

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : 50% JPIAMR / 50% ARED (demande)
Titre de la thèse : Caractérisation structurale du mécanisme d'action de nouveaux antibiotiques ciblant le ribosome.		3 mots-clés : - Ribosome - Antibiotique - Cryo-EM
Unité/équipe encadrante : UMR CNRS 6290 IGDR / équipe RBS (Ribosomes, bactérie et stress)		
Directeur de thèse : Reynald GILLET (HDR) / Emmanuel GIUDICE		N° de tél : +33 (0)2 23 23 45 07 Mail : reynald.gillet@univ-rennes1.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique :</u> Les antibiotiques sont des molécules permettant d'attaquer spécifiquement les bactéries, en bloquant leur croissance ou en les détruisant. Leur usage intensif a abouti au développement de populations de micro-organismes antibiorésistants et à une baisse générale de l'efficacité thérapeutique. La menace d'une incapacité future à traiter de nombreuses pathologies humaines comme animales fait de ce problème international l'un des principaux enjeux de santé publique de notre siècle. Dans ce contexte notre équipe, internationalement reconnue pour ses travaux structuraux sur le ribosome bactérien et plus particulièrement sur le mécanisme de sauvetage des ribosomes bloqués, par <i>trans</i>-traduction, vient de bénéficier d'un soutien européen H2020 (JPI-EC-AMR Joint Transnational Call for Proposals 2018 Innovation against antibiotic-resistant bacteria: new targets, compounds and tools) et d'un appui de la SATT Ouest Valorisation (projet DENOCA) pour valoriser de nouveaux outils/molécules développés au laboratoire et ciblant une voie originale d'antibiothérapie : le contrôle qualité de la synthèse protéique bactérienne. Le sujet de thèse porte sur la caractérisation structurale du principal mécanisme de contrôle-qualité de la synthèse protéique bactérienne : la <i>trans</i>-traduction et du mode d'action nouvelles molécules antibiotiques, actuellement développées au laboratoire, ciblant spécifiquement ce processus.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées :</u> Chez les bactéries, le principal mécanisme de sauvetage des ribosomes bloqués en cours de traduction est la <i>trans</i>-traduction, portée par un ARN hybride : l'ARN transfert-messager (ARNtm) et une petite protéine basique: SmpB. Ce système est essentiel à la survie de nombreuses bactéries pathogènes (Staphylococcus aureus, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria gonorrhoeae, Helicobacter pylori, ou Shigella flexneri) et est requis pour la virulence d'autres espèces (Salmonella, Yersinia, Francisella). Il constitue, par ailleurs, une cible antibiotique particulièrement attrayante puisqu'il est absent chez les cellules eucaryotes. Aujourd'hui, les nouvelles techniques d'imagerie par cryo-microscopie électronique permettent d'étudier comment le complexe ARNtm-SmpB interagit avec le ribosome et comment agissent les antibiotiques anti <i>trans</i>-traduction développés au laboratoire afin de pouvoir améliorer leur activité.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse :</u> Durant ce projet inter-disciplinaire, l'étudiant.e analysera des images de cryo-microscopie à haute résolution de différentes étapes de la <i>trans</i>-traduction.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans un premier temps l'étudiant.e reconstruira la structure 3D des complexes ARNtm-SmpB dans le ribosome à partir de données déjà disponibles au laboratoire. - Deuxièmement l'étudiant.e étudiera l'interaction entre le complexe ARNtm-SmpB, le Ribosome et la Ribonucléase R, qui dégrade spécifiquement les ARNm tronqués. - Pour finir l'effet de différents antibiotiques anti <i>trans</i>-traduction, actuellement développés au laboratoire, sera étudié structurellement par cryo-EM et/ou par cristallographie aux rayons X de façon à permettre de mieux comprendre le mode d'action de ces composés pour améliorer leur efficacité. 		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Le ou la candidat(e), Biochimiste ou Bio-informaticien, aura idéalement des bases en biologie structurale et/ou en analyse d'image, des notions de programmation en Shell et saura travailler dans un environnement linux. Les techniques de cryo-microscopie pourront être acquises au cours de la thèse.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Macé K, Giudice E, Chat S, Gillet R. <i>The structure of an elongation factor G-ribosome complex captured in the absence of inhibitors</i>. Nucleic Acids Res. 2018 Apr 6;46(6):3211-3217. • Macé K, Demay F, Guyomar C, Georgeault S, Giudice E, Goude R, Trautwetter A, Ermel G, Blanco C, Gillet R. <i>A Genetic Tool to Quantify trans-Translation Activity in Vivo</i>. J Mol Biol. 2017 Nov 24;429(23):3617-3625. • Weis F, Giudice E, Churcher M, Jin L, Hilcenko C, Wong CC, Traynor D, Kay RR, Warren AJ. <i>Mechanism of eIF6 release from the nascent 60S ribosomal subunit</i>. Nat Struct Mol Biol. 2015 Nov; 22 (11):914-9 		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> - D Wilson (Hambourg, Allemagne) ; Erik C Böttger (Zurich, Suisse) ; Vasili Hauryliuk (Umea, Suède) ; Dominik Rejman (Prague, Rép. Tchèque) ; A. Innis (Bordeaux, France)</p>		