11, Orsay, France

Compétitions

Kaggle, inscrit depuis 3 mois classement : **top 5 %**
CAPRI 2008 ➡, 2 prédictions classées au top 10 sur 600 modèles en compétition

Engagement

- 2015 **Association "La Fabrique"**, Strasbourg
Membre, création d'un hacklab (ouverture prévue pour la mi-septembre)
- 2015 **Association "Alsace Digitale"** ➡, Strasbourg
Membre, promotion et développement de projets innovants dans le domaine de l'économie numérique en Alsace
- 2003 **Exposition "Sciences & Arts"**, Montréal
Exposition et présentation au grand public d'images scientifiques à caractère artistique
- 1989 – 1995 **Association "Concordia"** ➡, Paris
Administrateur et membre de bureau, promotion et organisation de chantiers internationaux

Compétences

Informatique

OS : GNU/Linux, Windows
Langages : Python, C, OpenGL, Fortran, Bash
Langages orientés science : R, Matlab, Pipeline Pilot, Gaussian, LabView, Charmm, IDL
Collaboratif : Git, GitHub, SVN
GUI : kivy, Qt
Bibliothèques : scipy, scikit-learn, matplotlib, keras

Langues

Français : langue maternelle
Anglais : écrit, lu, parlé (niveau autonome C1)
Portugais, Russe : écrit, lu, parlé (niveau intermédiaire A2)

Développement de logiciels et brevets

Molpy : framework Python puissant et rapide offrant des fonctions de manipulation d'atomes (Python et parallel computing). Ce module deviendra OpenSource sur le site collaboratif Git fin 2015
NMA-Tools : extension liée au module Molpy contenant des outils pour l'analyse des modes normaux
vSELEX3D : algorithmes permettant de prédire les complexes ARN/protéine
MCSS : nouvelle version du logiciel de docking Multiple Copy Simultaneous Search (MCSS) offrant de nouvelles fonctionnalités et une compatibilité avec le logiciel vSELEX3D (C, Fortran, Bash)
MCSSDBing : interface graphique à une base de données de replicas pouvant être utilisée avec le logiciel MCSS (Agency for the Protection of Programs ref. : APP DL4714-01)

Communications scientifiques (en détail [ici](#))

- 8 articles dans des revues internationales
- 4 présentations orales sélectionnées et 3 posters récompensés dans des congrès scientifiques
- 3 chapitres d'ouvrage



Curriculum Vitae

Nombre y apellidos: Alberto Bencomo Martínez E-mail: albertobm@cim.sld.cu		Fecha de nacimiento: 22/07/1985	
Graduado de: Licenciada en radioquímica		Fecha	Lugar
		29/06/2009	Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas
Grado científico	Máster en Ciencias Químicas mención Química-Física	29/10/2015	Facultad de Química, Universidad de La Habana (UH), Cuba.
Titulo académico			
Categoría docente	-	-	-
Categoría científica	Aspirante a investigador	2012	Centro de Neurociencias de Cuba
Labor que desempeña	Investigador		
CES/ECIT/OACE	Grupo de Neuroquímica, Centro de neurociencias de Cuba		
Experiencia profesional: <ol style="list-style-type: none">Desarrollo <i>in silico</i> de modelos cuantitativos de relación estructura actividad biológica (QSAR), estudios de asociación molecular (<i>docking</i>), dinámica molecular y obtención de modelos farmacofóricos para la predicción de las actividades biológicas y el diseño de nuevos compuestos líderes para el diagnóstico y/o tratamiento de la Enfermedad de AlzheimerModelación de estructuras tridimensionales de proteínas y simulación de interacciones proteína-proteína			
Número de publicaciones: 3			
Publicaciones más importantes: <ol style="list-style-type: none">Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 138 (2013) 348– 358PLoS ONE 10 (2015) 1-24.Revista CNIC de Ciencias Químicas. septiembre, vol. 43.			
Contacto: Sitio web: - Grupo de Neuroquímica, Centro de neurociencias de Cuba Teléfono: +53 (0)7 214 3125; Email: albertobm@cim.sld.cu			

Currículum Vitae

Nombre y apellidos: Roy González Alemán E-mail: roy_gonzalez@fq.uh.cu		Fecha de nacimiento: 23/6/1991							
Graduado de: Licenciado en Química		Fecha	Lugar						
		19/6/2015	Facultad de Química, Universidad de La Habana (UH), Cuba.						
Categoría docente:	Adiestrado	1/10/2015	Facultad de Química, Universidad de La Habana (UH), Cuba.						
CES/ECIT/OACE	Facultad de Química, Laboratorio de Química Computacional y Teórica (LQCT)								
Experiencia profesional: Desde el año 2016 ha trabajado en el campo de la Modelación Molecular y la Química Computacional en el Laboratorio de Química Computacional y Teórica (LQCT) de la Facultad de Química, Universidad de La Habana. Actualmente trabaja en los temas de investigación: <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluación conformacional mediante dinámica molecular de serotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i>. <i>“Influencia de la reducción del grupo carbonilo del residuo D-Sugar en la conformación tridimensional del serotipo 5 de Streptococcus pneumoniae”</i>. 2. Cálculo de densidades electrónicas de excitones nanoscópicos. Posibles aplicaciones fotofísicas y fotoquímicas. 									
Cursos que imparte: Clases Prácticas de Informática Química, Clases Prácticas de Cinética Química para Microbiólogos, Laboratorios de Química Cuántica, Laboratorios de Termodinámica.									
Ha participado en los siguientes eventos científicos: <div style="padding-left: 20px;"> X Seminario de Estudios Avanzados de Diseño Molecular y Bioinformática. Matanzas, Cuba: Efecto de sustituyentes en la conformación de la unidad repetida del serotipo 18C de <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Julio 2015 (Póster). IX Congreso de Ciencias Químicas, Tecnología e Innovación. La Habana, Cuba: Efecto de sustituyentes en la conformación de la unidad repetida del serotipo 18C de <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Octubre 2015 (Póster). Advanced School “Experimental and Bioinformatics Tools for protein 3D-Structure Determination and Analysis”. Matanzas, Cuba. Noviembre 2015. </div>									
Idiomas <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%;">Française</td> <td>Diplôme Approfondi de Langue Française C1.1</td> </tr> <tr> <td>English</td> <td>English Intermediate Level</td> </tr> <tr> <td>Español</td> <td>Nativo</td> </tr> </table>				Française	Diplôme Approfondi de Langue Française C1.1	English	English Intermediate Level	Español	Nativo
Française	Diplôme Approfondi de Langue Française C1.1								
English	English Intermediate Level								
Español	Nativo								

Facultad de Química, Universidad de La Habana, La Habana 10400, Cuba

Curriculum Vitae

Nombre y apellidos: David Hernández Castillo E-mail: david.hdez.castillo@gmail.com		Fecha de nacimiento: 22/7/1992	
Graduado de: Licenciado en Química		Fecha	Lugar
		10/7/2016	Facultad de Química, Universidad de La Habana
Categoría docente	Adiestrado	2016	Facultad de Química, Universidad de La Habana
CES/ECIT/OACE	Facultad de Química, Laboratorio de Química Computacional y Teórica (LQCT)		
Experiencia profesional: <ul style="list-style-type: none">- Desarrollo de nuevos descriptors moleculares, partiendo de la Teoría del Funcional de la Densidad Conceptual- Dilucidar tendencias en la reactividad química según la Teoría del Funcional de la Densidad Conceptual, en Química Orgánica, Nanoquímica y Bioquímica.- Estudios de Relación Cuantitativa Estructura-Actividad (QSAR), descubrimiento y diseño de drogas farmacológicas.			
Cursos que imparte: Química Cuántica y Termodinámica Estadística, Química Inorgánica I y II. Otras actividades académicas: Webmaster Sociedad Cubana de Química.			
Publicaciones (1): "Conceptual DFT Analysis of the Regioselectivity of 1,3-Dipolar Cycloadditions Nitrones as a Case of Study" Miranda-Quintana, Ramon, Martínez González, Marco, Hernández-Castillo, David , Montero-Cabrera, Luis, Paul W. Ayers, Christophe Morell; J. Mol. Model			
Contacto: Sitio web: http://karin.fq.uh.cu/~dhernandez/CV_David_Hdez_Castillo.pdf Facultad de Química, Universidad de La Habana, La Habana 10400, Cuba. Teléfono: +53 52085981; Email: david.hdez.castillo@gmail.com			

Curriculum Vitae



Nombre y apellidos Luis Alberto Montero Cabrera E-mail: lmc@fq.uh.cu		Fecha de nacimiento: 02/01/1947	
Graduado de: Licenciada en Químicas		Fecha	Lugar
		09/1968	Universidad de La Habana
Grado científico	Dr. Rer. Nat.	11/06/1980	Technische Universität Dresden
Titulo académico			
Categoría docente	Profesor Titular	1983	Universidad de La Habana
Categoría científica	Investigador Titular	1983	Academia de Ciencias de Cuba
Labor que desempeña	Profesor Titular		
CES/ECIT/OACE	Facultad de Química, Laboratorio de Química Computacional y Teórica (LQCT)		
Experiencia profesional: <i>Preparación de derivados de celulosa</i> (investigación), 1966-67, Universidad de La Habana-Instituto Cubano de Investigaciones sobre los Derivados de la Caña de Azúcar, dir: Jorge Lodos. <i>Fotofísica y fotoquímica de moléculas orgánicas</i> (investigación), 1967-72, Universidad de la Habana-Centro Nacional de Investigaciones Científicas, dir: Yuri Kozlov, Egon Fanghanel, Luis Montero. <i>Espectroscopia molecular</i> (docencia e investigación), 1969-1979, Universidad de la Habana-Centro Nacional de Investigaciones Científicas. <i>Química teórica</i> (docencia e investigación), 1970-, Centro Nacional de Investigaciones Científicas-Universidad de La Habana-Academia de Ciencias de Cuba. <i>Aplicaciones de la modelación molecular a problemas biológicos y QSAR teórico</i> (investigación), 1981-, Academia de Ciencias de Cuba - Universidad de La Habana, dir: Luis Montero. <i>Política científica</i> (investigación), 1970-1982, Ministerios de Educación y de Educación Superior, dir.: Luis Montero. <i>Termodinámica estadística</i> (enseñanza), 1979-1992, Universidad de La Habana. <i>Química cuántica</i> (enseñanza e investigación), 1982-, Universidad de La Habana. <i>Ciencias de computación</i> (enseñanza), 1986-, Universidad de La Habana. <i>Programación FORTRAN y BASIC</i> (enseñanza e investigación), 1970-, Universidad de La Habana-Centro Nacional de Investigaciones Científicas, dir: Luis Montero. <i>Sistema operativo Linux</i> (enseñanza e investigación), 1994-, Universidad de La Habana, dir. Luis Montero. <i>Bioinformática: modelación molecular de procesos biológicos</i> , 2001 -, Universidad de La Habana, dir. Luis Montero. <i>Divulgación y política científica en la prensa</i> , 2016-, http://www.cubadebate.cu y http://www.granma.cu .			
Cursos que imparte: Informática Química, Química Computacional			
Otras actividades académicas: Director del <i>Laboratorio de Química Computacional y Teórica</i> , Facultad de Química, Universidad de La Habana, 1986. Revisor en la "Revista Cubana de Química" (1986-), y la "Revista CNIC de Ciencias Químicas" (1977-). Miembro del Consejo Científico de la Facultad de Química de la Universidad de La Habana, 1990. Miembro de la <i>Sociedad Cubana de Física</i> , 1991. Director del <i>Centro Virtual de Bioinformática</i> , Universidad de La Habana, La Habana, 200. Miembro del tribunal permanente de doctorados en química, 2004. Miembro del Consejo Científico de la Universidad de La Habana, La Habana, 2004. Presidente del Consejo Científico de la Universidad de La Habana, La Habana, 2005. Académico titular. Academia de Ciencias de Cuba, La Habana, 2006. Miembro del Consejo Técnico Asesor del Ministerio de Educación Superior, La Habana, 2008. Presidente de la Sociedad Cubana de Química, La Habana, 2012- Coordinador de la Sección de Ciencias Naturales y Exactas de la Academia de Ciencias de Cuba, La Habana, 2012. Coordinador del Comité Académico del Programa Doctoral Curricular Colaborativo de Bioinformática, Universidad de La Habana, La Habana, 2013. Miembro del comité de expertos del Programa Nacional de Ciencias Básicas, Universidad de La Habana, La Habana, 2013.			
Número de publicaciones: 169		Citas: 1013	Índice h: 19
5 publicaciones más importantes:			
1. J. Chem. Phys. 2005, 123 (13), 134107. 2. Int. J. Quantum Chem. 2000, 79 (1), 8-16. 3. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120 (46), 12023-12033. 4. J. Phys. Chem. 1996, 100 (27), 11368-11374. 5. J. Phys. Chem. 1994, 98 (22), 5607-13.			
Contacto: Sitio web: http://karin.fq.uh.cu/ Facultad de Química, Universidad de La Habana, La Habana 10400, Cuba. Teléfono: +53 (0)7 8781263; Email: lmc@fq.uh.cu			

Curriculum Vitae

Nombre y apellidos: Elena Moreno Castillo E-mail: emoreno@fq.uh.cu		Fecha de nacimiento: 24/6/1990	
Graduado de: Licenciada en Bioquímica y Biología Molecular		Fecha	Lugar
		19/6/2013	Facultad de Química, Universidad de La Habana (UH), Cuba.
Categoría docente	Adiestrado	1/10/2013	Facultad de Química, Universidad de La Habana (UH), Cuba.
CES/ECIT/OACE	Facultad de Química, Laboratorio de Química Computacional y Teórica (LQCT)		
<p>Experiencia profesional: Desde el año 2013 ha trabajado en el campo de la Modelación Molecular y la Química Computacional en el Laboratorio de Química Computacional y Teórica (LQCT) de la Facultad de Química, Universidad de La Habana.</p> <p>Actualmente trabaja en el tema de investigación: Predicción del modo de interacción entre el péptido Tau y diferentes inhibidores para el diseño <i>in silico</i> de nuevos fármacos Anti-Alzheimer.</p>			
Cursos que imparte: Química Orgánica II y III.			
<p>Publicaciones</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, vol. 28, No 4, 2009. 2. Memorias del VII Congreso Internacional de Biotecnología Vegetal, BIOVEG 2011. ISBN 978-959-16-1286-1. <p>Libros: "Optimización y Racionalización <i>in silico</i> de la síntesis de biocatalizadores inmovilizados para la obtención de prebióticos", en G.C. Sandoval y J.F. Plou (eds.), Obtención enzimática de ingredientes funcionales, compuestos bioactivos y nutracéuticos a partir de recursos naturales iberoamericanos, CSIC, 2011.</p> <p>Eventos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>VIII Seminario de Estudios Avanzados sobre Diseño Molecular y Bioinformática: La Luz y las Moléculas (SEADIM VIII)</i>, Varadero, Cuba, Agosto 2011. 2. <i>Biotecnología Habana 2011</i> 3. <i>Memorias del VII Congreso Internacional de Biotecnología Vegetal, BIOVEG 2011</i>. ISBN 978-959-16-1286-1. 4. <i>VIII Congreso Internacional de Química, Ingeniería Química y Bioquímica</i>, La Habana, Cuba, Octubre, 2012 5. <i>X Seminario de Estudios Avanzados sobre Diseño Molecular y Bioinformática: The science behind CO₂ Capture and Conversion (SEADIM X)</i>, La Habana, Cuba, Junio 2015. 6. <i>9th Congress of Chemical Sciences, Technology and Innovation: Quimicuba 2015</i>, La Habana, Cuba, Octubre 2015. 7. <i>Experimental and Bioinformatic Tools for Protein 3D Structure Determination and Analysis</i>, Varadero, Cuba, Noviembre, 2015. 8. "Propiedad industrial y Transferencia de Tecnología en las Universidades". La Habana, Cuba 13-14 Mayo, 2016. 9. <i>IUBMB Focused Meeting on Emerging Concepts of the Neuronal Cytoskeleton</i>, Puerto Varas, Chile, Abril, 2017. 			

Currículum Vitae



Nombre y apellidos: Yoanna María Álvarez Ginarte E-mail: yoanna@fq.uh.cu		Fecha de nacimiento: 25/6/1974	
Graduado de: Licenciada en Ciencias Farmacéuticas		Fecha	Lugar
		10/6/96	Instituto de Farmacia y Alimentos, U.H
Grado científico	Doctorado en Simulación de procesos Moleculares	4/6/2010	Universidad autónoma de Madrid, España.
	Doctora en Ciencias Químicas	24/6/2008	Facultad de Química, Universidad de La Habana (UH), Cuba.
Título académico			
Categoría docente	Profesora Auxiliar	2008	Facultad de Química, U.H.
Categoría científica	Investigadora Titular	2013	Facultad de Química, U.H.
Labor que desempeña	Profesora Auxiliar		
CES/ECIT/OACE	Facultad de Química, Laboratorio de Química Computacional y Teórica (LQCT)		
Experiencia profesional: Desarrollo <i>in silico</i> de modelos cuantitativos de relación estructura actividad biológica (QSAR), estudios de asociación molecular (<i>docking</i>), dinámica molecular y obtención de modelos farmacofóricos para la predicción de las actividades biológicas y el diseño de nuevos compuestos líderes. Tiene también experiencia en síntesis y análisis químico. Actualmente dirige los siguientes temas de investigación, en el Laboratorio de Química Computacional y Teórica (LQCT) de la Facultad de Química, Universidad de La Habana: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diseño <i>in silico</i> de nuevos compuestos inhibidores de la agregación de amiloides y del agregado de MAP-Tau como una alternativa terapéutica de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer 2. Estrategia de cribado virtual como guía en la identificación de compuestos líderes con potente actividad anti-leishmanial 3. Diseño de inhibidores de la proteína tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento insulina dependiente-1 como una alternativa terapéutica para el tratamiento del sarcoma de Ewing. 			
Cursos que imparte: Pregrado: Química Física I, Posgrado: Herramientas de cribado virtual aplicadas al diseño de compuestos líderes. Otras actividades académicas: Coordinadora del Programa Doctoral de Bioinformática, Miembro del comité de doctorado de Química.			
Número de publicaciones: 31		Citas: 101	Índice h: 5
5 publicaciones más importantes: <i>Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology</i> , 138, 348– 358, 2013. <i>Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology</i> 126, 35–45, 2011. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> 16, 6448–6459, 2008. <i>Journal of Computational Chemistry</i> . 29, 317-333, 2008. <i>QSAR & Combinatorial Science</i> 25(10), 881-894, 2006.			
Contacto: Sitio web: http://karin.fq.uh.cu/~yoanna/Yoanna_Maria_Alvarez_Ginarte_CV2017.pdf Facultad de Química, Universidad de La Habana, La Habana 10400, Cuba. Teléfono: +53 (0)7 8781263; Email: yoanna@fq.uh.cu			