

Stage de Master 2

Laboratoire de Biochimie Théorique LBT - CNRS UPR9080

Institut de Biologie Physico-Chimique, Paris

sous la direction de Sophie Sacquin-Mora et Chantal Prévost

Décrypter la dynamique de la protéine désordonnée Tau associée aux microtubules

Les protéines intrinsèquement désordonnées (PIDs) jouent des rôles-clés dans les réseaux d'interactions protéiques dont les dysfonctionnements sont souvent liés à des maladies sévères. Définies par leur absence de structure stable en conditions physiologiques, ces protéines fonctionnelles restent difficiles à caractériser par les techniques classiques de biologie structurale, à cause de leur grande hétérogénéité et dynamique conformationnelles. C'est le cas de la longue protéine Tau, qui s'associe aux microtubules et régule leur stabilité par l'intermédiaire de phosphorylations à des sites spécifiques. Le projet proposé porte sur l'étude, par simulations moléculaires, de la dynamique de la protéine Tau dans son association "floue" avec les microtubules. Il s'agira dans un premier temps de mettre en place le système d'étude, à savoir une sous-partie du microtubule dont la taille utile devra être déterminée, en association avec la protéine Tau et présence des extrémités C-terminales des composantes α et β des dimères de tubuline, composants de base du microtubule. Pour cela, nous utiliserons comme points de départ les structures de sous-états conformationnels du complexe microtubule-Tau, résolus par Cryo-microscopie électronique et accessibles dans la PDB [1]. Nous nous appuierons également sur les résultats de simulations par dynamique moléculaire du dimère α , β de tubuline effectuées au laboratoire lors d'un précédent travail de thèse [2]. Une première simulation par dynamique moléculaire sera effectuée sur le complexe Tau-microtubule, qui servira de base pour le scriptage d'analyses visant spécifiquement à mesurer la stabilité de l'assemblage et à détecter les résidus ayant une importance particulière dans cet assemblage. Nous nous intéresserons particulièrement aux sites de phosphorylation. En effet, ce stage s'intègre dans un projet collaboratif de biologie structurale, qui a pour objectif de développer une méthodologie intégrative combinant spectroscopies RMN et RPE basées sur l'utilisation de marqueurs de spin nitroxydes, afin d'étudier à l'échelle moléculaire la dynamique conformationnelle de la PID Tau dans son interaction avec les microtubules, ainsi que sa (dé)régulation par des phosphorylations.

Les calculs seront effectués sur la grappe de calcul du LBT ainsi que sur le centre de calcul national du Cines à Montpellier.

Références

[1] E. H. Kellogg, N. M. A. Hejab, S. Poepsel, K. H. Downing, F. DiMaio, E. Nogales (2018) Near-atomic model of microtubule-tau interactions. *Science* **360**, 1242–1246

[2] Y. Laurin, J. Eyer, C. H. Robert, C. Prévost and S. Sacquin-Mora (2017) Mobility and core-protein binding patterns of disordered C-terminal tails in β -tubulin isotypes. *Biochemistry* **56**, 1746-1756