

UM17 – 8 : Etude à l'échelle moléculaire du comportement dynamique d'oligomères de RCPGS : Protéines-G par des méthodes combinées de modélisation / biophysique.

Résumé :

Les Récepteurs Couplés aux Protéines-G (RCPGs) sont impliqués dans un grand nombre de processus physiologiques. Aussi, ces récepteurs forment une classe très populaire de cibles pharmacologiques. L'hétéro-oligomérisation des RCPGs joue un rôle majeur dans leur signalisation. Pourtant, les bases moléculaires de ce processus restent largement inexplorées. Dans ce contexte, nous proposons d'analyser le fonctionnement d'un prototype d'oligomère de RCPGs (celui formé par les récepteurs de la Ghreline et de la Dopamine) en utilisant diverses méthodes de modélisation moléculaire. Nous mettrons en évidence les propriétés géométriques de ce gros complexe, en présence des protéine-G associées, et tenterons de comprendre comment ce complexe est activé par ses ligands. Nos travaux permettront de mieux comprendre le processus de signalisation associé aux RCPGs et devrait nous permettre de concevoir une nouvelle génération de drogues originales capables d'interférer avec la fonction de ces oligomères.

Profil :

Le candidat devra avoir une parfaite connaissance des outils/méthodes de modélisation moléculaire incluant champs de forces (CHARMM, MARTINI) résolutions numériques/analytiques des équations de Newton, dynamique moléculaire mais aussi des outils informatiques associés (programmation sous Linux, calcul parallèle, logiciels : CHARMM, GROMACS, NAMD). De très bonnes connaissances en physique statistique sont requises.

Le candidat sera idéalement physicien / physico-chimiste de formation pour pouvoir dialoguer avec les expérimentateurs (biophysique) et devra montrer un intérêt personnel/expérience forte concernant l'étude des interactions protéines et des effets allostériques dans de gros complexes moléculaires.

UM17 – 8 : Study at the molecular scale of the dynamical behavior of GPCRs : G-Protein oligomers by combined modelling/biophysical methods.

Abstract:

Almost every physiological system is controlled by G protein-coupled receptors (GPCRs). As such, these receptors are a most popular class of drug targets. GPCR hetero-oligomerization plays a major role in controlling signaling, but the molecular bases underlying this process are largely unexplored. In this context, we propose to analyze how a prototype GPCR oligomer – that formed by the ghrelin and dopamine receptors – functions using molecular modeling. In particular, we propose to assess the geometrical features of the receptor oligomer complexed to its major signaling partner, the G-protein, and then assess how this complex is activated in response to the binding of its ligands. This should provide a better understanding of how GPCR-mediated signaling proceeds as well as it should allow us design a new, original generation of drugs interfering with oligomer functioning.

Profile :

The post-doctorate fellow must have a perfect knowledge of both molecular modelling tools/methods, including force fields (CHARMM, MARTINI) numerical/analytical resolution of Newton's equations of motion, molecular dynamics simulations, but also of the related computational tools (Linux programming, parallel calculations, softwares : CHARMM, GROMACS, NAMD). Good skills in statistical physics will be required. The post-doctorate is ideally a physicist/physical-chemist to facilitate discussions with experimentalists (biophysical methods) and will be required to show a personal interest/experience for the study of protein : protein interactions and allosteric effects in large molecular complexes.