



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **4 décembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **NGUYEN THI Minh-Ha**

Titre de la thèse : *«Etude de l'interaction entre la protéine STAM2 et la mono-ubiquitine ou la diubiquitine liée par K63 : effet de la longueur et de la flexibilité du linker».*



Résumé

Les interactions protéine-protéine sont considérées comme un domaine de recherche important puisqu'elles contrôlent la plupart des processus cellulaires. Chez les cellules eucaryotes, les protéines multi-domaines (MDP), constituées d'au moins deux domaines, représentent plus de 70 % des protéines. Au sein d'une MDP, ces domaines peuvent être identiques ou différents et sont reliés par un segment intrinsèquement désordonné de longueur et de flexibilité variable. Ces protéines peuvent alors adopter de multiples conformations dans l'espace et interagir de manière spécifique avec leurs partenaires biologiques.

Malgré de nombreux efforts de recherche dans le domaine, certaines questions restent encore non résolues ou nécessitent une étude approfondie. Mon projet de recherche est d'étudier et de définir le rôle des segments intrinsèquement désordonnés de la protéine STAM2 (Signal transducing adapter molecule 2) impliquée dans la machinerie ESCRT (Endosomal Sorting Complexe Required for Transport), première étape dans le processus de dégradation lysosomale. Plus précisément, l'étude se focalise sur les effets de la flexibilité et la dynamique de ces segments dans le cas du processus de reconnaissance moléculaire entre STAM2 et l'ubiquitine ou di-ubiquitine. Différents mutants ont alors été conçus: soit avec un domaine totalement ou partiellement supprimé, soit avec un raccourcissement ou une suppression complète du segment ou soit avec de multiples mutations dans la séquence peptidique du segment. Ces différents construits ont été analysés en utilisant une combinaison de techniques biophysiques telles que la relaxation de spin par résonance magnétique nucléaire (RMN), la diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS) et le dichroïsme circulaire (CD). Il a alors été démontré qu'une altération du segment désordonné peut entraîner un changement de la dynamique de la protéine et/ou un changement conformationnel. La modification de ce segment influe sur le mouvement inter-domaine et modifie l'affinité entre les construits de STAM2 et la di-ubiquitine sans modifier l'intégrité de chaque domaine et de leur site de liaison.

En résumé, les segments intrinsèquement désordonnés procurent une certaine plasticité à la protéine ce qui lui permet de s'adapter et de remplir sa fonction biologique. Il est alors possible d'imaginer dans un futur proche que ces segments soient la nouvelle génération de cibles thérapeutiques pouvant réduire ou supprimer certaines interactions nocives.