**Proposition de sujet de thèse**

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

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

DESSEN Andréa

Andrea.dessen@ibs.fr

Institut de Biologie Structurale

Groupe Pathogénie Bactérienne

Année d’obtention de l’HDR :2005

**Co-encadrant** (si non HDR) :

CONTRERAS-MARTEL Carlos

Institut de Biologie Structurale

Groupe Pathogénie Bactérienne

Carlos.contreras@ibs.fr

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

**Unité de Recherche**/Laboratory :

IBS, dir : WEISSENHORN Winfried

**Equipe de recherche**/Research team :

Groupe Pathogénie Bactérienne

DESSEN Andréa

**Titre du projet de thèse** (en français): La machinerie de formation de la paroi bactérienne comme cible pour le développement de nouveaux antibiotiques

**Titre du projet de thèse** (en anglais): The bacterial cell wall formation machinery as a target for the development of new antibiotics

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

The bacterial cell wall is a complex three-dimensional structure that protects the cell from environmental stress and ensures its shape. Its main component, the peptidoglycan, also plays a key role during the processes of cell division and bacterial cell wall elongation. Although targeting the peptidoglycan biosynthetic pathway with beta-lactam antibiotics has been a highly successful strategy to combat bacterial infections for over eighty years, antibiotic resistant strains have been reported worldwide. In this project, we will structurally and functionally characterize macromolecular complexes involved in peptidoglycan biosynthesis. We will accomplish these goals through the employment of a combination of X-ray crystallography, small angle scattering (SAXS), electron microscopy, and genetic and microbiological methodologies. The availability of preliminary results indicates that the project will succeed in revealing key aspects of peptidoglycan assembly machineries that will be important not only for the drug development field but also for the understanding of general mechanisms of bacterial cell wall synthesis and macromolecular complex formation.

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

Bacterial infection, bacterial cell wall, antibiotic, X-ray crystallography

Infection bactérienne, paroi bactérienne, antibiotique, cristallographie

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

OuiXNon **□**

**Profil du candidat souhaité :** biologie moléculaire et biochimie, avec un intérêt par la biologie structurale

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

Bisson-Filho AW, Discola KF, Castellen P, Blasios V, Martins A, Sforça M, Garcia W, Zeri AC, Erickson HP, Dessen A, and Gueiros-Filho FJ (2015) FtsZ filament capping by MciZ, a developmental regulator of bacterial division. **Proc. Natl. Acad. Sci.** USA 112, E2130-E2138.

Wong, SG and Dessen, A (2014) Structure of a bacterial a2-macroglobulin reveals mimicry of eukaryotic innate immunity. **Nature Comm**. 5, 4917

Gendrin C, Contreras-Martel C, Bouillot S, Elsen S, Lemaire D, Skoufias DA, Huber P, Attree I, Dessen A. (2012) Structural basis of cytotoxicity mediated by the type III secretion toxin ExoU from Pseudomonas aeruginosa. **PLoS Pathog**. 8, e1002637.

**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 :

**THIERRY IZORÉ, thèse soutenue en octobre 2011 ; 36 mois de thèse ; situation actuelle : Team Leader (young investigator), Monash University, Australie**

Nikolaidis I., **Izoré** T, Thielens N, Breukink E, Dessen A (2012) Calcium-dependent complex formation between PBP2 and lytic transglycosylate SltB1 of Pseudomonas aeruginosa. **Microb. Drug Resist**. 18, 298-305.

**Izoré**, T., Perdu, C., Job, V., Attree, I., Faudry, E., and Dessen, A. (2011) Structural characterization and membrane localization of ExsB from the type III secretion system (T3SS) of *Pseudomonas aeruginosa****.* J. Mol. Biol.** 413, 236-246.

**Izoré**, T., Job, V., and Dessen, A. (2011) Biogenesis, regulation, and targeting of the type III secretion system. **Structure** 19, 603-612.

**Izoré**, T., Contreras-Martel, C., El Mortaji, L., Manzano, C., Terrasse, R., Vernet, T., Di Guilmi, A.M., and Dessen, A. (2010) Structural basis of host cell recognition by the pilus adhesin from *Streptococcus pneumoniae*. **Structure** 18, 106-115.

Manzano, C., **Izoré**, T., Job, V., Di Guilmi, A.M., and Dessen, A. (2009) Sortase activity is controlled by a flexible lid in the pilus biogensis mechanism of Gram-positive pathogens. **Biochemistry** 48, 10549-10557.

Manzano, C., Contreras-Martel, C., El-Mortaji, L., **Izoré**, T., Fenel, D., Vernet, T., Schoehn, G., Di Guilmi, A.M., and Dessen, A. (2008). Sortase-mediated pilus fiber formation in *Streptococcus pneumoniae*. **Structure** 16, 1838-1848.

**IOULIA NIKOLAIDIS, thèse soutenue en décembre 2015 à Utrecht ; 60 mois de thèse financés par l’Université d’Utrecht**

**Nikolaidis,** I., Favini-Stabile, S., and Dessen, A. (2014) Resistance to antibiotics targeted to the bacterial cell wall. **Prot. Sci**. 23, 243-259.

**Nikolaidis** I., Izoré T, Thielens N, Breukink E, Dessen A (2012) Calcium-dependent complex formation between PBP2 and lytic transglycosylate SltB1 of Pseudomonas aeruginosa. **Microb. Drug Resist**. 18, 298-305.

**SANDY FAVINI-STABILE, thèse soutenue en octobre 2013 ; 36 mois ; situation actuelle : Head of iCMC New Products Program Asia chez Sanofi.**

Nikolaidis, I., **Favini-Stabile**, S., and Dessen, A. (2014) Resistance to antibiotics targeted to the bacterial cell wall. **Prot. Sci**. 23, 243-259.

**Favini-Stabile** S, Contreras-Martel C, Thielens N, Dessen A (2013) MreB and MurG as scaffolds for the cytoplasmic steps of peptidoglycan biosynthesis. **Environ. Microbiol**. 15, 3218-3228.

**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,… |
| LADDOMADA Federica | 2013  | ANR + 1 année supplémentaire financée par la FRM |  |
| NEDELJKOVIC Marko | 2014 | UGA |  |
| BERTRAND Quentin | 2015 | ANR | Co-tutelle V. Job |

**Nombre de chercheurs et enseignant-chercheurs titulaires d’une HDR dans l’équipe** : 1

**Nombre total de thèses en cours dans l’équipe : 3 (2 finissent en 2017)**