

Proposition de Stage de Master (M2) Master BMC

Université de Paris - UFR des Sciences du Vivant

Conventions : Sorbonne Université, Université Sorbonne Paris Nord, Université Paris Saclay,
Muséum National d'Histoire Naturelle, Institut Pasteur

Equipe d'Accueil : **Etude de l'espace énergétique des protéines de membranes**

Intitulé de l'Unité : Laboratoire de Biologie et Physico-Chimie des Protéines Membranaires

Nom du Responsable de l'Unité : Bruno Miroux

Nom du Responsable de l'Équipe : Laurent Catoire

Adresse : UMR 7099 CNRS – IBPC – 13 rue Pierre et Marie Curie 75005 Paris

Responsable de l'encadrement : Laurent Catoire

E-mail: laurent.catoire@ibpc.fr

<http://umr7099.ibpc.fr/>

9 Parcours de M2

(plusieurs parcours peuvent être choisis)

- **Biologie moléculaire, cellulaire et fonctionnelle de l'hématopoïèse**

Responsables: S. Giraudier, N. Dulphy, E. Lauret

- **Biomolécules, biologie et pathologie moléculaires**

Responsables: JM. Dupret, F. Rodrigues-Lima

- **Biologie et développement cellulaires : contactez directement les responsables**

Responsables: A. Guichet, A. Benmerah

- **Inflammation et maladies inflammatoires**

Responsables: R. Monteiro, L. Mouthon, D.Ledoux

- **Biothérapeutiques: Conception et applications**

Responsables: I. Garcia-Verdugo, JM. Sallenave

- **Immunologie et Immunopathologies**

Responsables: M. Viguier, E. Tartour

- **Microbiologie**

Responsables: I. Martin-Verstraete, X. Nassif

- **Virologie**

Responsables: S. van der Werf, F. Rozenberg

- **Microbiologie et génie biologique**

Responsables: O. Dussurget

Titre du sujet de recherche : Etude du paysage énergétique des récepteurs couplés aux protéines G dans des disques lipidiques

Résumé du projet (environ une demi-page)

La majorité des hormones et des neurotransmetteurs communiquent des informations aux cellules via des récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs). Le grand nombre de fonctions biologiques qu'ils contrôlent fait de ces récepteurs membranaires l'une des familles les plus importantes de cibles pharmacologiques en biomédecine (environ un tiers des médicaments actuellement sur le marché). Les RCPGs présentent des comportements de signalisation complexes, car un seul récepteur peut activer plus d'un sous-type de protéine G ainsi que des voies de signalisation indépendantes de la protéine G. En conséquence, un médicament donné peut posséder des efficacités intrinsèques distinctes vis-à-vis de ces différentes voies, un concept qui se fonde sur la notion de ligands biaisés. L'allostérie augmente encore la complexité du fonctionnement du RCPG. En effet, de nombreuses substances peuvent agir comme modulateurs allostériques de la signalisation RCPG. Ceux-ci incluent des ligands synthétiques, des protéines de signalisation, des lipides ou des partenaires de dimérisation. De nombreuses études suggèrent que la remarquable polyvalence fonctionnelle des RCPGs soit associée à leurs propriétés dynamiques intrinsèques. Dans ce modèle, les RCPGs sont considérés comme des protéines flexibles pouvant visiter plusieurs états conformationnels liés à des résultats fonctionnels distincts. La modulation de signalisation peut alors être vue comme une modification de l'équilibre entre ces états, la quantité relative des différentes populations étant modulée par couplage à des ligands orthostériques ou allostériques, à des partenaires protéiques intracellulaires, par oligomérisation des récepteurs ou par altération de la composition membranaire. Bien que des progrès majeurs aient été réalisés en biologie structurale des RCPGs grâce à de nombreuses structures cristallines ou obtenues par microscopie électronique, nous commençons néanmoins seulement à apprécier le rôle de ces dynamiques dans la signalisation RCPG.

Ainsi, ce stage de M2 vise à explorer le paysage énergétique des RCPGs. Ce programme de recherche est axé sur l'étude des bases moléculaires, structurales et dynamiques de l'activation des récepteurs afin de mieux comprendre les processus fonctionnels majeurs tels que la liaison des ligands, le couplage aux partenaires de signalisation, la signalisation et la modulation allostérique. Concrètement Le programme de ce stage est axé sur la production et la purification de RCPGs suivies de leur incorporation dans des bicouches lipidiques nanométriques afin de les étudier par des techniques de biophysiques (dont RMN, microscopie électronique, diffraction de rayons X et microscopie à force atomique sur molécule unique). Ce stage s'effectuera à l'IBPC à Paris en étroite collaboration avec d'autres laboratoires tels que l'équipe de Pharmacologie Cellulaire dirigé par Jean-Louis Banères à Montpellier. Ewen Lescop en RMN à l'ICSN (Gif/Yvette) et Charlie Gosse pour des expériences de caractérisation de cinétiques d'interaction récepteur/ligand par des techniques de molécule unique (ENS, Paris).

Dernières Publications en lien avec le projet :

- Louet *et al.* (2021) Concerted conformational dynamics and water movements in the ghrelin G protein-coupled receptor. *Elife*, 10, e63201.
- Damian *et al.* (2021) Allosteric modulation of ghrelin receptor signaling by lipids. *Nat Commun.* 12(1):3938. doi: 10.1038/s41467-021-23756-y
- Giusti *et al.* (2020) Structure of the agonist 12-HHT in its BLT2 receptor-bound state. *Sci Rep.* 10(1):2630. doi: 10.1038/s41598-020-59571-6.
- Casiraghi *et al.* (2019) NMR analysis of GPCR conformational landscapes and dynamics. *Mol Cell Endocrinol.* 484:69-77. doi: 10.1016/j.mce.2018.12.019.
- Casiraghi *et al.* (2018) Illuminating the Energy Landscape of GPCRs: The Key Contribution of Solution-State NMR Associated with *Escherichia coli* as an Expression Host. *Biochemistry* 57(16):2297-2307. doi: 10.1021/acs.biochem.8b00035.
- Chipot *et al.* (2018) Perturbations of Native Membrane Protein Structure in Alkyl Phosphocholine Detergents: A Critical Assessment of NMR and Biophysical Studies. *Chem Rev.* 118(7):3559-3607. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00570.
- Casiraghi *et al.* (2016) Functional Modulation of a G Protein-Coupled Receptor Conformational Landscape in a Lipid Bilayer. *J Am Chem Soc.* 138(35):11170-5. doi: 10.1021/jacs.6b04432.

Ce projet s'inscrit-il dans la perspective d'une thèse :

oui X non

si oui type de financement prévu : Ecole Doctorale ou contrat ANR

Ecole Doctorale de rattachement : MTCI - Ecole doctorale médicament, toxicologie - Chimie - Imageries

Acceptez-vous de diffuser l'offre en ligne sur notre site <https://www.master-bmc-universite-paris.fr/>

oui X non