

Proposition de sujet de Thèse

Sujet. Contrôle de la spécificité et de la diversité de la régulation génique par interactions protéiques : Etude par méthodes de calcul numérique

La régulation des gènes est cruciale dans les processus de développement, d'évolution et dans les pathologies, et repose en grande partie sur l'activité des facteurs de transcription qui forment de grands complexes de régulation avec l'ADN. La spécificité et la diversité de la régulation génique induites par de tels complexes restent peu étudiées. Pendant la Thèse, le doctorant étudiera la dynamique des interactions protéine-protéine et protéine-ADN, qui confèrent à ces complexes des propriétés transcriptionnelles spécifiques. Il (elle) appliquera un large spectre de techniques de calcul numérique à l'étude des protéines Hox, régulateurs clés du développement et de l'évolution, qui constituent un paradigme général pour l'étude de la fonction des facteurs de transcription [1,2]. Au cours de Thèse, le doctorant appliquera les techniques essentielles de calcul - modélisation par homologie, simulations de dynamique moléculaire et estimation d'énergie libre et d'énergie libre de liaisons. Il (elle) simulera diverses protéines Hox, soit à l'état libre ou liées à l'ADN et / ou liées à d'autres protéines, avec pour objectif d'éclaircir les mécanismes possibles de régulation allostérique. La caractérisation de la régulation allostérique sera réalisée avec notre méthode originale - MODular NETwork Analyse (MONETA) [3]. Une question importante qui sera également traitée aura pour objectif d'estimer le rôle de la plasticité des interactions entre les facteurs de transcription. Pour tester cette hypothèse, 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), pour analyser les interactions protéine-protéine et protéine-ADN et l'estimation d'énergie libre des complexes par des méthodes quantitatives développées au CMLA [4]. Le projet sera réalisé dans l'environnement d'*Innovative Training Network* (BE, UK, DE, France).

Références:

- [1] Saadaoui M, Merabet S, Litim-Mecheri I, Arbeille E, Sambrani N, Damen W, Brena C, Pradel J, Graba Y. Selection of distinct Hox-Extradenticle interaction modes fine-tunes Hox protein activity. (2011) *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108(6):2276-81.
- [2] Foos N, Maurel-Zaffran C, Maté MJ, Vincentelli R, Hainaut M, Berenger H, Pradel J, Saurin AJ, Ortiz-Lombardía M, Graba Y. A flexible extension of the Drosophila ultrabithorax homeodomain defines a novel Hox/PBC interaction mode. (2015) *Structure*. Feb 3;23(2):270-9. doi: 10.1016/j.str.2014.12.011.
- [3] Allain A, Chauvot de Beauchêne I, Langenfeld F, Guarracino Y, Laine E, 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. [4] 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 ou Biologie Structurale/Modélisation Moléculaire, 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.

Accueil : Le stage aura lieu au Centre de Mathématique et de Leurs Applications (UMR CNRS 8536), ENS Cachan/Université Paris-Saclay, sous la responsabilité de Dr. Luba Tchertanov et Dr. Alexey Aleksandrov (UMR 7654).

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

Fax: +33(0)1 4740 5901

e-mail: Luba.Tchertanov@ens-cachan.fr

Alexey Aleksandrov, Chercheur, CNRS
Laboratoire de Biochimie (UMR 7654),
Ecole Polytechnique, Route de Saclay
91128 PALAISEAU CEDEX, France

Tel: 01 69 33 48 92

Fax : 01 69 44 49 00

e-mail : Alexey.Aleksandrov@polytechnique.fr