**Proposition de sujet de thèse**

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

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

*Hugues Lortat-Jacob, Institut de Biologie Structurale, groupe SAGAG, HDR 1998.*

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

*Romain Vivès, Institut de Biologie Structurale, groupe SAGAG, HDR 2011*

**Ou Co-encadrant** (si non HDR) :

*Nom, Prénom, coordonnées*

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

**Unité de Recherche**/Laboratory : Institut de Biologie Structurale UMR 5075 UGA-CNRS-CEA

Winfried Weissenhorn

**Equipe de recherche**/Research team : Structure & Activité des Glycosaminoglycane (SAGAG)

*Hugues Lortat-Jacob*

**Titre du projet de thèse** (en français): Régulation de la structure et de la fonction des héparanes sulfates via les machineries biosynthétiques et postsynthétiques

**Titre du projet de thèse** (en anglais): Regulation of heparan sulfate structure and function by biosynthetic and post-synthetic machineries

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

Heparan sulfate (HS), through its ability to bind many proteins, is a key regulator of most biological processes. Consistently with its extensive functional repertoire, this polysaccharide is characterized by a unique level of structural complexity, enzymatically generated during biosynthesis and through post-synthetic processes.

The objective of the thesis project is to prepare and characterize the enzymes involved in these processes in order to understand how HS oligosaccharide sequences are generated. For that purpose, biosynthetic and post synthetic modifying enzymes will be overexpressed recombinantly. Various biochemical and biophysical techniques will be used in order to achieve structure/function studies on either enzymes alone or reconstituted enzymatic machineries. Specific substrates will be used both to assess the activity of these enzymatic complexes and to generate distinct HS oligosaccharides. Deciphering the mode of action of this system will permit the design, by enzyme based approaches, of tailor made and specific HS sequences. Thus, in a second aspect of the proposed work these oligosaccharides will be screen for their ability to bind and control various proteins of interest (chemokines, cytokines), which biological activities will be assed using cellular based-assays.

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

Héparane sulfate, Enzymes de biosynthèse, Enzymes de modification, Etudes des interactions protéine-héparane sulfate,

Heparan sulfate, Biosynthetic enzymes, Modification enzymes, Protein-heparan sulfate interaction analysis

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

Oui **□** Non **■**

**Profil du candidat souhaité :**

Biologie moléculaire, biochimie, biologie structurale

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

Seffouh, A. Milz, F., Przybylski, C., Laguri C., Oosterhof A., Bourcier S., Sadir R., Dutkowski E., Daniel R., van Kuppevelt TH, Dierks T., Lortat-Jacob H., and Vivès R.R. HSulf sulfatases catalyse processive and orientated 6-O-desulfation of heparan sulfate that differentially regulate fibroblast growth factor activity. **FASEB J**. 27, 2431-2439 (2013)

Mathieu, C., Dhondt, K.P., Châlons, M., Mély, S., Raoul, H., Negre, D., Cosset, F.L., Gerlier, D., Vivès, R.R. and Horvat, B.Heparan Sulfate−dependent enhancement of Henipavirus infection” **MBio** 10, e02427-14 (2015).

Connell B.J., Sadir R., Baleux F., Laguri C., Kleman J-P., Luo L., Arenzana-Seisdedos F. and Lortat-Jacob H. Heparan Sulfate differently regulates CXCL12α and CXCL12γ mediated chemotaxis through differential presentation to CXCR4. **Science Signaling** 9, ra107 (2016)

**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 :

**Bridgette Connell (bourse sidaction):**

Thèse soutenue le 16 mars 2012 - Durée de la thèse : 38.5.

Publications (issues du travail de thèse):

* Connell B.J., Baleux F., Coic YM., Clayette P., Bonnaffé D and Lortat-Jacob H. A synthetic heparan sulfate-mimetic peptide conjugated to a mini CD4 displays very high anti-HIV-1 activity independently of coreceptor usage. ***Chemistry & Biology*** 19, 131-139 (2012)
* Connell B.J. and Lortat-Jacob H. Human Immunodeficiency Virus and Heparan Sulfate: from attachment to entry inhibition. ***Front. Immunol*.** 4:385. doi: 10.3389/fimmu.2013.00385 (2013)
* Connell B.J., Chang SY., Prakash E., Yousfi R., Mohan V., Posch W., Wilflingseder D., Moog C., Kodama E.I., Clayette P. and Lortat-Jacob H. A cinnamon-derived procyanidin compound displays anti-HIV-1 activity by blocking heparan sulfate-, CD4- and coreceptor- binding sites on gp120 and Tim-3 and PD-1 upregulation. *PLoS One* 11, e0165386 (2016).
* Connell B.J., Sadir R., Baleux F., Laguri C., Kleman J-P., Luo L., Arenzana-Seisdedos F. and Lortat-Jacob H. Heparan Sulfate differently regulates CXCL12α and CXCL12γ mediated chemotaxis through differential presentation to CXCR4. *Science Signaling* 9, ra107 (2016)

Situation actuelle : Chercheur post doctorant, Utresch university, the Netherland (bourse Marie Curie).

**Els Sassen (bourse de l’EDSCV):**

Thèse soutenue le 29 janvier 2013 - Durée de la thèse : 36.

Publications (issues du travail de thèse):

* Hou Y., Genua M., Tada Batista D., Calemczuk R., Buhot A., Fornarelli P., Koubachi J., Bonnaffé D., Saesen E., Laguri C., Lortat-Jacob H. and Livache T. Continuous Evolution Profiles for Electronic Tongue Based Analysis. **Angew Chem Int Ed Engl**. 51 (41), 10394-10398 (2012)
* Saesen E., Sarrazin S., Laguri C., Sadir R., Maurin D., Thomas A., Imberty A. and Lortat-Jacob H. Insights into the mechanism by which Interferon-gamma basic amino acid clusters mediate protein binding to heparan sulfate. **J. Am. Chem. Soc.** 135, 9384−9390 (2013)
* Przybylski C., Mokaddem M., Prull-Jahnsen M., Saesen E., Lortat-Jacob H., Gonnet F., Varenne A. and Daniel R. Capillary isoelectric focusing hyphenated to native electrospray ionization mass spectrometry for the characterization of Interferon-gamma and variants. **Analyst** 140, 543-550 (2015)

Situation actuelle : Employée (CDI) chez BIOTEM (développement et production d'anticorps à façon)

**Amal Seffouh (financement de l’ANR):**

Thèse soutenue le 17 novembre 2016 – 42 mois

Situation actuelle : En recherche d’emploi

Publications (issues du travail de thèse):

* R. El Masri, A. Seffouh, H. Lortat-Jacob, R.R. Vivès. “The “in and out” of glucosamine 6-O-sulfation: the 6th sense of Heparan sulfate”. **Glycoconj. J.** In press.
* G. Heidari-Hamedani, R.R. Vivès, A. Seffouh, N.A. Afratis, A. Oosterhof, T.H. van Kuppevelt, N.K. Karamanos, M. Metintas, A. Hjerpe, K. Dobra, T. Szatmári. “Syndecan-1 alters heparan sulfate composition and signaling pathways in malignant mesothelioma”. **Cell Signal.** 27, 2054-67 (2015).
* R. R. Vivès, A. Seffouh and H. Lortat-Jacob : “Post-editing regulation of HS structure: the yin and yang of the Sulfs in Cancer”. **Front. Oncol.** 3:331 (2014).
* A. Seffouh, R. El Masri, A. Nurisso, J.P. Andrieu, H. and R. R. Vivès: “Insights into extracellular sulfatase Hsulf-2 enzyme-substrate recognition mechanism”. *In preparation for submission in JBC*.

**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,… |
| Djerbal, Lynda (Dir H. Lortat-Jacob) | Octobre 2015 | Programme partenariat stratégique de l’UGA | Co direction avec J.C. Kwok, Leeds University, UK. |
| El Masri, Rana (Dir R. Vives) | Janvier  2016 | Co-financement CDD l’Oréal et bourse association laser |  |
|  |  |  |  |

**Nombre de chercheurs et enseignant-chercheurs titulaires d’une HDR dans l’équipe** : 2

**Nombre total de thèses en cours dans l’équipe :** 2