

Proposition de stage M2 (6 mois) en bioinformatique structurale 2022-2023

Centre Borelli, ENS Paris-Saclay

Titre: Analyse de protéines intrinsèquement désordonnées (IDPs) à partir de données de simulation de leur dynamique moléculaire : structure, dynamique et énergie libre

Les protéines intrinsèquement désordonnées (IDPs) sont globalement différentes des protéines structurées et ont tendance à avoir une fonction, une structure, une séquence, des interactions, une évolution et une régulation très distinctes [1, 2]. Ces protéines contenant des régions intrinsèquement désordonnées (IDRs), sont importantes dans les processus fondamentaux, tel que la régulation de l'ADN et la signalisation cellulaire. Elles représentent un grand sous-ensemble du protéome (40-70% du protéome humain) identifié comme participant à des interactions faibles (non-covalents) multivalentes hautement coopératives et dynamiques [3, 4]. Ces IDPs sont associés à des phénomènes fonctionnels fondamentaux tels que la régulation allostérique et la catalyse enzymatique [5, 6]. De nombreuses IDPs ont une affinité de liaison pour leurs partenaires spécifiques dans les processus post-traductionnels ou l'activation enzymatique [7].

L'équipe d'accueil a étudié de protéines modulaires hybrides, comme le récepteur tyrosine kinase KIT [8-10] et la vitamine K époxyde réductase VKORC1, composées de domaines structurées et d'IDRs [11-13]. Malgré un progrès évident dans la description de leurs propriétés structurale et dynamique, une grande difficulté existe toujours pour caractériser les régions désordonnées et les comparer.

Pendant ce stage, l'étudiant(e) se concentra sur l'application des méthodes statistiques pour analyser les ensembles conformationnelles générés par simulation de dynamique moléculaire étendues (trajectoires de 2-3 μ s). L'étude avancée de leur plasticité conformationnelle et/ou de l'identification des états transitoires en termes d'énergie libre sera réalisée par des techniques quantitatives connues [14] ou en cours de développement au Centre Borelli [e.g., 15]. Une contribution au développement méthodologique en collaboration avec des mathématiciens sera appréciée. Ce projet est constitué une première étape vers un travail de thèse.

References

1. Uversky VN. Intrinsically disordered proteins from A to Z. *Int J Biochem & Cell Biol.* **2011**;43(8):1090-103. Epub 2011/04/20. doi: 10.1016/j.biocel.2011.04.001.
2. Uversky VN. Unusual biophysics of intrinsically disordered proteins. *Biochim & Biophys Acta.* **2013**;1834(5):932-51. doi: 10.1016/j.bbapap.2012.12.008.
3. Davis SJ, Davies EA, Tucknott MG, Jones EY, van der Merwe PA. The role of charged residues mediating low affinity protein-protein recognition at the cell surface by CD2. *Proc Natl Acad Sci USA.* **1998**;95(10):5490-4. doi: 10.1073/pnas.95.10.5490.
4. Dosztányi Z, Chen J, Dunker AK, Simon I, Tompa P. Disorder and sequence repeats in hub proteins and their implications for network evolution. *J Proteome Research.* **2006**;5(11):2985-95. doi: 10.1021/pr060171o.
5. Berlow R, Dyson H, Wright P. Expanding the Paradigm: Intrinsically Disordered Proteins and Allosteric Regulation. *J Mol Biol.* **2018**; 430(16):2309-20. doi: 10.1016/j.jmb.2018.04.003.

6. Changeux J-P, Christopoulos A. Allosteric modulation as a unifying mechanism for receptor function and regulation. *Diab, Obes & Metab.* **2017**;19(S1):4-21. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12959>.
7. Wright P, Dyson H. Intrinsically disordered proteins in cellular signalling and regulation. *Nature reviews Mol Cell Biol.* **2015**;16(1):18-29. doi: 10.1038/nrm3920.
8. Ledoux J, Trouvé A, Tchertanov L. Folding and Intrinsic Disorder of the Receptor Tyrosine Kinase KIT Insert Domain Seen by Conventional Molecular Dynamics Simulations. *Int J Mol Sci.* **2021**;22(14):7375. doi:10.3390/ijms22147375.
9. Ledoux J, Trouvé A, Tchertanov L. The Inherent Coupling of Intrinsically Disordered Regions in the Multidomain Receptor Tyrosine Kinase KIT. *Int J Mol Sci.* **2022**;23(3). Epub 2022/02/16. doi: 10.3390/ijms23031589.
10. Inizan F, Hanna M, Stolyarchuk M, Chauvot de Beauchêne I, Tchertanov L. The First 3D Model of the Full-Length KIT Cytoplasmic Domain Reveals a New Look for an Old Receptor. *Sci Rep.* **2020**;10(1):5401-. doi: 10.1038/s41598-020-62460-7.
11. Chatron N, Chalmond B, Trouvé A, Benoît E, Caruel H, Lattard V, et al. Identification of the functional states of human vitamin K epoxide reductase from molecular dynamics simulations. *RSC Advances.* **2017**;7(82):52071-90. doi: 10.1039/C7RA07463H.
12. Ledoux J, Stolyarchuk M, Bachelier E, Trouvé A, Tchertanov L. Human Vitamin K Epoxide Reductase as a Target of Its Redox Protein. *Int J Mol Sci.* **2022**;23(7). Epub 2022/04/13. doi: 10.3390/ijms23073899.
13. Stolyarchuk M, Ledoux J, Maignant E, Trouvé A, Tchertanov L. Identification of the Primary Factors Determining the Specificity of Human VKORC1 Recognition by Thioredoxin-Fold Proteins. *Int J Mol Sci.* **2021**;22(2):802. doi:10.3390/ijms22020802.
14. Uversky VN. New technologies to analyse protein function: an intrinsic disorder perspective. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-101. doi: 10.12688/f1000research.20867.1.
15. Goulam S., Tchertanov L. and Trouvé A. Novel insight on molecular dynamics trajectories: local equilibrium viewed by kappa-segmentation. Proceeding JOBIM-2019, Nantes, France <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03318395>

Responsable de stage : **Luba TCHERTANOV**, Directeur de Recherche CNRS (PhD, HDR)

Contact : Tel: +33 (0)6 61 15 96 11

Courriel: Luba.Tchertanov@ens-paris-saclay.fr

Appartenance Unité, nom et code : **Centre Borelli (UMR 9010), ENS Paris-Saclay)**

<https://centreborelli.ens-paris-saclay.fr/fr>

Site d'équipe : <https://centreborelli.ens-paris-saclay.fr/fr/biologie-computationnelle-modelisation-de-dynamique-moleculaire>

Adresse Professionnelle : **Centre Borelli, ENS Paris-Saclay,**

4 avenue des Sciences, F-91190 Gif-sur-Yvette, France

Ecole doctorale de rattachement : **ED INTERFACES, Paris-Saclay**