

Soutenance

Soutenance de thèse

Mardi 29 janvier 2013

A 14h30 - Salle des séminaires de

Institut de Biologie Structurale J.P. Ebel

41, rue Jules Horowitz

F-38027 GRENOBLE Cedex 1

Tél. +33 (0)4 38 78 95 50 - Fax +33 (0)4 38 78 54 94

www.ibs.fr

Par Els Saesen

Institut de Biologie Structurale J.P.Ebel

Groupe Structure et Activité des Glycosaminoglycanes

Caractérisation de l'interaction de l'IFN γ avec les héparanes sulfates

Thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier

L'interferon- γ (IFN γ) est une cytokine immunomodulatrice puissante, également dotée d'une activité antivirale. Elle possède deux ligands de haute affinité : un récepteur par lequel il transmet ses signaux et des polysaccharides complexes de la famille des héparanes sulfates (HS), tous deux situés à la surface cellulaire. In vivo, la liaison aux HS permet de concentrer localement la cytokine et de réguler son activité biologique par le biais d'une protection partielle du domaine C-terminal de la protéine. Ce domaine C-terminal, caractérisé par deux domaines basiques D1 et D2, est impliqué dans la reconnaissance du récepteur et des HS.

Dans ce contexte, nos travaux se sont attachés à définir les aspects structuraux de l'interaction de l'IFN γ , et plus précisément de son extrémité C-terminale, avec ses deux ligands. Les expériences de perturbations des déplacements chimiques par RMN nous ont confirmé que seul le domaine C-terminal de l'IFN γ interagit avec les HS. Pour cela, divers mutants ponctuels, multiples et de délétion de l'IFN γ ont été produits, purifiés et étudiés. Leur capacité à lier les HS et le récepteur est déterminée par SPR puis leur influence sur l'activité antivirale de l'IFN γ a été déterminée. Les paramètres thermodynamiques de l'interaction entre l'IFN γ et les oligosaccharides d'Hp ont aussi été analysés. Par ailleurs, nous avons préparé une banque oligosaccharidique dérivée d'HS. Le criblage de cette banque, pour sa capacité à lier l'IFN γ , a permis de démontrer que l'IFN γ reconnaissait des motifs de sulfatation particuliers. Finalement, nous avons tenté de cristalliser le complexe IFN γ :oligosaccharide d'Hp. Ces différentes approches visent à élucider le mécanisme de reconnaissance de l'IFN γ par les HS. Ces données doivent permettre l'ingénierie d'oligosaccharide de synthèse, ciblant l'IFN γ avec une forte affinité et une bonne spécificité. Ceci est potentiellement utilisable pour inhiber la cytokine.