

Soutenance

Soutenance de thèse

Mardi 09 oct. 2012

A **13h30** - 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 Marion Sevajol

Institut de Biologie Structurale J.P.Ebel

Groupe Réponse immunitaire aux pathogènes et au soi altéré

Caractérisation structurale et biophysique de Elmo1 et de ses interactions avec son partenaire

Thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier

Les protéines eucaryotes Elmo (Engulfment and Cell Motility) forment une famille de régulateurs conservés qui jouent un rôle central dans les processus biologiques reposant sur le remodelage du cytosquelette d'actine comme la phagocytose et la migration cellulaire. Les protéines Elmo régulent la fonction des protéines Dock (Downstream of Crk), une nouvelle famille de Facteurs d'échange de Guanine (GEF) pour les GTPases Rac1 et Cdc42. Le mécanisme de régulation repose sur l'interaction entre les 200 résidus C-terminaux d'Elmo et les 180 premiers résidus N-terminaux de Dock. Cependant, le rôle précis des différents domaines et motifs identifiés dans ces régions n'est pas encore défini. En effet, les données fonctionnelles, biochimiques et structurales rapportées à ce jour semblent contradictoires quant à la contribution de l'extrémité C-terminale d'Elmo qui comprend un motif polyproline et le domaine SH3 N-terminal de Dock.

Nous avons donc étudié la contribution de l'extrémité C-terminale de Elmo1 à l'interaction entre Elmo1 et le domaine SH3 de Dock1 en utilisant notamment la résonance plasmonique de surface. Nos données démontrent la capacité du domaine SH3 de Dock1 à interagir avec Elmo1, qu'il y ait ou non l'extrémité C-terminale contenant le motif polyproline. Toutefois, la présence de cette région conduit à une augmentation significative du temps de demi-vie du complexe Elmo1/Dock1. En parallèle, des expériences de diffusion des rayons X aux petits angles nous ont permis de déterminer des enveloppes de la protéine Elmo1. Ces données nous permettent ainsi de proposer un premier modèle à basse résolution dans lequel nous localisons les parties N et C-terminales de Elmo1. De façon surprenante cette étude semble indiquer un changement de conformation de la région N-terminale de Elmo1 ainsi qu'une interaction possible de cette même région avec le domaine SH3 de Dock1.