

SOUTENANCE de THESE

Yoann LAURIN

« Etude de la structure du peptide NFL-TBS.40-63 et de son interaction avec la région C-Terminale de la sous-unité β de la tubuline »

Jeudi 29 septembre 2016 à 14h30
BIBLIOTHEQUE

Pendant les dernières décennies, les microtubules et la tubuline ont été considérablement étudiés pour leurs propriétés durant la mitose, dans la forme des cellules et leur mobilité. Ce sont des “hub” protéiques bien connus pour de nombreuses protéines, qui régulent finement leur assemblage et démantèlement, qui les utilisent comme des rails pour déplacer des cargos cellulaires ou comme un squelette cellulaire. Ils sont également des cibles de choix dans les traitements des cancers pour prévenir la division cellulaire, limitant ainsi la prolifération des cellules pathogènes. NFL-TBS.40-63, un peptide de 24 acides aminés qui correspond à un site de liaison à la tubulin localisé sur le neurofilament léger, a été identifié, *in vitro* et *in vivo*, pour le fait qu’il pénètre spécifiquement dans les cellules gliales et perturbe le réseau de microtubules. En l’absence de données moléculaires sur cette interaction, il est difficile de comprendre le mécanisme qui régit cette perturbation.

Pendant ma thèse, j’ai utilisé des outils de prédiction structurale, des simulations de dynamique moléculaire et des calculs d’amarrage moléculaire afin de fournir des informations au niveau moléculaire concernant la structure et la stabilité du peptide NFL-TBS.40-63 et son interaction avec la tubuline. Ces expérimentations suggèrent fortement un site de liaison spécifique localisé sur la partie extérieure du microtubule, proche de l’extrémité Carboxy terminale (C-ter) de la sous-unité β de la tubuline. En l’absence de données expérimentales sur les extrémités C-ter, j’ai modélisé deux isotypes de la tubuline humaine, α/β I et α/β III, afin d’étudier les différences de comportement de ces C-ter, qui sont responsables des principales divergences de séquence entre isotypes et sujettes à des modifications post-translationnelles, et leur interaction potentielle avec le peptide NFL-TBS.40-63. Les données obtenues suggèrent que l’isotype α/β I peut entrer en contact avec le site de liaison précédemment trouvé, ce qui le rendrait possiblement moins sensible aux perturbations, comparativement à l’isotype α/β III, qui est surexprimé dans les cellules cancéreuses. Ces résultats nous donnent un premier aperçu du mécanisme concernant la sélectivité du peptide NFL-TBS.40-63 pour ces cellules, mais pourraient également permettre de mieux comprendre les phénomènes de résistance aux traitements antitumoraux associés à la présence de dans les cellules cancéreuses de l’isotype β III.