

"ETUDE DES GÈNES DE CLASSE I NON CLASSIQUES DU COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ CHEZ LE PORC " PAR RUI HU

Présentée par: Mademoiselle Rui HU Discipline: Biologie Laboratoire: GABI

Résumé :

Chez le porc, les trois gènes du CMH de classe I non classiques (gènes SLA-Ib) SLA-6, -7 et -8 sont peu étudiés alors que ce sont des candidats majeurs comme homologues fonctionnels des gènes humains HLA-E, -F et -G qui font l'objet de travaux soutenus de par leur rôle dans la tolérance fœto-maternelle lors de la grossesse chez la femme notamment. Notre objectif a consisté à analyser le polymorphisme, la transcription et l'expression des protéines de ces trois gènes d'intérêt. Nous avons montré que les trois gènes sont transcrits dans une large gamme de tissus, avec une expression prépondérante dans les tissus lymphoïdes, le système digestif et les poumons. Les trois gènes expriment des transcrits qui codent pour des protéines de pleine longueur dont la traduction et la prédiction de conformation sont compatibles avec la présentation de peptides à la surface cellulaire. Les gènes SLA-6 et -7 expriment des transcrits alternatifs qui pourraient coder pour des isoformes solubles, alors qu'un unique transcrit a été trouvé pour le gène SLA-8. Un épissage alternatif dans la région 3' non codante en aval

du codon de terminaison a également été identifié pour SLA-7, suggérant l'existence de mécanismes de régulation post-transcriptionnelle pour ce gène. Les analyses de polymorphisme ont confirmé des variations nucléotidiques limitées mais mis en évidence une variation du nombre de copies du gène SLA-7 selon les animaux. Des analyses sont encore en cours pour caractériser la spécificité d'anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules SLA-Ib dans des expériences de transfections transitoires en cultures de cellules. Nos résultats sont une contribution importante à la caractérisation des gènes SLA-Ib chez le porc et permettront de poursuivre avec des approches plus fonctionnelles visant l'analyse de leurs possibles fonctions dans des mécanismes liés à l'immuno-tolérance.

Abstract:

In pig, very little information is available on the three non classical MHC class I genes SLA-6, -7 and -8 (SLA-Ib genes). Our aim was to increase knowledge on SLA-Ib genes by studying their polymorphism, transcription and protein expression. Full length transcripts were characterized from thymus and brain of MeLiM pigs resulting in the annotation of 8 exons for SLA-7 and -8 and 7 exons for SLA-6. The three full length cDNAs encode molecules with a predicted folding consistent with peptide presentation. No additional transcript was found for SLA-8 while four and five were detected for SLA-6 and SLA-7, respectively, suggesting that some soluble forms of these molecules may exist. For SLA-7, an alternative spliced variant was found in the 3'UTR of the gene after the termination codon suggesting possible post-transcriptional regulation of the gene. Polymorphism studies confirmed a limited nucleotide polymorphism but revealed an unexpected copy number variation for SLA-7. Ongoing experiments are still in progress to characterize monoclonal antibodies specific of each SLA-Ib molecule in transient transfection systems. Our overall results provided significant new data on SLA-Ib genes and will pave a way toward more functional analyses related to their putative function in immuno-tolerance.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Keith BALLINGALL, Directeur de recherche, à l'Institut de Recherche Moredun, Grande Bretagne– Rapporteur

Philippe Le BOUTEILLER, Directeur de recherche, à INSERM, Toulouse – Rapporteur

Claire ROGEL-GAILLARD, Directeur de recherche à l'INRA, Jouy-en-Josas, Directeur de thèse

Bernard MIGNOTTE, Professeur des Universités à l'Université de Versailles

Saint-Quentin-en-Yvelines – Examineur

Isabelle SCHWARTZ-CORNIL, Directeur de recherche à l'Institut National de Recherche Agronomique, Jouy-en-Josas – Examineur

Patrick CHARDON, Directeur de recherche à l'INRA, Jouy-en-Josas – Examineur

Isabelle HUE, Chargée de recherche à l'INRA, Jouy-en-Josas, Examineur

Contact : DREDVAL service FED : theses@uvsq.fr