

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2016/2017
A envoyer à Mme Pr Camproux
anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise: Yves COLIN

Affiliation administrative (CNRS, INSERM, ...) et Numéro d'affiliation de l'unité : INSERM , UMR-S1134

Adresse précise du Laboratoire : INTS, 6 rue Alexandre Cabanel 75015 PARIS

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Catherine Etchebest

E-mail : catherine.etchebest@univ-paris-diderot.fr

Nom du Responsable du stage : ETCHEBEST

Téléphone : 0144493058 Fax :

E-mail : catherine.etchebest@univ-paris-diderot.fr

HDR : oui

Ecole doctorale de rattachement : HOB

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : Modélisation Moléculaire, Docking Simulations Dynamique,

Titre du stage : Etude du transporteur de glucose et ses mécanismes de transport

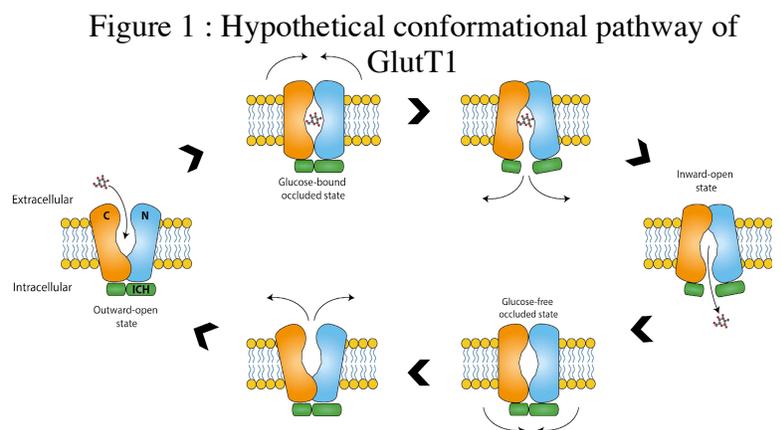
Ce sujet constitue-t-il un premier pas vers un travail de thèse : Oui

Description du sujet (quelques lignes):

Le transporteur de glucose est une protéine membranaire appartenant à la superfamille des Major Superfamily Facilitator (MFS), qui regroupe de nombreux transporteurs. Lors du transport du soluté, des changements conformationnels significatifs de la protéine se produisent (Figure 1)

Compte tenu du rôle biologique important de ce transporteur, la compréhension de son mécanisme de fonctionnement est donc primordiale.

L'objectif est i) de déterminer les différents états conformationnels du système lors du passage du soluté ii) d'établir les réseaux d'interaction gouvernant ces changements en mettant en lumière les résidus clés participant à la mécanique de la protéine, iii) de comprendre la spécificité de ce transporteur iv) d'évaluer l'impact de mutation associée à des pathologies.



En ce qui concerne le premier objectif, nous avons d'ores et déjà obtenu des résultats tout à fait intéressants qui grâce à des simulations de dynamique moléculaire de l'ordre de la microseconde, nous ont permis de caractériser un état conformationnel intermédiaire entre l'état outward-open et inward-open pour la forme apo (Figure 2).

En outre nous avons pu caractériser un chemin potentiel pour le passage du glucose (Stage M2, 2015-2016, manuscrit en préparation) en combinant méthodes de docking et simulations de dynamique moléculaire (Figure 3).

Des éléments restent cependant à approfondir, en particulier les mouvements concertés conduisant à ce passage. Des méthodes récemment développées portant sur la dynamique des réseaux seront exploitées dans ce cadre. En parallèle, des calculs de potentiel de force moyenne du glucose transitant dans le transporteur seront réalisés. Grâce à ces calculs, l'énergétique fine associée au transfert pourra être élucidée. L'étude de différents mutants pourra en outre contribuer à éclairer la mécanique du transport. Des simulations sont d'ores et déjà disponibles mais doivent être étendues afin d'obtenir un échantillonnage représentatif du paysage conformationnel.

Selon l'avancée du projet, le second volet portera sur la compréhension de la spécificité de ce transporteur. Dans ce cas, grâce aux éléments établis pour le glucose, des approches de docking serviront de base pour identifier de nouveaux sites potentiels de fixation de différents sucres.

Ainsi il sera possible comprendre non seulement la mécanique de la protéine mais aussi la spécificité du transport.

Figure 2 : Glucose Transporter
Conformational changes

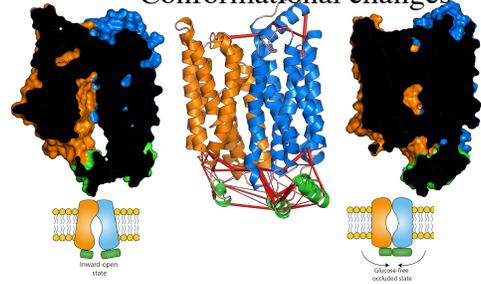


Figure 3 : Glucose pathway

