

Proposition de stage M2 de six mois en 2017

Titre: Régulation allostérique du récepteur NMDA : Etude par méthodes de calcul numérique

Les récepteurs de *N-methyl-D-aspartate* (NMDARs) constituent l'un des types de canaux ioniques exprimés en grande quantité au niveau du système nerveux central et dans les tissus non-neuronaux. Tenant compte du comportement intégré des systèmes biologiques, l'inhibition du NMDAR est une stratégie prometteuse pour traiter certaines maladies centrales ou périphériques comme l'Hypertension Artérielle Pulmonaire (ANR NUTS). L'architecture du NMDAR est constituée de 4 sous-unités moléculaires, chacune comportant environ 900 acides aminés, formant un canal à travers la membrane. L'ouverture du canal, nécessaire à l'échange d'ions physiologiques (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) entre les domaines extra- et intracellulaires, est régulée par différents effecteurs (Gly, Glu) qui se fixent en tant que ligands aux différentes sous-unités du récepteur et à différents sites spécifiques. Le comportement allostérique de ce complexe dérive de mouvements collectifs qui n'ont été que peu étudiés à ce jour. Nous avons développé un modèle de NMDAR humain à partir des données structurales de ses homologues [1,2]. A partir des données de simulations de dynamique moléculaire de ce modèle sous deux formes, non liée et liée à ses deux ligands, nous avons mis en évidence les mouvements globaux conduisant à l'activation du récepteur et l'ouverture du canal [3,4]. Les objectifs du stage sont les suivants : (i) caractériser la dynamique locale du NMDAR, (ii) calculer l'énergie libre de ces deux systèmes (iii), décrire les chemins de communication dans le récepteur et son complexe et (iv) localiser les poches accessibles visant leur utilisation pour la description d'interactions des effecteurs (agonistes et antagonistes) modulant l'activation du NMDAR. Cette étude sera réalisée par des méthodes d'analyse classique et par de nouvelles méthodes développées ou en cours de développement au CMLA [5-7]. Le projet se déroulera en collaboration étroite avec l'équipe de biologistes du Dr. S. Cohen-Kaminsky (Hôpital Marie Lannelongue) pour la validation expérimentale des résultats de calcul. Le sujet pourra déboucher sur un projet de thèse.

Références

1. Karakas & Furukawa. *Crystal Structure of GluN1a/GluN2B NMDA Receptor Ion Channel*. (2014) Science 344.
2. Lee et al. *Crystal structure of GluN1/GluN2B NMDA receptor, structure 1*. (2014) Nature 511.
3. Palmai Z. & Tchertanov L. *The effect of ligands binding onto the functional dynamics of human N-methyl-D-aspartate receptor (hNMDAR)*. EMBO Meeting. 10-13 Sept. 2016. Mannheim Germany.
4. Palmai et al. (2016). *Relaxed and Stimulated States of Human NMDA Receptor: Insight on Activation Mechanisms from Molecular Dynamics Simulations*. In preparation.
5. Allain A., Chauvot de Beauchêne I., Langenfeld F., Guarracino Y., Laine E., and Tchertanov L. (2014). *Allosteric Pathway Identification through Network Analysis from Molecular Dynamics Simulations to Interactive 2D and 3D Graphs*. Faraday Disc., DOI: 10.1039/C4FD00024B. 169, 1-18.
6. Langenfeld F., Guarracino Y., Arock M., Trouvé and Tchertanov L. (2015). *How intrinsic molecular dynamics controls intramolecular communication in Signal Transducers and Activators of Transcription Factor STAT5*. PLOS ONE. Dec 30;10(12):e0145142. doi: 10.1371/journal.pone.0145142.
7. Chatron N., Chalmond B., Trouvé A., Benoît E., Caruel H., Lattard V., Tchertanov L. (2016). *Human vitamin K epoxide reductase (hVKORC1): Retrieving of the Metastable Functional States from Molecular Dynamics Simulations*. In preparation

Compétences requises : Le candidat (M2) idéal possède une formation solide dans l'un des domaines suivants : bioinformatique/modélisation moléculaire ou mathématiques/statistiques ou (bio)physique théorique, soit une formation d'école d'ingénieur en informatique. Une expérience de l'utilisation de l'environnement Linux et la maîtrise des bases d'un langage de programmation est souhaitée. Une forte motivation et une grande implication dans le projet sont exigées.

Accueil : Le stage aura lieu au Centre de Mathématique et de Leurs Applications (CMLA), ENS Cachan Paris-Saclay.

Contact :

Luba Tchertanov, Directeur de Recherche, CNRS

CMLA-ENS de Cachan,

61 avenue du Président Wilson

94235 CACHAN CEDEX, France

Tel: +33 (0)1 4740 5905 ; Cell: +33 (0)6 6115 9611 ; e-mail: Luba.Tchertanov@ens-cachan.fr