

Soutenance



THESE

Mercredi 23 Novembre 2022 à 14h

*Salle des
séminaires IBS*

Institut de biologie structurale - 71 avenue des Martyrs CS 10090 38044 Grenoble Cedex 9 - T.+33 (0)4 57 42 85 00

www.ibs.fr

par Yoann Créton

Institut de Biologie Structurale
Groupe Structure et Activité des Glycosaminoglycanes
& NMR-Bio

Caractérisation structurale de HSulf par microscopie électronique, cristallographie et RMN

Thèse de Doctorat de la Communauté Université Grenoble Alpes

Les polysaccharides Heparan Sulfate (HS) se lient à un large éventail de protéines de signalisation, modulant ainsi leur disponibilité, leur stabilité, leur structure et leur réactivité. Ces interactions se produisent par l'intermédiaire de domaines saccharidiques (appelés domaines S) de motif de sulfatation spécifique, présents dans le polysaccharide. L'assemblage de tels domaines fonctionnels est orchestré par une machinerie biosynthétique complexé et leur structure est en outre régulée par la modification post-synthétique des enzymes, y compris les sulfatases extracellulaires de la famille Sulf. Les sulfates catalysent l'élimination sélective des groupes 6-O-sulfate, nécessaires à la reconnaissance de nombreuses protéines, et ciblent spécifiquement les S-domaines HS. Bien que subtiles d'un point de vue structurel, ces modifications ont de grandes conséquences fonctionnelles et les sulfures sont apparus comme des régulateurs critiques de l'activité de l'HS dans les processus physiologiques tels que l'embryogénèse et la régénération tissulaire et dans des maladies telles que le cancer. Cependant, ces enzymes restent mal caractérisées. C'est dans ce contexte que s'inscrivent ces travaux de thèse qui ont fourni des informations sur la structuration de HSulf-2, ont permis d'identifier quelles méthodes d'analyse structurale seront les plus appropriées pour l'étude de cette enzyme, et quels points d'optimisation devront être étudiés pour obtenir une structure haute résolution de l'enzyme. Cette thèse a, par ailleurs, permis de développer une nouvelle stratégie de marquage pour les protéines exprimées en cellules de mammifère HEK 293. Ce milieu nécessite encore quelques optimisations, notamment dans l'incorporation de résidus deutérés, afin d'accroître la résolution des spectres acquis. Il ouvre néanmoins des perspectives importantes pour l'étude par RMN de protéines complexes exprimées en système mammifère.