

PhD Position in Biophysics and Structural Biology

Towards a quantitative description of GPCR heterodimer structural dynamics using single molecule FRET

We have an opening for a fully funded **PhD student position** at the edge of **Biophysics and Structural Biology**, based in the “Integrative Biophysics of Membranes” group at “Center for Structural Biology (CBS) in Montpellier, France. Our group investigates the molecular mechanisms of **G protein-coupled receptor (GPCR)** activation and signal transduction, with a focus on how ligands and transducers shape their **conformational landscape and dynamics**.

Project Overview

GPCRs are central to cell signaling and represent major drug targets. While static structures have revealed high-resolution snapshots of the major inactive and active conformational states, the dynamic structural transitions underlying activation, especially those triggered by different classes of ligands and transducers, remain poorly understood. This PhD project aims to unravel **the equilibrium and activation kinetics of selected GPCR heterodimers** by combining **single-molecule Förster Resonance Energy Transfer (smFRET)** with fast **microfluidic mixing**.

Why smFRET?

Unlike ensemble-averaged techniques such as cryo-EM or X-ray crystallography, **smFRET provides real-time, molecule-by-molecule insight into protein conformational landscapes**. This technique allows us to directly monitor the dynamics and transitions between multiple functional states of GPCRs, even when they are transient or sparsely populated. Moreover, combined with rapid microfluidic mixing, smFRET can provide information on the conformational changes directly related to ligand activation in a **quantitative manner through sub-nanometer structural and sub-millisecond dynamics information**. This bears great potential to provide insights into **the initial step of their signaling mechanisms**, which is invisible to traditional structural methods.

Your Role

- Design, construct, express and purify GPCR mutants from mammalian cells for site-specific labeling using unnatural amino acids and biorthogonal chemistries based on protocols established in our lab
- Design, fabricate and implement microfluidic devices for rapid mixing
- Carry out single-molecule FRET experiments at equilibrium and upon rapid mixing
- Derive inter-probe distances and conformational dynamics in a quantitative manner
- Collaborate with team members with complementary expertise in biochemistry, biophysics, nanotechnology and structural biology

Candidate Profile

- Candidates should hold a master's degree in Biophysics or Quantitative Biology, however a degree in Structural Biology, Biochemistry, or related fields demonstrating a solid understanding of biophysics may be considered
- Experience in fluorescence microscopy/spectroscopy, preferably single molecule techniques
- Basic prior experience in molecular biology and protein expression (mammalian systems preferred)
- Basic knowledge in coding and structural modeling/dynamics simulations is a plus
- Strong interest in membrane protein structure-function relationships
- Proficient in spoken and written English

We Offer

- A collaborative, interdisciplinary, and supportive research environment
- Joint supervision by E Margeat (Biophysicist) and RB Quast (Biochemist)
- Access to cutting-edge facilities for single-molecule fluorescence and membrane protein biochemistry
- Mentoring and career development opportunities
- Funding for 3 years (with possibility to apply for a 4th year funding)
- Opportunities to present at international conferences

Application Process

Please submit the following documents as a single PDF through

<https://emploi.cnrs.fr/Offres/Doctorant/UMR5048-FLOLEP-113/Default.aspx>

- Cover letter detailing your motivation and research interests
- CV including academic history, grades and any research experience
- Names and contact information for at least 2 academic referees
- A copy of your MSc thesis or any publications

Deadline: 04th August 2025 - noon

Start Date: 1st October 2025

Contact: Robert.Quast@cbs.cnrs.fr and Emmanuel.Margeat@cbs.cnrs.fr

Further information

<https://integrativebiophysicsofmembranes.wordpress.com/>

<https://www.cbs.cnrs.fr/index.php/fr/>

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.4c18364>

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adf1378>

<https://www.nature.com/articles/s41592-023-01807-0>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720719301716?via%3Dihub>

Offre de thèse en Biophysique et Biologie Structurale

Vers une description quantitative de la dynamique structurale des hétérodimères de GPCR par FRET sur molécule unique

Nous proposons un poste de doctorant entièrement financé à l'interface de la biophysique et de la biologie structurale, au sein du groupe « Biophysique Intégrative des Membranes » au Centre de Biochimie Structurale (CBS) à Montpellier, France. Notre groupe étudie les mécanismes moléculaires d'activation des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) et la transduction du signal, avec un accent particulier sur la façon dont les ligands et les transducteurs modulent leur paysage conformationnel et leur dynamique.

Présentation du projet

Les GPCR jouent un rôle central dans la signalisation cellulaire et représentent des cibles majeures pour le développement de médicaments. Bien que les structures statiques aient permis de visualiser les états conformationnels principaux à haute résolution, les transitions dynamiques qui sous-tendent l'activation - notamment celles déclenchées par différentes classes de ligands et de transducteurs - restent mal comprises. Ce projet de thèse vise à élucider les équilibres et les cinétiques d'activation de certains hétérodimères de GPCR en combinant FRET sur molécule unique (smFRET) avec un mélange microfluidique rapide.

Pourquoi la smFRET ?

Contrairement aux techniques moyennées sur un grand nombre de molécules comme la cryo-EM ou la cristallographie aux rayons X, la smFRET permet une observation en temps réel, molécule par molécule, du paysage conformationnel des protéines. Cette technique permet de suivre directement les dynamiques et les transitions entre plusieurs états fonctionnels des GPCR, même lorsqu'ils sont transitoires ou faiblement peuplés. De plus, en association avec le mélange microfluidique rapide, la smFRET permet d'obtenir des informations quantitatives sur les changements conformationnels liés à l'activation par un ligand, avec une résolution sub-nanomètre et une dynamique sub-milliseconde. Cela représente un grand potentiel pour comprendre les étapes initiales de la signalisation, qui échappent aux méthodes structurales classiques.

Votre rôle

- Concevoir, construire, exprimer et purifier des mutants de GPCR à partir de cellules de mammifères pour un marquage site-spécifique via des acides aminés non naturels et des chimies bioorthogonales selon les protocoles établis dans notre laboratoire
- Concevoir, fabriquer et mettre en œuvre des dispositifs microfluidiques pour le mélange rapide
- Réaliser des expériences de smFRET à l'équilibre et en conditions de mélange rapide

- Déterminer les distances entre sondes et les dynamiques conformationnelles de manière quantitative
- Collaborer avec des membres de l'équipe ayant une expertise complémentaire en biochimie, biophysique, nanotechnologie et biologie structurale

Profil du candidat

- Diplôme de Master en biophysique ou biologie quantitative (ou biologie structurale, biochimie ou domaine connexe avec de solides bases en biophysique)
- Expérience en microscopie/spectroscopie de fluorescence, idéalement à molécule unique
- Expérience de base en biologie moléculaire et expression de protéines (préférence pour les systèmes de mammifères)
- Connaissances de base en codage et modélisation/simulations structurales appréciées
- Fort intérêt pour les relations structure-fonction des protéines membranaires
- Bon niveau d'anglais parlé et écrit

Nous offrons

- Un environnement de recherche collaboratif, interdisciplinaire et bienveillant
- Une co-direction par E. Margeat (biophysicien) et R.B. Quast (biochimiste)
- Accès à des plateformes de pointe en fluorescence à molécule unique et biochimie des protéines membranaires
- Un accompagnement et des opportunités de développement de carrière
- Financement pour 3 ans (avec possibilité de postuler pour une 4e année)
- Possibilités de présentations dans des conférences internationales

Procédure de candidature

Veillez soumettre les documents suivants dans un **seul fichier PDF** par :

<https://emploi.cnrs.fr/Offres/Doctorant/UMR5048-FLOLEP-113/Default.aspx?lang=FR>

- Lettre de motivation expliquant vos intérêts scientifiques
- CV avec parcours académique, notes et expériences de recherche
- Noms et coordonnées de **2 référents académiques minimum**
- Copie de votre mémoire de master ou toute publication

Date limite : 04 août 2025 à midi

Début prévu : 1er octobre 2025

Contacts : Robert.Quast@cbs.cnrs.fr and Emmanuel.Margeat@cbs.cnrs.fr

Pour plus d'informations :

<https://integrativebiophysicsofmembranes.wordpress.com/>

<https://www.cbs.cnrs.fr/index.php/fr/>

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.4c18364>

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adf1378>

<https://www.nature.com/articles/s41592-023-01807-0>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720719301716?via%3Dihub>