

PROJET *NeuroSens* :

Etude des Interactions de neurotoxines sur leurs récepteurs par Microscopie à Force Atomique

Organisme	TBI / LAAS
Rémunération	Gratification En vigueur
Durée par semaine	35 heures
Date de début	Début 2022
Durée du stage	6 mois
Lieux	LAAS-CNRS, 7, avenue du Colonel Roche, 31400 Toulouse
Niveau d'études	Bac+5, master ou école d'ingénieur

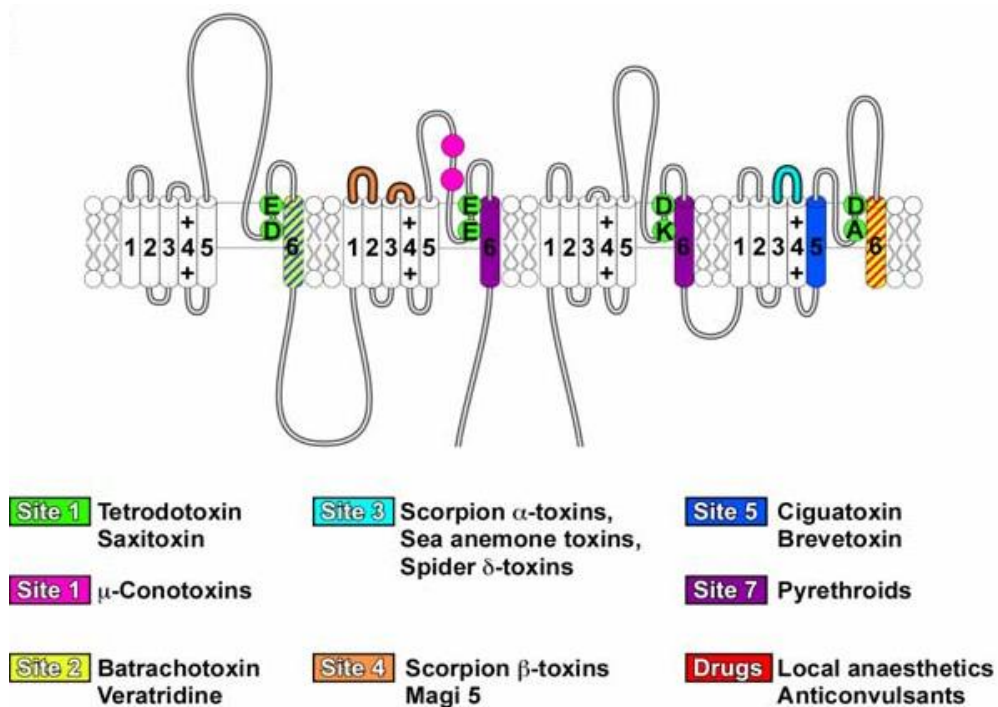
Contexte :

Ce projet de recherche vise à élucider le mécanisme moléculaire d'ancrage des brévéttoxines, responsable du syndrome NSP (Neurotoxic Shellfish Poisoning) sur leurs cibles cellulaires, les canaux sodium VGSC présents à la surface des neurones sensoriels. Cette toxine est produite par une algue marine *Karenia brevis* responsable d'intoxication alimentaire marine non bactérienne.

Ce projet interdisciplinaire est à la frontière de la biologie de la physique et de la chimie.

Il s'agit de comprendre l'interaction de molécules complexes neurotoxiques (chimie) avec leur récepteur cellulaire transmembranaire (biologie) par une technique de microscopie issue de la physique (la microscopie à force atomique). Cette approche **totale** **ment novatrice d'étude de la fixation de neurotoxines sur leurs récepteurs par Microscopie à Force Atomique (AFM)** est en rupture avec les expérimentations et aux test pharmacologiques actuels (MBA, RBA). L'AFM et en particulier la spectroscopie de force à l'échelle de la molécule unique n'a encore jamais été appliquée à cette problématique. Elle nous donnera accès à des informations sur la nature et l'intensité des forces d'interactions mises en jeu, l'architecture et les domaines précis des récepteurs impliqués, et enfin permettra de tester *ex vivo* le potentiel d'inhibition de fixation de toxines par des molécules à visée thérapeutiques. Cette stratégie innovante est donc susceptible d'apporter des réponses quantitatives et à l'échelle moléculaires à des questions restées jusqu'ici en suspend sur les interactions de ces récepteurs clés de nos cellules nerveuses et cardiaques avec des toxines du type Brevetoxines et Ciguatoxines (les deux sont de très puissantes neurotoxines d'origine marine) ainsi qu'avec différents ligands d'intérêt pharmacologiques.

La Figure ci-dessous montre la structure d'un récepteur de neurotoxines et la complexité des sites d'interactions, ce qui souligne l'intérêt de l'étude de ces interactions notamment avec des toxines d'origine naturelle marines, mais aussi de molécules développées ou utilisées par l'industrie pharmaceutique (anesthésiants, médicaments, etc.).



Structure transmembranaire du canal VGSC NaV 1.8 mammifère, avec les sites de liaison des différentes toxines (Nicholson and Lewis, 2006).

A moyen terme notre stratégie pourra être étendue aux autres toxines, marines ou non, agissant aussi sur les canaux sodium voltage-dépendants (cf. figure ci-dessus), qui sont nombreuses et ont des effets très variés. De plus, le rôle clé des canaux sodium VGSC (Nav1.7 et 1.8) en fait une **cible majeure pour la recherche d'inhibiteurs sélectifs pour le traitement de la douleur**

Dans ce contexte nous recherchons un physicien, biologiste ou un chimiste capable d'apprendre à réaliser des mesures de spectroscopie de force par AFM, de réaliser la fonctionnalisation des pointes AFM, de réaliser les cultures cellulaires et de manipuler des molécules chimiques dans le respect absolu des règles de sécurité en vigueur.

Veillez adresser CVs et lettre de motivation à :

Etienne DAGUE
Chercheur équipe ELiA, LAAS-CNRS
etienne.dague@laas.fr

Hélène MARTIN-YKEN
Chercheur INRAE, TBI
helene.martin@insa-toulouse.fr

Emmanuelle TREVISIOL
Chercheur CNRS, DU adjointe TBI
emmanuelle.trevisiol@insa-toulouse.fr