



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 décembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **VALLET Sylvain D.**

Titre de la thèse : « *Structure et interactions de la lysyl oxydase et de fragments de la matrice extracellulaire* »



Résumé

La matrice extracellulaire est un réseau tridimensionnel complexe qui joue le rôle de support aux cellules ainsi que de réservoir de molécules bioactives régulant le comportement cellulaire. Elle est composée de 1027 protéines chez l'Homme (*Naba et al., Matrix Biol 2016*), 274 protéines constituant le matrisome et 753 associées (facteurs de croissance et protéines régulatrices de la matrice extracellulaire) et de 6 glycosaminoglycanes dont 5 sulfatés. La matrice extracellulaire est impliquée dans de nombreuses pathologies (*Bonnans et al., Nat Rev Mol Cell Biol 2014*). La lysyl oxydase, responsable de la réticulation des collagènes et de l'élastine est impliquée dans de nombreux cancers. La matrice extracellulaire est un réservoir de fragments bioactifs, nommé matricryptines, qui sont libérés par protéolyse des biomolécules de la matrice et régulent de nombreux processus biologiques tels que l'angiogenèse et l'adipogenèse (*Ricard-Blum et Vallet Matrix Biol 2017*). Nous avons exprimé en cellules humaines plusieurs matricryptines dont les ectodomains des collagènes membranaires XIII, XVII, XXIII et XXV et identifié leurs partenaires extracellulaires. Nous avons caractérisé le propeptide de la lysyl oxydase par SEC-MALS, diffusion dynamique de la lumière et par SAXS et avons modélisé à partir des données de SAXS sa structure tridimensionnelle. Nous avons identifié 17 nouveaux partenaires de ce fragment et analysé le mutant Arg158Gln dépourvu d'activité biologique. Cette mutation identifiée chez l'Homme inhibe les activités anti-prolifératives du propeptide et est associée à un risque accru de cancer du sein (*Min et al., Cancer Res 2009*). Nous avons exprimé la lysyl oxydase mature et modélisé sa structure tridimensionnelle en utilisant toutes les données disponibles. Les interactions identifiées au cours de ce travail ont été associées à celles obtenue par curation manuelle de la littérature pour construire la première version de l'interactome extracellulaire humain.