**Proposition de sujet de thèse**

**Campagne 2017 d’attribution des contrats doctoraux attribués à EDCSV**

**Directeur de thèse** (Supervisor), HDR rattaché à EDCSV:

Dr. Malene R. JENSEN

Institut de Biologie Structurale (IBS), UMR 5075

71, avenue des Martyrs, CS 10090

38044 Grenoble CEDEX 9

E-mail : malene.ringkjobing-jensen@ibs.fr

Téléphone : 0 457 428 668

HDR : 2012

**Co-Directeur de thèse** (éventuel), titulaire HDR :

*-*

**Ou Co-encadrant** (si non HDR) :

*-*

*En cas de co-direction ou co-encadrement,* ***les taux d’encadrement seront de 50% chacun****.*

**Unité de Recherche**/Laboratory :

Institut de Biologie Structurale (IBS), UMR 5075

Directeur : Prof. Winfried WEISSENHORN

**Equipe de recherche**/Research team :

Flexibilité et Dynamique des Protéines par RMN (groupe FDP)

Directeur : Dr. Martin BLACKLEDGE

**Titre du projet de thèse** (en français) :

Assemblage de complexes de signalisation MAPK par spectroscopie RMN

**Titre du projet de thèse** (en anglais) :

Visualizing the assembly of MAPK cell signalling complexes by NMR spectroscopy

**Résumé** (en anglais) : Précisez le contexte, les objectifs, les méthodes (500 mots maximum)

Intrinsically disordered proteins (IDPs) play important regulatory roles throughout biology and bioinformatics studies have placed proteins implicated in cell signalling among those with the highest levels of intrinsic disorder in the human genome. However, from a structural biology perspective, our current knowledge about signal transmission is essentially limited to crystal structures of folded catalytic domains of kinases and phosphatases. It is clear that a more complete structural biology picture of cell signalling awaits a characterization of the involved disordered domains and their functional complexes. In this project, will undertake this task and elucidate the role of intrinsic disorder in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) cell signalling pathways.

MAPKs are essential components of eukaryotic signal transduction networks that enable cells to respond appropriately to extracellular stimuli. They feature three sequentially acting protein kinases making up a signalling module: an MKKK (MAPK kinase kinase) that phosphorylates and thereby activates an MKK (MAPK kinase), which then activates the MAPK by phosphorylation. The activated MAPK can then phosphorylate downstream substrates such as transcriptional regulators. IDPs play crucial roles in ensuring signalling specificity by assembling the kinases into dynamic signalling complexes. This assembly occurs either through intrinsically disordered regulatory domains of the kinases themselves that contain interaction motifs selective for other kinases, or via an “external” highly disordered scaffold protein that simultaneously binds the three components of a signalling module. Within these complexes, activation of kinases can efficiently occur whilst avoiding cross-reactivity with neighboring pathways. Currently, we have very little idea about how these complexes are assembled, how phosphorylation of the scaffold proteins themselves regulates the assembly process, and how signals are transmitted across the complexes. In particular, large-scale conformational reorganizations must occur within the signalling complexes in order for sequential activation of the kinases to occur.

In this project, we will visualize the step-wise assembly of an important multi-enzyme signalling complex that ensures signalling specificity within the c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway. We will focus on the signalling module composed of the three kinases DLK, MKK7 and JNK and their associated scaffold protein JIP1. We will employ nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy to characterize at atomic resolution the conformational properties of the 500-amino acid intrinsically disordered domain of JIP1 and its interaction with the three kinases DLK, MKK7 and JNK. In addition to NMR, we will employ complementary techniques such as X-ray crystallography and small angle X-ray scattering (SAXS) combined with computational approaches to characterize the structure and dynamics of individual sub-complexes as well as the entire signalling complex.

Elucidating the molecular mechanisms underlying signalling specificity is particularly pertinent as deregulation of the MAPK pathways has important consequences for the development and progression of a number of human cancers. The project aims to provide atomic resolution models of highly dynamic complexes that control signalling specificity paving the way for structure-based development of novel drugs targeting specific steps of these cancer-related pathways.

**Mots-clés** (5 maximum) : en anglais et en français

NMR, intrinsically disordered proteins, cell signalling, protein-protein interactions, dynamics

RMN, protéines intrinsèquement désordonnées, signalisation cellulaire, interactions protéine-protéine, dynamique

**Sujet éligible à une allocation de la Fondation pour la recherche médicale (FRM) :**

Oui **□** NonX

**Profil du candidat souhaité :**

Chimiste ou biochimiste

**Trois publications récentes du Directeur de thèse** (et du co-directeur, s’il y a lieu) :

S. Milles‡, **M.R. Jensen‡**, G. Communie‡, D. Maurin, G. Schoehn, R.W. Ruigrok\*, M. Blackledge\*

Angew. Chem. (2016), 55, 9356-9360.

“Self-assembly of measles virus nucleocapsid-like particles : Kinetics and RNA sequence dependence“

J. Kragelj, A. Palencia, M. Nanao, D. Maurin, G. Bouvignies, M. Blackledge\*, **M.R. Jensen\***.

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2015), 112, 3409-3414.

“*Structure and dynamics of the MKK7-JNK signalling complex”*

J. Kragelj, V. Ozenne, M. Blackledge, **M.R. Jensen**\*.

ChemPhysChem (2013) 14, 3034-3045.

“*Conformational propensities of intrinsically disordered proteins from NMR chemical shifts*“

**Docteurs encadrés par le Directeur de thèse** (et du co-directeur s’il y a lieu) **ayant soutenu leur thèse** (dans les 5 dernières années). Indiquer la date de soutenance, la durée de la thèse (en mois), les publications relatives au sujet de thèse et leur situation actuelle :

Docteur : Jaka KRAGELJ

Durée de la thèse : 36 mois (Soutenance : Décembre 2014)

Publications relatives au sujet de thèse : 6 publications dont trois publications comme premier auteur.

Situation actuelle : Post-doctorant à l’étranger (Texas, Etats-Unis)

Docteur : Anton ABYZOV

Durée de la thèse : 40 mois (Soutenance : Mars 2016)

Publications relatives au sujet de thèse : 2 publications (premier auteur).

Situation actuelle : Post-doctorant (Paris, France)

**Thèses en cours encadrées par le Directeur de** **thèse** (et du co-directeur s’il y a lieu, dupliquer le tableau)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Nom, Prénom du doctorant | Date de début de thèse | Type de financement | Indiquer, le cas échéant, s’il s’agit d’une co-direction, d’une co-tutelle,… |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**Nombre de chercheurs et enseignant-chercheurs titulaires d’une HDR dans l’équipe** :

Deux HDR (M.R. JENSEN et M. BLACKLEDGE)

**Nombre total de thèses en cours dans l’équipe :**

Deux thèses en cours (Stefaniia IVASHCHENKO & Luisina VITOR HOREN)