



Université Claude Bernard



Lyon 1

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **8 Mars 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Halima YAJJOU**

Titre de la thèse : « *Études moléculaires et structurales d'un nouveau mode de dimérisation des intégrases rétrovirales pour développer des modulateurs d'oligomérisation ET de l'intégrase porcine de PERV-A/C en complexe avec son cofacteur cellulaire humain Brd2 dans un contexte de xénotransplantation.* »



L'Intégrase (IN) est une enzyme essentielle du cycle répliatif des rétrovirus, qui catalyse l'intégration de l'ADN viral rétrotranscrit dans le génome de la cellule cible. Des données structurales, précédemment obtenues par notre équipe, ont conduit à la conception rationnelle de molécules susceptibles de bloquer l'IN sous une forme oligomérique inactive. Des tests d'intégration concertée *in vitro* ont permis d'étudier leur effet sur l'activité enzymatique de l'IN.

Le porc est porteur d'un *Gammaretrovirus* endogène appelé *Porcine Endogenous RetroVirus* (PERV), susceptible d'être transmis à l'homme lors d'une xénotransplantation. L'étude structurale de l'IN du virus recombinant PERV-A/C a pour but de mieux comprendre son fonctionnement et de guider le développement rationnel d'inhibiteurs limitant le risque de zoonose. J'ai modélisé l'intasome de l'IN de PERV-A/C en complexe avec le raltégravir, un médicament utilisé comme traitement anti-VIH. J'ai ensuite mis au point des protocoles de purification permettant d'étudier le domaine carboxy-terminal (*Carboxy Terminal Domain* ou CTD) de l'IN de PERV-A/C isolé et en complexe avec le CTD du cofacteur cellulaire humain Brd2. L'enveloppe SAXS de ce complexe a été déterminée. En parallèle, une étude par *histone array*, réalisée avec le CTD seul de l'IN de PERV-A/C, a révélé un profil de spécificité pour des queues d'histones H2B et H3 portant des modifications post-traductionnelles.