

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Madame Asma TISS

candidate au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisée à soutenir publiquement sa thèse

le 28/06/2021 à 9h00 par visioconférence

UFR Santé

Département Médecine

Salle du Conseil

28 rue Roger Amsler

49045 ANGERS CEDEX 1

sur le sujet suivant :

Evolution des récepteurs AT1 et AT2 de l'angiotensine II : Spécificité des récepteurs d'amniotes

Directeur de thèse : Madame Marie CHABBERT

Composition du jury :

Madame Marie CHABBERT, Chargée de Recherche HDR Université d'Angers, Directeur de thèse

Madame Hajer GUISSOUMA, Professeur INSAT de Tunis, Co-directeur de thèse

Madame Rym KEFI, Maître de Conférences Institut Pasteur de Tunis, Examineur

Madame Esther KELLENBERGER, Professeur des Universités Université de Strasbourg, Rapporteur

Monsieur Bernard OFFMANN, Professeur des Universités Université de Nantes, Examineur

Monsieur Slah OUERHANI, Professeur INSAT Tunis, Rapporteur

Résumé de la thèse

Le système rénine-angiotensine joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire. L'angiotensine II (AngII) active deux récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), AT1 et AT2, qui partagent 30% d'identité de séquence et ont des rôles opposés. Pour comprendre les mécanismes d'action de ces récepteurs, nous avons utilisé divers outils bioinformatiques afin d'étudier leur évolution et les conséquences fonctionnelles de mutations clés. L'étude évolutive d'AT1 et AT2 a montré que des mutations, survenues lors de la transition à la vie terrestre, sont situées au niveau du site de fixation du sodium, un régulateur allostérique des RCPG. En combinant des calculs électrostatiques et des simulations de dynamique moléculaire, nous avons montré qu'une mutation, spécifique des récepteurs AT1 d'amniotes, n'empêche pas la fixation du sodium sur AT1 humain et que cette fixation stabilise la structure du récepteur. La comparaison des modes de fixation du sodium entre récepteurs de différentes espèces indique que la régulation allostérique par le sodium a évolué à la fois pour AT1 et AT2 chez les amniotes par rapport aux poissons. Les mutations du site sodium semblent modifier la balance entre spécificité et promiscuité des deux récepteurs, ce qui pourrait avoir contribué à la séparation des deux axes du système rénine-angiotensine chez les amniotes. Une meilleure prise en compte de l'allostérie par le sodium de ces récepteurs pourra conduire à développer des médicaments plus sélectif pour traiter les maladies cardiovasculaires.

À AFFICHER DANS L'UFR 15 JOURS AVANT LA SOUTENANCE