

par **Laura Lemel**

Institut de Biologie Structurale

Groupe Canaux

## Développement de la technologie des récepteurs couplés à un canal ionique pour la caractérisation fonctionnelle des récepteurs couplés aux protéines G

Thèse de Doctorat de l'Université de Grenoble

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) sont des protéines membranaires impliquées dans la communication entre cellules via des messagers circulants (hormones, neurotransmetteurs) ainsi que dans la perception de notre environnement (vision, odorat, goût). Ils sont essentiels à de nombreuses fonctions physiologiques vitales (cardiaques, respiratoires...) et comportementales (relations sociales et affectives) et sont donc une cible thérapeutique de choix pour la découverte de nouveaux médicaments.

Au sein de l'équipe Canaux, de l'Institut de Biologie Structurale, un biocapteur original a été créé se basant sur la fusion de ces RCPG avec un canal ionique (Kir6.2) appelé Ion Channel-Coupled Receptor (ICCR). Les changements conformationnels du récepteur induit par son activité (fixation de ligand, activation des protéines G) sont traduits par le canal ionique en courant électrique aisément détectable par des techniques électrophysiologiques. Cette nouvelle génération de biocapteurs permet d'étudier en temps réel l'activité des RCPG par des techniques électrophysiologiques très sensibles.

Le travail de thèse s'est principalement focalisé sur l'étude du récepteur de l'ocytocine (OXTR) impliqué dans l'accouchement, l'allaitement et le lien social. La technologie ICCR a été utilisée pour deux des projets de cette thèse. Le premier avait pour but l'étude des mécanismes moléculaires de la dépendance au cholestérol du récepteur de l'ocytocine, et a ainsi permis d'identifier un nouveau mécanisme de régulation allostérique entre le cholestérol et la fixation des ligands. Un second projet a porté sur l'utilisation de ce biocapteur pour identifier de nouveaux types de ligands, plus spécifiques de certaines voies intracellulaires, appelés ligands biaisés.

Pour terminer, un projet parallèle s'est porté sur l'étude de la formation de pores par des protéines bactériennes dépendantes des RCPG. Il s'agit des « pore-forming toxins » (PFTs) de la famille des hémolysines gamma, produites par un des pathogènes humains les plus virulents, *Staphylococcus aureus*. Certaines de ces toxines sont capables de se fixer sur des RCPG très spécifiques, les récepteurs aux chimiokines, et ont donc un rôle important dans les infections virales et dans certaines pathologies cancéreuses. Les travaux ont notamment permis d'obtenir des informations nouvelles sur le mécanisme d'insertion de ces pores dans la membrane.