

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

Formulaire à compléter et déposer par les porteurs du projet de thèse HDR via l'adresse mail suivante :
ed658@univ-amu.fr OU/ET romane.haddadi@univ-amu.fr

MERCI DE METTRE EN SUJET DU MAIL : Concours ED 658 2026 porteur de projet
Ces dossiers seront publiés pour que les candidats postulent.

au plus tard le 3 mars 2026.

INTITULÉ DU PROJET

Reconstitution of Tau-Microtubule interaction in cell-like environnement
Reconstitution de l'interaction Tau-microtubule dans un environnement mimant celui de la cellule

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	Barbier	Prénom	Pascale
Téléphone portable	+33 (0)6 26 92 28 34	Courriel	Pascale.barbier@univ-amu.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	INP – UMR 7051
---------------------------------------	----------------

Nom de l'UR :	Institut de Neurophysiopathologie
---------------	-----------------------------------

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	Devred	Prénom	François
-----	--------	--------	----------

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM	Dinet	Prénom	Céline
Téléphone portable	+33 (0)6 28 67 43 08	Courriel	Celine.dinet@univ-amu.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	INP – UMR 7051
---------------------------------------	----------------

Nom de l'UR :	Institut de Neurophysiopathologie
---------------	-----------------------------------

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	Devred	Prénom	François
-----	--------	--------	----------

SPECIALITE : (Rayer les mentions inutiles)

Bio-informatique et Génomique / Biochimie Structurale / Biologie du Cancer / Biologie du Développement /
Biologie Végétale / Biotechnologie / Immunologie / Microbiologie et interactions hôte-pathogènes /
Neurosciences

SOUS JURY POUR LE CONCOURS : (Rayer les mentions inutiles)

JURY 1 : BIOLOGIE CELLULAIRE
JURY 2 : MICROBIOLOGIE – GENOMIQUE
JURY 3 : NEURSCIENCE

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Description de la problématique de recherche

Les microtubules (MT) sont des polymères dynamiques d' $\alpha\beta$ -tubuline qui alternent entre des phases de croissance et de décroissance, un phénomène appelé « instabilité dynamique » [1], et constituent un élément central de la polarité neuronale. Leur comportement est régulé par des protéines associées aux microtubules (MAPs), dont Tau est le principal représentant axonal.

Les microtubules axonaux présentent deux domaines coexistant le long d'un même polymère : un long segment proximal « stable » et un segment distal « labile » et dynamique, caractérisé par un renouvellement rapide, une organisation observée aussi bien dans les neurones en développement que chez l'adulte. Le dogme ancien selon lequel Tau stabilise les microtubules provient principalement d'essais *in vitro* et de situations de surexpression dans des cellules non neuronales, où des niveaux élevés de Tau inhibent la dépolymérisation [2]. Dans les neurones, cependant, des études récentes soutiennent un modèle « stable mais dynamique » : Tau est enrichie sur les domaines labiles, se lie et se détache rapidement de la paroi des microtubules. La déplétion de Tau raccourcit les segments labiles sans affecter le domaine stable. Une explication possible est que Tau entre en compétition avec d'autres stabilisateurs (MAP2, MAP6-MAP2d [3]) afin de favoriser l'assemblage et le maintien des domaines labiles [2].

Dans les tauopathies, telles que la maladie d'Alzheimer, l'hyperphosphorylation de Tau réduit son affinité pour les microtubules, entraînant son détachement. D'autres stabilisateurs peuvent alors occuper la place de Tau, et l'architecture microtubulaire axonale évolue d'un état adaptable et labile vers un état surstabilisé et moins plastique [2, 4].

Par ailleurs, les membranes axonales, anioniques et fluides, recrutent Tau et peuvent moduler sa conformation et sa disponibilité pour la liaison aux microtubules [5]. Étant donné que les motifs de liaison de Tau aux membranes et aux microtubules se chevauchent, les interactions membranaires peuvent soit entrer en compétition avec, soit faciliter le couplage Tau-microtubules, influençant ainsi la capture des filaments, leur organisation et leur dynamique à proximité des membranes.

Dès lors, comment Tau et ses formes phosphorylées associées aux maladies régulent-elles l'état « stable mais dynamique » des microtubules nécessaire au maintien de la polarité neuronale ? Nous faisons l'hypothèse que Tau n'est pas un simple stabilisateur passif, mais un « gardien » du réseau microtubulaire, maintenant de longs domaines labiles en entrant en compétition avec d'autres stabilisateurs.

Ce projet vise à élucider les bases moléculaires de l'interaction Tau-microtubules. Nous chercherons à comprendre comment la liaison, la diffusion, l'état de phosphorylation de Tau et sa compétition avec d'autres stabilisateurs contrôlent la dynamique des microtubules, à la fois dans des contextes cytosoliques et dans des systèmes mimant l'environnement cellulaire (vésicules unilamellaires géantes, GUVs).

Ce projet s'articule autour de trois axes :

(WP1) Développer un modèle quantitatif de la dynamique tubuline/microtubules en utilisant des nucléotides fluorescents, combinés à des mesures d'anisotropie de fluorescence résolue en temps et à l'imagerie à molécule unique.
(WP2) Déterminer comment Tau, Tau phosphorylée et ses compétiteurs modulent la dynamique des microtubules.
(WP3) Reconstituer des assemblages Tau-microtubules sur des membranes de type axonal afin d'analyser comment la composition lipidique et le confinement modulent la distribution de Tau et de ses compétiteurs ainsi que la dynamique des microtubules.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Project description

Microtubules (MTs) are dynamic $\alpha\beta$ -tubulin polymers that alternate between phases of growth and shrinkage, a phenomenon known as “dynamic instability” [1], and constitute a central element of neuronal polarity. Their behavior is regulated by microtubule-associated proteins (MAPs), with Tau being the main axonal representative.

Axonal microtubules display two coexisting domains along the same polymer: a long proximal “stable” segment and a distal “labile” and dynamic segment characterized by rapid turnover, an organization observed in both developing and adult neurons. The long-standing dogma that Tau stabilizes microtubules mainly originates from in vitro assays and overexpression in non-neuronal cells, where high Tau levels inhibit depolymerization [2]. In neurons, however, recent studies support a “stable yet dynamic” model: Tau is enriched on labile domains, binds and unbinds rapidly from the microtubule lattice, and its depletion shortens labile segments without affecting the stable domain. One possible explanation is that Tau competes with other stabilizers (e.g. MAP2, MAP6-MAP2d [3]) to promote the assembly and maintenance of labile domains [2].

In tauopathies, such as Alzheimer’s disease, Tau hyperphosphorylation reduces its affinity for microtubules, leading to its detachment. Other stabilizers can then occupy the lattice, and axonal microtubule organization shifts from an adaptable, labile state toward an over-stabilized and less plastic one [2,4].

In addition, axonal membranes, which are anionic and fluid, recruit Tau and can modulate its conformation and availability for microtubule binding [5]. Because Tau’s membrane- and microtubule-binding motifs overlap, membrane interactions may either compete with or facilitate Tau–microtubule coupling, thereby influencing filament capture, organization, and dynamics near membranes.

How do Tau and its disease-associated phosphorylated forms regulate the “stable yet dynamic” state of microtubules required for neuronal polarity? We hypothesize that Tau is not merely a passive stabilizer but rather a “gatekeeper” of the microtubule network, maintaining long labile domains through competition with other stabilizers.

This project aims to elucidate the molecular basis of Tau–microtubule interactions. We will investigate how Tau binding, diffusion, phosphorylation state, and competition with other stabilizers regulate microtubule dynamics, both in cytosolic contexts and in systems mimicking the cellular environment (giant unilamellar vesicles, GUVs).

The project is structured around three work packages:

(WP1) Develop a quantitative model of tubulin/microtubule dynamics using fluorescent nucleotides combined with time-resolved fluorescence anisotropy and single-molecule imaging.

(WP2) Determine how Tau, phospho-Tau, and Tau competitors modulate microtubule dynamics.

(WP3) Reconstitute Tau–microtubule assemblies on axon-like membranes to analyze how lipid composition and confinement modulate the distribution of Tau and its competitors, as well as microtubule dynamics.

MERCI DE REMPLIR TOUTES LES INFORMATIONS EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

Mots clés

Tau, microtubules, instabilité dynamique, compétition MAPs, biophysique quantitative, anisotropie de fluorescence, imagerie TIRF, membranes artificielles, tauopathies

Keywords

Tau, microtubules, dynamic instability, MAPs competition, quantitative biophysics, fluorescence anisotropy, TIRF imaging, artificial membranes, tauopathies

Thématique / Domaine / Contexte

Ce projet s'inscrit dans le domaine de la biochimie des interactions moléculaires, à l'interface de la biophysique, de la biologie synthétique et des neurosciences moléculaires. Il vise à comprendre comment une protéine clé du cytosquelette neuronal régule intrinsèquement les propriétés dynamiques des microtubules dans des conditions contrôlées.

L'approche réductionniste permet d'éviter les biais liés à la complexité cellulaire et d'isoler les effets spécifiques de Tau et de ses interactions compétitives au sein de systèmes expérimentaux contrôlés.

Theme / Field / Context

This project falls within the field of molecular interaction biochemistry, at the interface of biophysics, synthetic biology, and molecular neuroscience. It aims to understand how a key neuronal cytoskeletal protein intrinsically regulates the dynamic properties of microtubules under controlled conditions.

The reductionist approach makes it possible to avoid biases associated with cellular complexity and to isolate the specific effects of Tau and its competitive interactions within well-defined experimental systems.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Objectifs

- Déterminer les constantes cinétiques de polymérisation et de dépolymérisation des microtubules à l'aide de nouveaux nucléotides fluorescents, combinés à l'anisotropie de fluorescence résolue en temps.
- Caractériser l'effet intrinsèque de Tau et de ses formes phosphorylées sur ces cinétiques.
- Analyser l'impact de la compétition entre Tau et d'autres stabilisateurs (MAP2, MAP6).
- Étudier l'influence des membranes lipidiques sur ces interactions.
- Reconstruire la dynamique des microtubules et leurs interactions avec Tau et d'autres régulateurs dans des environnements lipidiques confinés.
- Développer un modèle cinétique prédictif de la dynamique microtubulaire.

Objectives

- Determine the polymerization and depolymerization kinetic constants of microtubules using novel fluorescent nucleotides combined with time-resolved fluorescence anisotropy.
- Characterize the intrinsic effects of Tau and its phosphorylated forms on these kinetics.
- Analyze the impact of competition between Tau and other stabilizers (MAP2, MAP6).
- Investigate the influence of lipid membranes on these interactions.
- Reconstruct microtubule dynamics and their interactions with Tau and other regulators in confined lipid environments.
- Develop a predictive kinetic model of microtubule dynamics.

Méthode

- Production, purification et caractérisation de la tubuline, de Tau et d'autres MAPs stabilisateurs.
- Développement, adaptation et validation de marqueurs nucléotidiques fluorescents pour l'étude de la dynamique des microtubules [6].
- Mesures de cinétique par anisotropie de fluorescence résolue en temps.
- Imagerie à molécule unique par microscopie TIRF/HiLO.
- Reconstitution in vitro de systèmes minimalistes sur bicouches lipidiques supportées et dans des vésicules unilamellaires géantes (GUVs).
- Mise en place et adaptation de la technique de micro-encapsulation par cDICE [7].
- Analyse quantitative des données et modélisation cinétique intégrée.

Method

- Production, purification, and characterization of tubulin, Tau, and other stabilizing MAPs.
- Development, adaptation, and validation of fluorescent nucleotide markers for the study of microtubule dynamics [6].
- Kinetic measurements using time-resolved fluorescence anisotropy.
- Single-molecule imaging using TIRF/HiLO microscopy.
- In vitro reconstitution of minimal systems on supported lipid bilayers and in giant unilamellar vesicles (GUVs).
- Implementation and adaptation of the cDICE micro-encapsulation technique [7].
- Quantitative data analysis and integrated kinetic modeling.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Références bibliographiques

1. Mitchison, T. & Kirschner, M. Dynamic instability of microtubule growth. *Nature* **312**, 237–242 (1984).
2. Baas, P. W. & Qiang, L. Tau - It's not what you think. *Trends Cell Biol.* **29**, 452–461 (2019).
3. Ferhat L. et al. Structure, regional and developmental expression of rat MAP2d, a MAP2 splice variant encoding four microtubule-binding domains. *Neurochemistry International*. **25**, 327-338 (1994)
4. Barbier, P. et al. Role of tau as a microtubule-associated protein: structural and functional aspects. *Frontiers in aging Neuroscience*. **11**, (2019).
5. Sallaberry, C. A. et al. Tau and Membranes: Interactions That Promote Folding and Condensation. *Front. Cell Dev. Biol.* **9**, (2021).
6. Colombo, J. et al. A functional family of fluorescent nucleotide analogues to investigate actin dynamics and energetics. *Nat. Commun.* **12**, 548 (2021).
7. Abkarian, M., Loiseau, E. & Massiera, G. Continuous droplet interface crossing encapsulation (cDICE) for high throughput monodisperse vesicle design. *Soft Matter* **7**, 4610–4614 (2011).

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

Le projet sera mené à l'Institut de Neurophysiopathologie (INP, UMR7051), au sein de l'équipe 9 « Interactions Moléculaires et Pharmacologie ». Le ou la doctorant(e) sera encadré(e) scientifiquement par deux enseignants-chercheurs, dont l'un dispose d'une expertise de plus de 30 ans dans l'étude des microtubules in vitro et d'une quinzaine d'années sur leurs interactions avec la protéine Tau, et l'autre est experte en biophysique des membranes et en anisotropie de fluorescence. Le ou la doctorant(e) bénéficiera également d'un encadrement technique assuré par un assistant ingénieur. Il ou elle aura accès aux équipements de la plateforme « Timone Molecular Interaction – PINT », labellisée plateforme AMU depuis 2018, qui regroupe principalement des instruments de biophysique et de biochimie nécessaires à la réalisation du projet. L'unité bénéficie par ailleurs de plateformes de microscopie avancée ainsi que d'un environnement scientifique reconnu en neurosciences.

Les outils expérimentaux clés (production et purification des protéines, anisotropie de fluorescence, imagerie TIRF/HiLO), ainsi que les protocoles associés, sont déjà établis et maîtrisés au sein de l'équipe, garantissant la faisabilité du projet. Le projet sera en partie financé sur les fonds propres du laboratoire et constitue l'un des axes prioritaires de l'équipe. Des demandes de financements complémentaires seront également déposées afin d'assurer son bon déroulement. Le financement doctoral permettra le recrutement d'un doctorant à temps plein, dédié à la réalisation et à l'analyse des expériences.

Scientific, material, and financial conditions of the research project

The project will be carried out at the Institute of Neurophysiopathology (INP, UMR7051), within Team 9 “Molecular Interactions and Pharmacology.” The PhD student will be scientifically supervised by two faculty members: one with more than 30 years of expertise in in vitro microtubule studies and over 15 years of experience on their interactions with Tau, and the other an expert in membrane biophysics and fluorescence anisotropy. The PhD student will also benefit from technical supervision provided by an assistant engineer. He or she will have access to the equipment of the “Timone Molecular Interaction – PINT” platform, labeled as an AMU platform since 2018, which mainly includes

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

biophysics and biochemistry instruments required for the project. The unit also benefits from advanced microscopy platforms and a recognized scientific environment in neuroscience.

Key experimental tools (protein production and purification, fluorescence anisotropy, TIRF/HiLO imaging), as well as the associated protocols, are already established and mastered within the team, ensuring the feasibility of the project. The project will be partly supported by the laboratory's own funds and constitutes one of the team's flagship research topics. Additional funding applications will be submitted to ensure the successful completion of the project. The doctoral funding will enable the recruitment of a full-time PhD student dedicated to conducting and analyzing the experiments.

Profil et compétences recherchées

- Master en biophysique, biochimie et/ou biochimie structurale.
- Intérêt pour l'expérimentation quantitative.
- Motivation pour l'interdisciplinarité.
- Autonomie, rigueur, esprit critique et sens du travail en équipe.
- Notions en enzymologie appréciées (utilisation du logiciel KinTek).
- Des compétences en programmation Python seront un atout.

Profile and skills required

- Master's degree in biophysics, biochemistry, and/or structural biochemistry.
- Strong interest in quantitative experimentation.
- Motivation for interdisciplinary research.
- Autonomy, rigor, critical thinking, and ability to work in a team.
- Basic knowledge of enzymology is appreciated (use of KinTek software).
- Programming skills in Python will be an asset.