

Proposition de sujet de Thèse

Titre: Dynamique Conformationnelle et Régulation Allostérique des Récepteurs NMDA

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. Les NMDARs sont des récepteurs inotropes activés dans des conditions physiologiques par le glutamate et la glycine qui sont essentielles à la mémoire et à la plasticité synaptique. L'activation des récepteurs NMDA est particulièrement requise pour la mise en place des réseaux neuronaux au cours du développement et pour leur aptitude à s'adapter continuellement aux influences extérieures. Dotés de propriétés biophysiques uniques parmi les récepteurs aux neurotransmetteurs, les NMDARs agissent comme détecteurs de coïncidence et sont à la base des phénomènes de plasticité synaptique qui sous-tendent l'apprentissage et la mémoire. Des dysfonctionnements de récepteurs NMDA sont associés à de nombreux troubles neurologiques et psychiatriques. Tenant compte du comportement intégré des systèmes biologiques, l'inhibition des NMDARs est une stratégie prometteuse pour traiter certaines maladies centrales ou périphériques.

L'architecture du NMDAR est constituée de 4 sous-unités moléculaires, chacune comportant environ 900 acides aminés, formant un domaine extracellulaire modulaire et 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, en particulier le glutamate et la glycine, qui se fixent aux sites spécifiques de différentes sous-unités du domaine extracellulaire du récepteur. Cette régulation allostérique dérive de la fine plasticité conformationnelle du récepteur qui n'a été que peu étudiée à ce jour. Récemment, nous avons développé un modèle 3D de NMDAR humain à partir des données structurales de ses homologues [1,2]. La simulation de dynamique moléculaire (DM) de ce modèle sous deux formes, non liée et liée à ses deux ligands, permet de postuler certaines hypothèses sur les facteurs conduisant à l'activation du récepteur et à l'ouverture du canal [3,4], mais nos résultats préliminaires ne permettent pas la description détaillée ni du mécanisme d'activation du récepteur ni de son état activé. Par conséquent, ce projet de Thèse vise à caractériser finement la plasticité conformationnelle du récepteur et à décrire les déterminants mécanistiques qui gouvernent le mécanisme de la régulation allostérique de NMDAR menant à l'ouverture/fermeture du canal contrôlé. Cette description sera finalisée par le développement du modèle de passage des ions à travers le canal de NMDAR.

Au cours de la Thèse, le doctorant appliquera les techniques essentielles de calcul des biomolécules - simulation de DM, caractérisation des données par les méthodes statistiques, estimation d'énergie libre et d'énergie libre de liaisons. La caractérisation de la régulation allostérique sera réalisée avec notre méthode originale MONETA [5]. Une question importante qui sera également traitée aura pour objectif d'estimer le rôle de la plasticité des interactions entre sous-unités de NMDAR et entre NMDAR et ligands. Pour cette étude, le doctorant utilisera des techniques de simulation d'énergie libre de liaison, y compris les méthodes basées sur l'équation de Poisson-Boltzmann (solvant implicite) et l'estimation d'énergie libre des récepteurs par des techniques quantitatives développées au CMLA [6,7]. Le projet se déroulera en collaboration avec les cliniciens/biologistes pour la validation expérimentale des résultats de calcul.

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. Palmi 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. Palmi Z., Chalmond B., Trouvé A., Cohen-Kaminsky S., Tchertanov L. (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. (2017). *Human vitamin K epoxide reductase (hVKORC1): Retrieving of the Metastable Functional States from Molecular Dynamics Simulations*. PLOS ONE. Submitted

Compétences requises : Le candidat (M2) idéal possède une formation solide dans l'un des domaines suivants : Bioinformatique/Biologie Structurale/Modélisation Moléculaire ou Mathématiques/Statistiques ou (Bio)Physique, ou 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 indispensable. Une forte motivation et une grande implication dans le projet sont exigées.

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