**Proposition de sujet de thèse**

**Campagne 2017 d’attribution des contrats doctoraux attribués à EDCSV**

**Directeur de thèse** (Supervisor), HDR rattaché à EDCSV:

 *COLLETIER, Jacques-Philippe*

*Tel : 04 57 42 85 15 ; Email :* *colletier@ibs.fr*

*HDR en 2016*

**Co-Directeur de thèse** (éventuel), titulaire HDR :

 *n/a*

**Ou Co-encadrant** (si non HDR) :

 *n/a*

*En cas de co-direction ou co-encadrement,* ***les taux d’encadrement seront de 50% chacun****.*

**Unité de Recherche**/Laboratory : Institut de Biologie Structurale, CEA-UGA-CNRS UMR 5075

 *WEISSENHORN, Winfried*

**Equipe de recherche**/Research team : DYNAMOP/IBS

 *WEIK, Martin*

**Titre du projet de thèse** (en français):

Cristallisation in vivo : une nouvelle stratégie pour étudier la structure et la dynamique structurale des protéines dans les lasers à électrons libres et les synchrotrons.

**Titre du projet de thèse** (en anglais):

In vivo crystallization: a novel strategy to obtain atomic-resolution insights into protein structure and dynamics at X-ray free-electron lasers and synchrotrons.

**Résumé** (en anglais):

A new kind of large-scale facilities, so called X-ray free electron lasers (XFEL), has started revolutionizing structural biology. They allow structure determination from nanocrystals1,2,3 and time-resolved studies down to the fs time scale4,5. Our team has experience in all aspects of nanocrystallography, from nanocrystal production and evaluation to sample presentation, data collection, data processing and fine structural analysis1-6. In line with recent work1, we aim at exploiting the cellular machinery of *Bacillus thuringiensis* (Bt) to produce diffraction grade nanocrystals to be studied at XFELs. This methodology has the potential to produce large amounts of nanocrystalline material, at reduced cost and manpower. Furthermore, it would allow characterizing the structure of proteins as they naturally occur in the cell – *i.e.* unperturbed by extraction, purification and crystallization. The Ph.D student will focus on obtaining, by recombinant expression in *Bacillus thuringiensis*, diffraction-grade functional nano-crystals of the cyanobacterial orange carotenoid protein (OCP) involved in energy quenching and oxygen quenching7. Time-resolved crystallography on these nanocrystals at XFELs will reveal the molecular basis for these two fucntions, and how the OCP scaffold exploit and fine-tune the properties of its bound carotenoid.

References : (\* indique les publications sur lequel le directeur de thèse est auteur correspondant).

\* 1. Colletier et al. *Nature* 539, 43-47 (2016).

 2. Sawaya et al. *PNAS* 111, 12769–12774 (2014).

 3. Soragni et al. *Mol. Cell* 57, 1011–1021 (2015).

\*4. Colletier et al. *J. Phys. Chem. Lett.* 7, 882–887 (2016).

\*5. Coquelle et al. *Nat Chem* (under review).

\*6. Coquelle et al. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 71, 1184–1196 (2015).

 7. Kerfeld et al. *Structure* 11, 55–65 (2003).

**Mots-clés** (5 maximum) : Cristallographie temps résolue – XFEL – nano-cristallisation *in vivo*

**Sujet éligible à une allocation de la Fondation pour la recherche médicale (FRM) :**

Oui **□** Non **□**

**Profil du candidat souhaité :**

Biochimiste ; Biologiste moléculaire.

**Trois publications récentes du Directeur de thèse** (et du co-directeur, s’il y a lieu) :

Tayeb-Fligelman E, TabachnikovO, MosheM, Goldshmidt-TranO, SawayaMR, CoquelleN, Colletier J-P, Landau M (2016) The Cytotoxic *Staphylococcus aureus* PSMα3 Reveals a Novel Cross-alpha Amyloid-like Fibril.***Science****, in press* (manuscript #: aaf4901)*.*

Košak U, Brus B, Knez D, Šink R, ... , Coquelle N,‌‌‌‌‌‌ \*Colletier J-P, \*Gobec S (2016) Development of an *in-vivo* active butyrylcholinesterase inhibitor.***Scientific Reports****, 6, 39495.*

\*Colletier J-P, Sawaya MR, Gingery M, …, Federici BA, Sauter NK, \*Eisenberg DS (2016) A potent binary mosquito larvicide revealed by de novo phasing with an X-ray free-electron laser. ***Nature***539, 43-47.

**Docteurs encadrés par le Directeur de thèse** (et du co-directeur s’il y a lieu) **ayant soutenu leur thèse** (dans les 5 dernières années). Indiquer la date de soutenance, la durée de la thèse (en mois), les publications relatives au sujet de thèse et leur situation actuelle :

n/a

**Thèses en cours encadrées par le Directeur de** **thèse** (et du co-directeur s’il y a lieu, dupliquer le tableau)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Nom, Prénom du doctorant | Date de début de thèse | Type de financement | Indiquer, le cas échéant, s’il s’agit d’une co-direction, d’une co-tutelle,… |
| LOPES, Julie | Octobre 2016 | ANR | n/a |
| EL-KHATIB, Mariam | Octobre 2013 | GRAL | Cette thèse sera soutenue le 13 mars 2017 [2 papiers publiés, dont un en premier auteur ; 1 papier accepté avec révison mineure, en premier auteur ; 1 papier en préparation, en premier auteur] |
|  |  |  |  |

**Nombre de chercheurs et enseignant-chercheurs titulaires d’une HDR dans l’équipe** : 3

**Nombre total de thèses en cours dans l’équipe :** 3