

par **Raleb TAHER**

Institut de Biologie Structurale

Groupe Métalloprotéines

Etude de l'activation du système Zra : régulation de l'activation de ZraS par ZraP la protéine accessoire du système

Thèse de Doctorat de l'Université de Grenoble

Les bactéries sont exposées aux perturbations externes causées par les changements environnementaux ou la présence d'agents antibactériens nocifs. L'enveloppe bactérienne forme une barrière entre le milieu externe et l'intérieur de la cellule et se trouve donc potentiellement exposée aux dommages causés par les perturbations et forme la première ligne de défense pour les bactéries. Pour survivre à ces conditions, les bactéries ont développé des systèmes à deux composantes (TCS) qui détectent et permettent la réponse à ces stress.

Bien qu'ils soient associés à la protéine périplasmique ZraP, ZraSR constitue un de ces TCS. La présence de cette protéine accessoire associée au système ZraSR montre une homologie avec le système CpxPAR qui capte un grand nombre de stress d'enveloppe. Le système Zra est activé en présence de zinc et cause l'expression de *zraP*, *zraS* et *zraR*. Les protéines ZraP et ZraR ont été étudiées mais aucun travail n'a encore impliqué l'étude de la protéine membranaire ZraS et son mécanisme d'activation. En effet, l'étude des senseurs de TCS s'est beaucoup focalisée sur la compréhension de la partie cytoplasmique mais très peu sur le domaine périplasmique. Dans le cas du système Zra, il y a encore des interrogations sur l'activation ainsi que la régulation de ce système. Lors de ma thèse j'ai concentré mes recherches sur le domaine périplasmique de ZraS. Nous avons d'abord voulu comprendre comment le zinc active le système Zra mais aussi par quel moyen la protéine ZraP influe sur cette activation par le zinc. Pour cela, la caractérisation biochimique du domaine périplasmique de ZraS a été effectuée et l'effet du zinc sur ce domaine a été observé. De ce fait, nous avons aussi tenté de déterminer quels sont les résidus de ce domaine qui permettent la liaison du zinc. Par une approche *in vivo* et *in vitro*, nous avons voulu comprendre le rôle régulateur de ZraP sur le système Zra. Ce travail s'inscrit dans l'objectif de mieux comprendre les différents mécanismes d'activation des différents systèmes de réponse aux stress bactériens.