

PhD project (3 years – starting before January 2021)

Structural characterization of interactions between the androgen receptor, chaperones and co-chaperones involved in its maturation and regulation

Biological context: The androgen receptor (AR) is a ligand dependant transcription factor that regulates genes expression under the action of androgens such as testosterone in both physiological (development of the male phenotype, muscle mass regulation...) and pathological contexts (prostate cancer). As a member of the nuclear receptor superfamily, it is composed of three structural domains: a ligand binding domain (LBD), a DNA binding domain (DBD) and a N-terminal domain (NTD) which is intrinsically disordered but plays a major role in the regulation of the receptor through recruitment of co-regulatory complexes and post-translational modifications. The receptor maturation and proper folding requires the action of a range of chaperones and co-chaperones which also play a poorly understood role in the repression of AR in absence of ligand.

PhD project: The thesis goal is to decipher the structural basis of AR maturation and regulation by chaperone proteins with a focus on two different regions of AR identified as interaction sites for chaperones: the NTD and the LBD. The part of the project will be to characterize interactions with the intrinsically disordered N-terminal region of AR. The second part of the project aims at analysing AR LBD maturation by chaperones and co-chaperones. Identified stable complexes will be isolated for structure determination by cryo-electron microscopy. The final objective of the PhD work is to contribute to establish an atomic description of interactions between AR and its chaperones in order to better understand how certain pathological AR variants escape such regulatory mechanisms and to propose new strategies to modulate AR activity.

Approach: This PhD work will be carried out within the biomolecular NMR team of the IGBMC in Strasbourg. It is part of an integrative structural biology project combining biophysical methods, NMR spectroscopy and cryoEM for the characterisation of transient interactions that regulate AR activity. Proteins will be expressed and purified using protocols established in the lab. The student will benefit from the expertise of the team in structural characterisation of the androgen receptor. He/she will also have access to the state of the arts infrastructures and facilities of the IGBMC for cloning, expression, purification, structural/biophysical characterization, NMR spectrometers with cryoprobes and cryo-EM (including a Titan Krios microscope).

Key words: Structural biology, NMR, cryoEM, androgen receptor, chaperones, transcription regulation

Contact: If you are interested, please send a CV and cover letter to Célia Deville (devillec@igbmc.fr) and Bruno Kieffer (kieffer@igbmc.fr)

Candidates should have a master in either structural or molecular biology, physics or chemistry.

Sujet de thèse (3 ans, à pouvoir avant janvier 2021)

Étude structurale des interactions entre le récepteur des androgènes et les chaperonnes impliquées dans sa maturation et sa régulation

Contexte biologique : Le récepteur des androgènes (AR) est un facteur de transcription ligand dépendant qui régule l'expression des gènes sous l'action des androgènes (comme la testostérone) dans des contextes physiologiques (développement du phénotype male, régulation de la masse musculaire...) comme pathologiques (développement du cancer de la prostate). Membre de la super famille des récepteurs nucléaires, il est composé de trois domaines structuraux : un domaine C-terminal de liaison au ligand (LBD), un domaine central de liaison à l'ADN (DBD) et un domaine N-terminal (NTD) intrinsèquement désordonné mais jouant un rôle clé dans la régulation du récepteur via des interactions avec de nombreux partenaires et des modifications post-traductionnelles. L'action de différentes chaperonnes et co-chaperonnes est nécessaire pour la maturation et le bon repliement du récepteur. Ces chaperonnes jouent également un rôle encore peu compris dans la répression de AR en l'absence de ligand.

Projet de thèse : Les travaux de thèse ont pour objectif de décortiquer les bases structurales de la maturation de AR et de sa régulation par les chaperonnes en se concentrant sur deux régions de AR identifiées comme étant régulées par l'action de ces chaperonnes : le NTD et le LBD. Le projet se concentrera d'abord sur la caractérisation des interactions avec la région N-terminale désordonnée de AR. La seconde partie du projet consistera à analyser la maturation du LBD de AR par des chaperonnes et co-chaperonnes. Les complexes stables identifiés pourront être isolés afin de déterminer leur structure par cryo-microscopie électronique. Ces travaux de thèse ont pour objectif final de contribuer à établir une description atomique des interactions entre AR et ses chaperonnes afin de mieux comprendre comment certains variants pathologiques de AR échappent à ces mécanismes de régulation et pour proposer de nouvelles pistes de modulation de l'activité de AR.

Approche : Ces travaux de thèse seront effectués au sein de l'équipe de structure et dynamique des polymères biologiques par résonance magnétique nucléaire de l'IGBMC. Ils s'inscriront dans un projet basé sur une approche structurale intégrative combinant méthodes biophysiques, spectroscopie RMN et cryo-microscopie électronique pour la caractérisation d'interactions transitoires régulant l'activité du récepteur. Les protéines seront exprimées de manière recombinante et purifiées selon des protocoles établis au laboratoire. L'étudiant.e bénéficiera des compétences et de l'expertise de l'équipe dans la caractérisation structurale du récepteur des androgènes. Il ou elle aura également avoir accès aux infrastructures et plateformes de l'IGBMC nécessaires à l'avancée de son travail : clonage, expression et purification de protéines, caractérisation biophysique et structurale spectromètres RMN équipés de cryosondes et cryo microscopes électroniques (dont un Titan Krios).

Mots-clés : Biologie structurale, RMN, cryoEM, récepteur des androgènes, chaperonnes, transcription

Contact : Si vous êtes intéressé.e, merci de contacter Célia Deville (devillec@igbmc.fr) et Bruno Kieffer (kieffer@igbmc.fr) en joignant CV et lettre de motivation.

Les candidats doivent être titulaires d'un master en biologie structurale, moléculaire, chimie ou physique.