

par **Nolwenn Miguet**

Institut de Biologie Structurale

Groupe Entrée et bourgeonnement des virus à enveloppe

Caractérisation structurale et fonctionnelle de la forme dimérique de la protéine Alix

Thèse de Doctorat de la Communauté Université Grenoble Alpes

Les processus de remodelage des membranes, comme la formation de vésicules intraluminales, le bourgeonnement viral, la cytokinèse, la réparation membranaire, l'apoptose des neurones sont médiés par une machine multiprotéique connue sous le nom d'ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport). Alix (Alg-2 interacting protein-X) est une protéine accessoire cytosolique qui interagit avec les complexes ESCRT-I et ESCRT-III. Alix est composée d'un domaine Bro1 N-terminal lié à un domaine central en double hélice en forme de V et d'un domaine C-terminal riche en proline. Nous avons résolu ici la structure du domaine V dimérique. Des études de mutagenèse combinées à des analyses SAXS démontrent la flexibilité conformationnelle de la protéine Alix. Afin de comprendre le mécanisme moléculaire qui conduit à la dimérisation, nous avons commencé des travaux structuraux sur la protéine entière en complexe avec son partenaire Alg2, un activateur potentiel, par microscopie électronique. De plus, nous avons observé, par microscopie électronique, analyse de la distribution de la taille des liposomes au nanosight et des tests de fluorescence que la protéine Alix interagit avec les membranes d'une manière pH-dépendante ce qui conduit à la fusion des liposomes in vitro. Cette nouvelle activité d'Alix pourrait être liée au processus de fusion des exosomes. Ensemble, nos travaux fournissent un premier aperçu du mécanisme structural et fonctionnel de la dimérisation de la protéine Alix.