



Université
franco-allemande
Deutsch-Französische
Hochschule

Résumé :

Les polyomavirus BK et JC sont des virus à ADN circulaire double brin dont la capside icosaédrique est principalement composée de pentamères de la protéine VP1. Ces virus opportunistes peuvent se réactiver dans un contexte d'immunosuppression et provoquent principalement la néphropathie associée au BKPyV dans un contexte de transplantation rénale ou la leucoencéphalopathie multifocale progressive en cas de réactivation du JCPyV. Cette thèse se concentre sur l'étude des interactions entre le virus et les récepteurs de l'hôte. Le premier projet vise à comprendre comment les mutations de la protéine VP1, fréquemment observées chez les receveurs de greffons rénaux lors d'une infection persistante par le BKPyV, influencent la structure et le tropisme du virus. Grâce à des études fonctionnelle et structurale, nous avons pu mettre en évidence deux modèles fonctionnels différents. Le variant N-Q perd la capacité d'interagir avec les acides sialiques en raison de la mutation de l'acide aminé 69, ce qui indique qu'un autre récepteur est utilisé pour permettre l'infection de ce variant dans les cellules 293TT. D'autre part, le variant VQQ présente un changement d'orientation de la boucle BC causé par les mutations des acides aminés 72 et 73, ce qui nous fait penser que ce variant perd l'interaction avec le récepteur inconnu et explique ainsi sa faible infectivité dans les cellules 293TT. De plus, bien qu'il présente un profil de liaison aux gangliosides plus large, ce variant n'infecte pas via ces gangliosides. D'autres variants ont été étudiés, montrant également différents profils de fixation aux gangliosides et des changements structurels.

Le second projet de cette thèse vise également à étudier le tropisme et la structure mais dans ce cas des différents génotypes de BKPyV. Les tests fonctionnels ont mis en évidence que les gI, II et III sont très dépendants des acides sialiques pour l'infection alors que 50% de l'infection reste pour le gIV indiquant également dans ce cas qu'un autre récepteur est utilisé pour l'infection. L'étude structurale du pentamère VP1 du gIV n'a révélé aucune différence structurelle majeure par rapport à la structure du gI.

Enfin, le troisième projet portait sur la caractérisation de l'interaction entre le JCPyV et l'un de ses récepteurs d'entrée : le récepteur de la sérotonine 5HTRB. Les pentamères et VLP VP1 de JCPyV ont été exprimés et purifiés ainsi que le 5HT2RB. L'objectif était de réaliser des mesures SPR pour savoir si le virus interagit avec le récepteur par l'intermédiaire d'un pentamère uniquement ou nécessite l'interface de plusieurs pentamères. Cependant, les mesures SPR n'ont pas été concluantes.