**Proposition de sujet de thèse**

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

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

*CREPIN,Thibaut*

*IBS (UMR 5075 CEA-CNRS-UGA) ; 71 avenue des Martyrs ; CS 20192 ; 38042 Grenoble Cedex 9 ; Tel 04 76 20 94 39 ; Email : thibaut.crepin@ibs.fr*

*HDR sera soutenue au cours du 1er semestre 2017*

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

*RUIGROK, Rob*

*IBS ; Tel 04 57 42 72 73 ; Email : rob.ruigrok@ibs.fr*

*HDR en 1996*

**Co-encadrant** (si non HDR) :

*BOURHIS, Jean-Marie*

*IBS ; Tel 04 57 42 86 36 ; Email : jean-marie.bourhis@ibs.fr*

**Unité de Recherche**/Laboratory : IBS - UMR 5075; *71 avenue des Martyrs ; CS 20192 ; 38042 Grenoble Cedex 9*

*Directeur du Laboratoire : Weissenhorn, Winfried*

**Equipe de recherche**/Research team :

*Directeur d’équipe : Ruigrok, Rob - Groupe VRM*

**Titre du projet de thèse** (en français): Assemblage de la machinerie réplicative du virus de la grippe de type D

**Titre du projet de thèse** (en anglais): Assembly of influenza D replication machinery

**Résumé** (en anglais):

In 2014, American and Chinese studies have identified influenza D virus (IDV). This new member of the *Orthomyxoviridae* family shares only 50% homology with the already well characterized influenza C and less than 30% with influenza A and B viruses. IDV has been detected in pigs and cattle, and has been shown to replicate in the ferret, the main animal model for influenza virus studies in humans, suggesting a possible transmission.

After the work on influenza A and B viruses, the team collaborates now with Mariette Ducatez (INRA - ENV Toulouse) to detail IDV replication. The replication machinery comprises various proteins, including the RNA polymerase (RdRp) and the nucleoprotein (NP). The RdRp consists of three subunits (PA, PB1 and PB2) and binds both the highly conserved 3’- and 5’-ends of the vRNA segment which is covered by multiple copies of NP. This macromolecular complex replicates the viral genome in the nucleus of infected cells and made numerous contacts with cellular partners for its assembly. We have gained evidences that IDV NP uses the importins-α system, similar to influenza A and B viruses nucleoproteins. However, the import mechanism of the RdRp seems to be different. By using advanced techniques of modern biology and physics (X-ray, EM, fluorescence anisotropy, ...), the aim of this present proposal is to provide structural and functional data on IDV replication machinery and its host partners-dependent assembly.

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

Influenza D virus, RNA replication, assembly, nucleus import, host-pathogen interactions

Virus de la grippe de type D, réplication de l’ARN, assemblage, import nucléaire, interactions hôte-pathogène

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

Oui **□** Non⌧

**Profil du candidat souhaité :**

Etudiant ayant des connaissances théoriques et pratiques en biochimie des protéines et des acides nucléiques ainsi que des notions en structures des macromolécules et de leurs complexes.

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

1 - Swale C, Monod A, Tengo L, Tissot A, Garzoni F, Bourhis JM, Cusack S, Schoehn G, Berger I, **Ruigrok RW** and **Crépin T**. (2016) Structural characterization of recombinant IAV polymerase reveals a stable complex between viral PA-PB1 heterodimer and host RanBP5. *Sci Rep,* 6:24727. doi: 10.1038/srep24727.

2 - Labaronne A, Swale C, Monod A, Schoehn G, **Crépin T** and **Ruigrok RW**. (2016) Binding of RNA by the nucleoproteins of influenza viruses A and B. Viruses, 8, 247; doi:10.3390/v8090247.

3 - Reich S, Guilligay D, Pflug A, Malet H, Berger I, **Crépin T**, Hart D, Lunardi T, Nanao M, **Ruigrok RW** and Cusack S (2014) Structural insight into cap-snatching and RNA synthesis by influenza polymerase. *Nature*, 516:361-6.

**Docteurs encadrés par le Directeur de thèse**: 2 étudiants en co-direction

- Monod Alexandre ; Thèse soutenue le 06 novembre 2014 (durée : 36 mois) ; 2 articles et 3 revues.

- Swale Christopher ; Thèse soutenue le 13 novembre 2015 (durée : 36 mois) ; 3 articles, 2 revues.

**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,… |
| Labaronne, Alice | Oct 2013 | GRAL | Co-direction |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**Nombre de chercheurs et enseignant-chercheurs titulaires d’une HDR dans l’équipe** : 2 (dont 1 en préparation)

**Nombre total de thèses en cours dans l’équipe : 1**