

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

*Centre Borelli, ENS Paris-Saclay*

Titre: **Modélisation des complexes biomoléculaires assemblés dans une réaction de transfert proton-électron entre PDI et hVKORC1 : le précurseur, le successeur et l'état de transition**

VKORC1 est une enzyme membranaire du réticulum endoplasmique, responsable de la réduction de la vitamine K époxyde en vitamine K quinone, activant la synthèse des facteurs de coagulation sanguine [1]. Une telle activité nécessite une coopération de VKOR humain (hVKORC1) avec un partenaire redox délivrant des équivalents réducteurs par des réactions d'échange thiol-disulfure, une étape moins étudiée dans le cycle vital de hVKORC1. Bien que quatre protéines redox aient été suggérées comme partenaires, le partenaire redox physiologique de hVKORC1 reste incertain [2]. De plus, la structure de hVKORC1 n'a pas été caractérisée empiriquement jusqu'à 2021. Par conséquent, déchiffrer l'origine moléculaire de la reconnaissance de hVKORC1 par une protéine redox inconnue et étudier les mécanismes de l'activation de hVKORC1 n'est pas un sujet trivial.

Pour pouvoir aborder cette énigme, l'équipe d'accueil a proposé le première modèle 3D de l'hVKORC1 (validé en 2021 [3]) et identifié des conformations métastables de hVKORC1 mimant ses états fonctionnels [4]. La protéine disulfide isomerase (PDI) a été prédite comme le partenaire le plus probable parmi des quatre protéines suggérées [5]. En sondant des orientations alternatives de PDI par rapport à hVKORC1, deux modèles de complexes non covalents PDI-hVKORC1 ont été proposés. L'un d'eux a été considéré comme un modèle 'fonctionnel' et postulé comme le complexe précurseur pour sonder les réactions d'échange thiol-disulfure. Ce modèle du complexe a été reproduit par des essais d'amarrage de hVKORC1 et PDI (HADDOCK) [6].

Le modèle du **complexe précurseur**, représentant une forme avant le transfert proton-électron, conduit à la modélisation des autres complexes assemblés lors d'une réaction biomoléculaire d'échange thiol-disulfure entre PDI et hVKORC1 - un **complexe covalent intermédiaire** caractérisant l'état transitoire, et **complexe successeur**, correspondant au complexe post-transfert de proton-électron. De tels modèles 3D des complexes PDI-hVKORC1 jetteront les bases structurales d'une description complète des mécanismes d'activation de hVKORC1.

Au cours de ce stage, l'étudiant(e) se concentra sur la **modélisation des réactions spontanées d'échange thiol-disulfure intermoléculaire** par l'utilisation de simulations de dynamique moléculaire (MM). Ces simulations seront couplées à un critère d'échange basé sur l'énergie pour simuler la dynamique du déploiement induite par la force tout en permettant le réarrangement des disulfures. Cette approche purement classique présente des avantages uniques par rapport aux méthodes de mécanique quantique (QM) : elle ne nécessite pas de définition a priori des résidus réactifs mais peut plutôt les prédire. De plus, elle prend en compte les mouvements des protéines à grande échelle et leur couplage à la réaction au niveau atomistique. En parallèle, une simulation combinée par une méthode hybride QM/MM sera réalisée pour confronter des résultats obtenus par MM. Le projet se déroulera en collaboration avec des mathématiciens en contexte d'analyses des données multi-échelles et constitue un premier pas vers un travail de thèse.

## References

1. Goodstadt L, Ponting CP. Vitamin K epoxide reductase: homology, active site and catalytic mechanism. *Trends Biochem Sci.* **2004**;29(6):289-92. Epub 2004/07/28. doi: 10.1016/j.tibs.2004.04.004.
2. Schulman S, Wang B, Li W, Rapoport TA. Vitamin K epoxide reductase prefers ER membrane-anchored thioredoxin-like redox partners. *Proc Natl Acad Sci USA.* **2010**;107(34):15027-32. Epub 2010/08/11. doi: 10.1073/pnas.1009972107.
3. Liu S, Li S, Shen G, Sukumar N, Krezel AM, Li W. Structural basis of antagonizing the vitamin K catalytic cycle for anticoagulation. *Science.* 2021;371(6524). doi: 10.1126/science.abc5667.
4. 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.
5. 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.
6. 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). doi: 10.3390/ijms23073899.

\*\*\*\*\*

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

Tél : +33 (0)6 61 15 96 11

Courriel: [Luba.Tchertanov@ens-paris-saclay.fr](mailto:Luba.Tchertanov@ens-paris-saclay.fr)

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**