**Proposition de sujet de thèse**

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

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

**Unité de Recherche**/Laboratory : Institut de Biologie Structurale

 *Nom, Prénom du Directeur du Laboratoire.* ***Weisenhorn Winfried***

**Equipe de recherche**/Research team : ELMA

 *Nom, Prénom du Directeur d’équipe: Franzetti Bruno*

**Titre du projet de thèse** (en français): "Caractérisation d'un nouveau régulateur du protéasome".

**Titre du projet de thèse** (en anglais): "Characterization of a novel proteasome regulator".

**Résumé** (en anglais):

In all cell types, the destruction of proteins is essential to control many cellular functions and to cope with stress and ageing effects. The proteasome system is responsible for the specific degradation of ubiquitinated proteins substrates. Its activity is tuned by several types of regulatory complexes representing important targets in biomedecine, in particular in cancer diseases. The detailed composition of these regulatory particles remains partially understood due to the intrinsic instability of the holocomplexes in vivo. The PhD project aims to provide novel insights into the proteasome regulation by studying a proteasome-interacting factor, called ZY3, that we recently discovered in archaea using *in vivo* and *in vitro* interactomics approach.

The PhD project aims at determining the cellular role of the newly identified ZY3 proteasome-interacting factor by using an integrated approach combining structural biology, biochemistry and cell biology. Recombinant variants of the ZY3 protein have been produced and protein crystal were already obtained. The atomic structure of the protein will be determined by X-ray crystallography. Its interaction with proteasomes subunits will be studied using a range of biophysical methods such as surface plasmon resonance. Functional archaeal proteasome particles and original protein substrates have been characterized in the team. Using these systems, In vitro functional assays will be performed to unravel the effect of ZY3 on proteasome substrate protein recognition, unfoldase and proteolytic activities. In parallel, genetic and cell imaging studies will be performed in collaboration with IFREMER (Brest) to identifying the effect of ZY3 activity on protein turnover in vivo.

**Mots-clés**: Intracellular Proteolysis; large molecular assemblies; Archaea; integrated structural biology.

Protéolyse intracellulaire; grands assemblages moléculaires; Archaea; Biologie structurale integrative.

**Profil du candidat souhaité :**

Biochimie-Biologie structurale

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

Oui **□** Non **X**

**Trois publications récentes du Directeur de thèse** :

* Colombo, M., Girard, E., and Franzetti, B. \* (2016) Tuned by metals: the TET peptidase activity is controlled by 3 metal binding sites. *Scientific reports* 6, 20876
* Lassalle, L., Engilberge, S., Madern, D., Vauclare, P., Franzetti, B\*., and Girard, E. (2016) New insights into the mechanism of substrates trafficking in Glyoxylate/Hydroxypyruvate reductases. ***Scientific reports*** 6, 20629
* Ibrahim, Z., MartelA., Moulin,M., Kim, H., Härtlein, M., Franzetti, B., and Gabel, F. Time-resolved neutron scattering provides new insight into protein substrate processing by a AAA+ unfoldase. *Scientific reports.* in press

**Docteurs encadrés par le Directeur de thèse** (**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 :

* **Alexandre Appolaire**. 15 Dec 2014. (48 mois). Post Doc SATT à l'UGA.

**- Appolaire A, et al** *Mol. Microbiol.* (2014) doi : 10.1111/mmi.12775.

**- Appolaire A, et al.** *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. D***70** (2014) doi:10.1107/S1399004714018446.

**- Appolaire A, et al.** *Journal of Biological Chemistry* (2013) **288**(31) : 22542-22554

- Appolaire, A., et al (2016). *Biochimie* 122, 188-196.

* **Louise Lassalle.** 18 Dec 2014. (36 Mois). Post Doc Berkley (USA)

- Lassalle, L. et al. 2016. *Scientific reports*. 6, 20629

- Trois publications en cours de rédaction (1er auteur)

* **Hind Basbous:** 19 Dec 2016. (36 Mois). recherche de post doc.

- Appolaire, A., Basbous, H et al (2016). *Biochimie* 122, 188-196.

- Deux publications prêtes pour soumission.

**Thèses en cours encadrées par le Directeur de** **thèse :** 0

**Nombre de chercheurs et enseignant-chercheurs titulaires d’une HDR dans l’équipe** : 6

**Nombre total de thèses en cours dans l’équipe :** 2

 **Bruno Franzetti**