

PROPOSITION DE STAGE
Année Universitaire 2021/2022

A envoyer à Mme Pr Camproux
anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr



Nom du Responsable du Laboratoire ou de l'Entreprise:

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

Adresse précise du Laboratoire : CEA Saclay, Bat 528, 91191 Gif sur Yvette cedex

Nom du Responsable de l'équipe d'accueil (EA) : Mr Lenoir et JL Ibar-Vasquez

E-mail : guillaume.lenoir@i2bc.paris-saclay.fr

Nom du Responsable du stage : Beswick Veronica

Téléphone : 0169089678

E-mail : veronica.beswick@cea.fr

HDR : non

Ecole doctorale de rattachement : BioSigne –Paris Saclay

Spécialité du stage : Recherche Professionnel

Indiquez par quelques mots clés, l'orientation scientifique du sujet : modélisation moléculaire – protéines membranaires

Titre du stage : Etude des mécanismes de régulation et d'inhibition de la flippase Drs2p par simulation de dynamique moléculaire tout-atomes en bicouche lipidique.

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

Description du sujet (quelques lignes):

Les protéines membranaires flippases sont des ATPases qui participent au maintien de l'asymétrie lipidique entre feuillet interne et externe en transportant activement des lipides du feuillet externe vers le feuillet interne. Chez l'homme, des mutations de la flippase ATP8B1 entraînent des cholestases intra-hépatique, une maladie héréditaire (1). Plusieurs structures à haute résolution de la flippase de levure Drs2p ont été déterminées au laboratoire (2). Drs2p est autoinhibée par ses extrémités N et C-terminales. De plus, il a été montré que l'activité de Drs2p était régulée par un phosphoinositide, le PI4P (3). En effet, l'autoinhibition de Drs2p ne peut être levée qu'en présence de PI4P (4). Nous proposons à l'étudiant d'étudier les mécanismes de régulation et d'inhibition de la flippase Drs2p par simulation de dynamique moléculaire (DM) tout-atomes en bicouche lipidique. En effet, la DM permet d'obtenir des informations à l'échelle atomique sur la dynamique des systèmes et ses interactions entre protéine et lipides.

Plusieurs systèmes comprenant la flippase enfouie dans une bicouche lipidique ont été construits. Deux membranes différentes ont été choisies: une bicouche pure de POPC et une bicouche mixte comportant un mélange de lipides mimant une membrane biologique. Dans chacun de ces environnements, PI4P est soit absent ou présent. L'objectif est de comparer les simulations en présence et absence de PI4P pour mettre en évidence le rôle de PI4P dans le fonctionnement de la flippase.

- (1) Paulusma, C. C., Elferink, R. P. J. O. & Jansen, P. L. M. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Semin. Liver Dis.* 30, 117–124 (2010).
 - (2) Azouaoui, H. et al. A high-yield co-expression system for the purification of an intact Drs2p-Cdc50p lipid flippase complex, critically dependent on and stabilized by phosphatidylinositol-4-phosphate. *PLoS ONE* 9, e112176 (2014).
 - (3) Zhou, X., Sebastian, T. T. & Graham, T. R. Auto-inhibition of Drs2p, a yeast phospholipid flippase, by its carboxyl-terminal tail. *J. Biol. Chem.* 288, 31807–31815 (2013).
 - (4) Timcenko M, Lyons JA, Janulienė D, Ulstrup JJ, Dieudonné T, Montigny C, Ash MR, Karlsen JL, Boesen T, Kühlbrandt W, Lenoir G, Moeller A, Nissen P. *Nature*. 2019 :366-370. Structure and autoregulation of a P4-ATPase lipid flippase.
-

Retour par e-mail : anne-claude.camproux@univ-paris-diderot.fr