**Proposition de sujet de thèse**

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

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

 *Bersch, Beate, Institut de Biologie Structurale, UMS5075, Grenoble. HDR : 2003*

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

 *Schanda, Paul, Institut de Biologie Structurale, UMS5075, Grenoble. HDR :*

**Ou Co-encadrant** (si non HDR) :

 *Nom, Prénom, coordonnées*

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

**Unité de Recherche**/Laboratory :

 Institut de Biologie Structurale (Dir :*Weissenhorn, Winfried*)

**Equipe de recherche**/Research team :

Groupe de spectroscopie RMN biomoléculaire (Dir : *Boisbouvier, Jérôme*), Equipe Dynamique et RMN du solide (*Paul Schanda*)

**Titre du projet de thèse** (en français): Import de protéines membranaires dans des mitochondries : structure et dynamique des complexes impliquant des chaperones mitochondriaux

**Titre du projet de thèse** (en anglais): Atomic-resolution insight into dynamics and structure of chaperone complexes carrying membrane proteins into mitochondria

**Résumé** (en anglais): Précisez le contexte, les objectifs, les méthodes (500 mots maximum)

Membrane proteins play a central role for mitochondrial function, involved in energy generation (ATP synthesis) and exchange of metabolites between the mitochondrial matrix and the cytosol. Almost all these membrane proteins are synthesized in the cytosol and need to be imported by dedicated import machineries and chaperones. While the "part list" of these import systems is known to large part, very little is known about atomistic and mechanistic details. In this project we want to study the main chaperone complex of the mitochondrial inter-membrane space, the "small Tims" that are the central hub for protein import into both mitochondrial membranes. We will combine several biophysical and biochemical techniques to determine how preproteins (i.e. the membrane proteins on the way to their membrane) bind to these chaperones, and how the chaperones can prevent their aggregation. High-resolution solution-state NMR on isotopically labelled proteins will be used in order to obtain structural and dynamical information on an atomic level. SAXS, native mass-spectrometry and electron microscopy data will inform on the composition and stoichiometry of the chaperone assemblies with and without substrate, and will also provide an image of the chaperone assemblies at lower resolution. We want to understand how very different membrane proteins can bind to these chaperones, and what determines specificity. We also want to investigate how these membrane proteins are then transferred further from the chaperone to the insertion machineries in the membrane. We foresee that the results of this PhD thesis will provide new mechanistic insight into an important step of the assembly of eukaryotic cells, and shed light onto a human development disorder disease related to dysfunction of a mitochondrial chaperone.

**Mots-clés** (5 maximum) : en anglais et en français

mitochondrial protein import, chaperone, membrane protein, NMR, SAXS

import des protéines mitochondriales, chaperone, protéine membranaire, NMR, SAXS

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

Oui **□** Non **x**

**Profil du candidat souhaité :**

Préparation des protéines recombinantes au laboratoire en autonomie, repliement des protéines à partir des corps d’inclusion, purification des protéines et des complexes chaperone-substrats. Connaissances théoriques en biologie structurale : NMR, SAXS, EM et d’autres techniques de caractérisation des protéines (SEC, DLS, CD etc)

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

[Proton-Detected Solid-State NMR Spectroscopy of a Zinc Diffusion Facilitator Protein in Native Nanodiscs.](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.insb.bib.cnrs.fr/pubmed/28128538)
**Bersch B**, Dörr JM, Hessel A, Killian JA, **Schanda P**. Angew Chem Int Ed Engl. 2017 Jan 27. doi: 10.1002/anie.201610441.

[Structural and Functional Investigation of the Ag(+)/Cu(+) Binding Domains of the Periplasmic Adaptor Protein SilB from Cupriavidus metallidurans CH34.](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.insb.bib.cnrs.fr/pubmed/27145046) Urbina P, **Bersch B**, De Angelis F, Derfoufi KM, Prévost M, Goormaghtigh E, Vandenbussche G. Biochemistry. 2016 May 24;55(20):2883-97. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00022.

[Observing the overall rocking motion of a protein in a crystal.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26436197) Ma P, Xue Y, Coquelle N, Haller JD, Yuwen T, Ayala I, Mikhailovskii O, Willbold D, Colletier JP, Skrynnikov NR, **Schanda P**. Nature Commun. 2015 Oct 5;6:8361. doi: 10.1038/ncomms9361.

**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 :

- Vilius Kurauskas, soutenance le 17 janvier 2017 après 38 mois, actuellement postdoctorant dans le group de Katherine Henzler-Wildman à la Faculté de Biochimie de l’Université de Wisconsin-Madison. V. Kurauskas est l’auteur de trois articles parus dans PNAS, J. Phys. Chem. B (1er auteur), Chem. Comm.(1er auteur), un article sous presse dans Methods in Molecular Biology (1er auteur), un article en review (Nature Communications, 1er auteur). Deux autres articles sont actuellement en rédaction (sur lesquels V. Kurauskas est 1er auteur).

**Thèses en cours encadrées par le Co-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,… |
| Weinhaupl, Katharina | 09/2014 | EDCSV |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

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

2

(7 dans le groupe NMR)

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

1

(2 dans le groupe NMR)