

Master « Sciences, Technologie, Santé »
Mention « In Silico Drug Design »
2ème année

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2013 – 2014

A envoyer à Mme Pr Camproux :

anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: M. Philippe Derreumaux

Affiliation administrative (CNRS, INSERM,...) et Numéro d'affiliation de l'unité : CNRS UPR 9080

Adresse précise du Laboratoire : LBT, IBPC, 13 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : M. Philippe Derreumaux

E-mail : philippe.derreumaux@ibpc.fr

Nom du Responsable du stage : M. Jérôme Héning

Téléphone : 01 58 41 51 66

Fax : 01 58 41 51 74

E-mail : jerome.henin@ibpc.fr

HDR : non

Ecole doctorale de rattachement : ED 388, Chimie physique et Chimie analytique de Paris-centre

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet :

bioinformatique structurale, biophysique, protéines membranaires

Titre du stage : Évolution des récepteurs-canaux pentamériques et interactions avec les lipides

Ce sujet constitue-t-il un premier pas vers un travail de thèse : Oui

Description du sujet (quelques lignes):

La structure du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) montre des cavités très inhabituelles au niveau du domaine transmembranaire. Nous avons proposé que ces cavités représentent des sites de liaison du cholestérol, qui pourrait même jouer un double rôle de modulateur fonctionnel et de composant structural de la protéine. Depuis lors, des homologues bactériens du nAChR ont été résolus. Aucune de ces structures ne présente les mêmes cavités que le nAChR, entre autres à cause de la présence de résidus plus volumineux que dans le nAChR (par exemple des résidus aromatiques). Par ailleurs, en tant que protéines procaryotes, ces protéines ne devraient pas contenir de site de liaison du cholestérol dans ces protéines.

L'hypothèse à tester est donc la suivante : les récepteurs de cette famille ont évolué des procaryotes vers les eucaryotes de façon à modifier leur séquence transmembranaire pour créer des cavités, lesquelles forment des sites d'interaction avec le cholestérol - qui joue un rôle de modulateur de ces récepteurs. Pour ce faire, on emploiera une approche de bioinformatique structurale, consistant à prédire la composition en acides aminés des hélices transmembranaires de tous les membres connus de la famille, et de mesurer statistiquement des tendances concernant l'évolution du volume des chaînes latérales d'acide aminés à différents niveaux du domaine transmembranaire. Au passage, on recherchera tout autre signal statistique qui pourrait avoir un intérêt du point de vue de l'évolution de ces protéines. La description structurale pourra être affinée sur certains cas choisis, en construisant des modèles par homologie.