

Etude du paysage énergétique des récepteurs couplés aux protéines G dans des disques lipidiques

LABORATOIRES: laboratoire de Biochimie des Protéines Membranaires (BPM), CNRS et Université Paris-Cité, Institut de Biologie Physico-Chimique (IBPC), 13 rue Pierre et Marie Curie, Paris 5eme
<http://umr7099.ibpc.fr/>

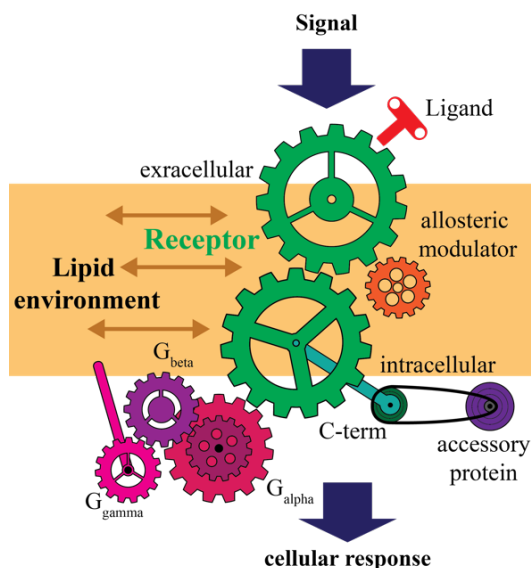
<http://umr7099.ibpc.fr/research-themes/molecular-signalisation-pathway-of-gprgs/>

Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN), CNRS et Université Paris-Saclay, Gif/Yvette.
<http://icsn.cnrs.fr/recherche/cbsa/biologie-et-chimie-structurales>

RESPONSABLES DE STAGE: Laurent Catoire (IBPC) & Ewen Lescop (ICSN)

OBJECTIFS/RÉSUMÉ DU PROJET: Ce programme de recherche est axé sur l'étude des bases moléculaires, structurales et dynamiques de l'activation de récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) afin de mieux comprendre les processus fonctionnels majeurs tels que la liaison des ligands, le couplage aux partenaires de signalisation, la signalisation et la modulation allostérique. Une seconde facette du stage visera à étudier l'impact de la dynamique des récepteurs sur la bicouche lipidique. Ce stage, qui pourra se poursuivre en thèse, s'effectuera à l'IBPC et à l'ICSN en étroite collaboration avec d'autres laboratoires tels que l'équipe de Pharmacologie Cellulaire dirigé par Jean-Louis Banères à Montpellier et les équipes de modélisations moléculaires à l'IBPC (Jérôme Hénin) et à l'ENS (Guillaume Stirnemann).

CONTEXTE: La majorité des hormones et des neurotransmetteurs communiquent des informations aux cellules via des récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs), protéines ancrées dans la membrane plasmique et certains organelles au sein des cellules. Le grand nombre de fonctions biologiques qu'ils contrôlent fait de ces récepteurs membranaires l'une des familles les plus importantes de cibles pharmacologiques en biomédecine à savoir qu'un tiers des médicaments actuellement sur le marché ciblent les RCPGs. Les RCPGs présentent des comportements de signalisation complexes, car un seul récepteur peut activer plus d'un sous-type de protéine G ainsi que des voies de signalisation indépendantes de la protéine G. En conséquence, un médicament donné peut posséder des efficacités intrinsèques distinctes vis-à-vis de ces différentes voies, un concept qui se fonde sur la notion de ligands biaisés. La régulation allostérique augmente encore la complexité du fonctionnement du RCPG. En effet, de nombreuses substances peuvent agir comme modulateurs allostériques de la signalisation RCPG. Ainsi la bicouche lipidique à travers soit des interactions spécifiques, soit au travers des propriétés physiques, (i.e., collectives) de la membrane peut moduler la fonction des RCPGs.



Les RCPGs sont des machines dynamiques et allostériques. Un signal extracellulaire (liaison du ligand ; rouge) entraîne une réponse cellulaire, impliquant l'activation de la protéine G (violet/magenta) et/ou d'autres protéines effectrices (par exemple, la β -arrestine). Différents modulateurs allostériques (orange), des protéines accessoires et l'environnement lipidique peuvent moduler et affiner la réponse cellulaire (signalisation biaisée).

De nombreuses études suggèrent que la remarquable polyvalence fonctionnelle des RCPGs est associée à leurs propriétés dynamiques intrinsèques. Dans ce modèle, les RCPGs sont considérés comme des protéines flexibles pouvant visiter plusieurs états conformationnels liés à des résultats fonctionnels distincts. La modulation de signalisation peut alors être vue comme une modification de l'équilibre entre ces états, la quantité relative des différentes populations étant modulée par couplage à des ligands orthostériques ou allostériques, à des partenaires protéiques intracellulaires, ou par altération de la composition ou dynamique membranaire. Le pléthore de structures atomiques de RCPGs sur lesquelles repose ce projet de M2 représente le premier chapitre dans la compréhension de la transduction du signal par ces récepteurs et ce projet vise à compléter la description du tableau par la détermination de l'espace des conformations et des barrières cinétiques les séparant, ceci dans divers contextes ($\pm$ ligands ; $\pm$ effecteurs ; variation de la composition lipidique ou des propriétés physiques de la bicouche).

MOTS-CLEFS: Récepteurs couplés aux protéines G; espace des conformations ; dynamique ; allostérie ; lipides ; biochimie ; spectroscopie RMN

PRÉ-REQUIS SOUHAITÉS: des bases de biochimie, de biologie structurale, de physico-chimie et de biophysique sont souhaitées.

LES SAVOIRS QUI SERONT ACQUIS À LA FIN DU STAGE: obtention de RCPGs purifiés, actifs et enrichis en isotopes stables (^2H , ^{13}C , ^{15}N) dans des bicouches lipidiques nanométriques (biochimie: sur-expression dans des bactéries (*E. coli*) ou des cellules eucaryotes (*sf9*) et purification) et initiation à la RMN (biophysique). Le sujet du stage précis, et l'équilibre entre les activités biochimiques et biophysiques, seront ajustés en fonction du profil et des souhaits du candidat afin que son stage se passe dans les meilleures conditions possibles. L'étudiant bénéficiera dans les deux laboratoires d'un encadrement de qualité par les chercheurs eux-mêmes ainsi que par les étudiants (en thèse ou en stage post-doctoral) et techniciens/ingénieurs.

POUR CANDIDATER: Les candidats peuvent envoyer un CV accompagné d'une lettre de motivation par courriel aux adresses suivantes: laurent.catoire@ibpc.fr; ewen.lescop@cnrs.fr

BIBLIOGRAPHIE:

Fourel C, Gautier Y, Pozza A, Giraud F, Point E, Le Bon C, Moncoq K, Stirnemann G, Hénin J, Lescop E, Catoire LJ. (2025) Allosteric coupling between a lipid bilayer and a membrane protein. *Biophys J.* 124(16):2613-2626. doi: 10.1016/j.bpj.2025.06.033.

Pozza A, Giraud F, Cece Q, Casiraghi M, Point E, Damian M, Le Bon C, Moncoq K, Banères JL, Lescop E, Catoire LJ. (2022) Exploration of the dynamic interplay between lipids and membrane proteins by hydrostatic pressure. *Nat Commun.* 13(1):1780. doi: 10.1038/s41467-022-29410-5.

Louet M, Casiraghi M, Damian M, Costa MG, Renault P, Gomes AA, Batista PR, M'Kadmi C, Mary S, Cantel S, Denoyelle S, Ben Haj Salah K, Perahia D, Bisch PM, Fehrentz JA, Catoire LJ, Floquet N, Banères JL. (2021) Concerted conformational dynamics and water movements in the ghrelin G protein-coupled receptor. *Elife.* 10:e63201. doi: 10.7554/eLife.63201.

Damian M, Louet M, Gomes AAS, M'Kadmi C, Denoyelle S, Cantel S, Mary S, Bisch PM, Fehrentz JA, Catoire LJ, Floquet N, Banères JL. (2021) Allosteric modulation of ghrelin receptor signaling by lipids. *Nat Commun.* 12(1):3938. doi: 10.1038/s41467-021-23756-y.

Casiraghi M, Point E, Pozza A, Moncoq K, Banères JL, Catoire LJ. (2019) NMR analysis of GPCR conformational landscapes and dynamics. *Mol Cell Endocrinol.* 484:69-77. doi: 10.1016/j.mce.2018.12.019.

Casiraghi M, Damian M, Lescop E, Banères JL, Catoire LJ. (2018) Illuminating the Energy Landscape of GPCRs: The Key Contribution of Solution-State NMR Associated with *Escherichia coli* as an Expression Host. *Biochemistry.* 57(16):2297-2307. doi: 10.1021/acs.biochem.8b00035.