

## **Proposition d'un stage M1 ou M2 à l'École Normale Supérieure de Cachan**

**Contact :** Luba Tchertanov  
Directeur de Recherche, CNRS

Resp. BiMoDyM  
LBPA-CNRS, ENS de Cachan,  
61 avenue du Président Wilson  
94235 CACHAN CEDEX, FRANCE

Tel: +33 (0)1 4740 7662  
Cell: +33 (0)6 6115 9611  
Fax: +33(0)1 4740 7671  
e-mail: [Luba.Tchertanov@lbpa.ens-cachan.fr](mailto:Luba.Tchertanov@lbpa.ens-cachan.fr)  
<http://tinyurl.com/Luba-Tchertanov>

### **Caractérisation structurale et dynamique du récepteur NMDA**

Les récepteurs de *N-methyl-D-aspartate* (NMDAR) constituent l'un des types de canaux activés par le glutamate et sont exprimés en grande quantité au niveau du système nerveux central et dans les tissus non-neuronaux. Tenant compte du comportement intégré des systèmes biologiques, l'inhibition du NMDAR est une stratégie prometteuse pour traiter certaines maladies telles que l'hypertension pulmonaire. Cette pathologie provient d'un dysfonctionnement concomitant des cellules cardiaques, pulmonaires et immunitaires, dans lesquelles une forte présence de récepteurs NMDA a été trouvée, et l'on suspecte fortement qu'ils doivent jouer un rôle de régulation. Le récepteur NMDA est constitué de 4 sous-unités moléculaires, chacune comportant environ 900 amino-acides, formant un canal à travers la membrane. L'ouverture du canal, nécessaire à l'acheminement d'ions physiologiques ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) entre les domaines extra- et intra-cellulaire est régulée par différents effecteurs (Gly, Glu) qui se fixent aux différentes sous-unités du récepteur et aux différents sites spécifiques. Le comportement allostérique de ce complexe dérive de mouvements collectifs qui n'ont été que peu étudiés jusqu'à maintenant. Dans ce projet nous étudions l'impact structural, dynamique et énergétique de ces mouvements dans le fonctionnement du NMDAR, pour mieux expliquer les effets agonistes et antagonistes de différents effecteurs connus. Cette étude permettra d'apporter une meilleure compréhension du fonctionnement de NMDAR, ce qui sera utile dans un deuxième temps à la conception de nouveaux inhibiteurs ou modulateurs spécifiques de NMDAR.

L'objectif du stage est de caractériser la dynamique interne de NMDA. Pour cela, des méthodes de modélisation moléculaire seront employées, en particulier les approches de dynamique moléculaire et dynamique brownienne, l'analyse en modes normaux et les réseaux élastiques, en utilisant des représentations tout-atome et/ou gros-grains. Les résultats obtenus *in silico* seront confrontés aux données cliniques/biologiques (LabEx LERMIT).