



AVIS DE SOUTENANCE

M. ROMAIN LA ROCCA présente ses travaux en soutenance le :

Vendredi 20 novembre 2020 de 14h00 à 16h30

**Salle de Visioconférence
Rez-de-Chaussée – aile bleue
Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales
Campus Santé - Timone**

27 Boulevard Jean Moulin
13385 MARSEILLE Cedex 05

en vue de l'obtention du diplôme : **Doctorat en Biologie santé- Biochimie Structurale**

Titre des travaux : ETUDE BIOPHYSIQUE DE L'AGREGATION DE LA PROTEINE TAU INDUITE PAR LE ZINC

Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)

Unité de recherche : Institut de Neurophysiopathologie

Directeur : M. FRANCOIS DEVRED, MAITRE DE CONFERENCES (HDR)

Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
M. CYRILLE GARNIER	MAITRE DE CONFERENCES (HDR)	UNIVERSITE RENNES	Rapporteur du jury
Mme ISABELLE LANDRIEU	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE LILLE	Rapporteur du jury
M. SANTIAGO RIVERA	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Membre du jury
M. FRANCOIS DEVRED	MAITRE DE CONFERENCES (HDR)	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Directeur

Le Doyen


Georges LEONETTI

Résumé / abstract

La protéine tau est un acteur important de la physiopathologie des neurones, de par son rôle dans la régulation de la dynamique des microtubules, mais aussi par son agrégation pathologique dans les maladies neurodégénératives. Depuis de nombreuses années, les agrégats de tau sont les objets d'études *in vivo* et *in vitro* qui visent à comprendre pourquoi et comment la protéine s'agrège, en essayant d'identifier des facteurs qui déclenchent cette agrégation. Durant ces dernières années, le zinc est apparu comme un acteur important pouvant contribuer à cette agrégation pathologique dans la cellule. Cependant, le mécanisme moléculaire à l'origine de cette agrégation en présence de zinc n'a pas été décrit. Par des approches biophysiques (turbidimétrie, ITC, DLS, microscopie électronique), nous nous sommes intéressés à ce mécanisme en montrant dans un premier temps que le zinc induit la formation d'agrégats de tau réversibles en se liant directement à la protéine, et que ces agrégats possèdent une structure différente de celle des agrégats pathologiques de tau. Dans un second temps, nous avons identifié les sites de fixation du zinc par RMN et proposé un schéma de liaison entre la protéine tau et le zinc par ITC, en mettant en évidence l'importance de la partie C-terminale de tau dans le processus d'agrégation avec des expériences de turbidimétrie et de DLS. Ce travail décrit pour la première fois le mécanisme d'agrégation de la protéine tau induit par le zinc, qui pourrait être à l'origine de l'agrégation pathologique observée dans les pathologies neurodégénératives. En parallèle, nous avons développé l'utilisation d'une méthode biophysique permettant d'étudier à la fois l'agrégation et les interactions protéiques : la nanoDSF.

The tau protein is an important actor of physiopathology in neurons, mainly because of its regulation role of microtubules dynamics and its pathological aggregation in neurodegenerative disorders. For many years, tau aggregates are studied *in vivo* and *in vitro* in order to understand why and how this aggregation can occur. In the last few years, several factors were identified as enhancers or inducers of aggregation in neurons, including zinc. However, the molecular mechanism behind this aggregation was not described yet. With biophysical approaches (turbidimetry, ITC, DLS, TEM), we focused on this mechanism and showed in a first instance that zinc induces the formation of reversible aggregates of tau by binding directly to tau, and that these aggregates have a different morphology in comparison to the pathological ones. In a second time, we identified the zinc binding sites on tau by NMR experiments and proposed a binding scheme of the tau-zinc interaction with ITC while highlighting the importance of the C-terminal part of tau in the aggregation process with turbidimetry and DLS experiments. This work describes for the first time the zinc-induced aggregation of tau, which may be the first step leading to the pathological aggregation largely described in neurodegenerative diseases. In parallel, we derived the classical utilization of a biophysical technique called nanoDSF in order to study protein aggregation and interaction with one unique experiment.