

Dans le cadre de l'appel à projet « Initiative de recherche stratégiques » porté par l'IDEX de l'UGA (Université Grenoble-Alpes), le projet "NER-Specificity" décrit ci-dessous a été sélectionné et s'est vu attribué une allocation de recherche (2017-2020). Nous sommes donc à la recherche d'un(e) excellent(e) candidat(e) pour mener à bien ce projet.

Résumé du projet IDEX-IRS 2017 "NER Specificity"

Titre : La Réparation par Excision de Nucléotides – Nouvelles approches pour l'exploration de sa très large spécificité de substrat

Le projet s'intéressera à la voie de réparation par excision de nucléotides (NER), une voie polyvalente capable d'éliminer un très large spectre de lésions volumineuses de l'ADN, y compris les adduits causés par le tabagisme ou générés par la chimiothérapie et les lésions induites par les UV. Chez les bactéries, le NER nécessite l'action séquentielle de 3 protéines: UvrA, UvrB et UvrC. Malgré trois décennies d'études de la voie NER, les processus permettant aux protéines Uvr de réparer une large gamme de lésions de l'ADN possédant des propriétés structurales et chimiques variées restent énigmatiques. Jusqu'à présent, en raison des difficultés à exprimer et à purifier ces protéines, les mesures d'activité d'incision sont habituellement réalisées avec des protéines Uvr provenant de différentes sources et notamment de bactéries thermophiles. En outre, en raison des limitations dans la synthèse d'oligonucléotides d'ADN contenant des lésions, la plupart des études ont jusqu'à présent porté sur un petit sous-ensemble de lésions de l'ADN.

Les objectifs du projet sont (i) de reconstituer *in vitro* un système NER fonctionnel utilisant des protéines UvrA, UvrB et UvrC à partir d'un seul organisme mésophile, à savoir *D. radiodurans* et (ii) de déterminer la nature et les caractéristiques communes des lésions de l'ADN qui sont pris en charge par cette voie. Pour cela, l'efficacité de réparation d'une large gamme de lésions de l'ADN introduites dans de l'ADN génomique sera mesurée par HPLC couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Ce projet s'appuiera sur l'expertise complémentaire de l'équipe de J. Timmins (biochimie et biologie structurale des protéines Uvr de *D. radiodurans*) de l'Institut de Biologie Structurale et J. L. Ravanat (caractérisation, quantification, synthèse chimique et réparation des lésions de l'ADN) de SyMMES. Ensemble leurs compétences, leur permettant à la fois de produire et purifier les enzymes NER et de suivre la réparation d'une large gamme de lésions de l'ADN, sont uniques, non seulement en France mais aussi dans le monde entier.

Profil recherché

Les candidats devront être en possession (ou en cours) d'un diplôme de Master ou équivalent spécialité biologie, biochimie ou chimie avec un excellent dossier académique, et idéalement devront avoir une double formation en Chimie et Biologie. Les candidats devront faire preuve d'une grande motivation et devront posséder une expérience en expression et purification de protéines recombinantes. Une expérience en chimie analytique (notamment en HPLC-MS) serait un plus.

Direction de la thèse

Directrice de thèse: Joanna Timmins (HDR) ; IBS Grenoble ; joanna.timmins@ibs.fr

Co- directeur de thèse: Jean-Luc Ravanat (HDR) ; CEA Grenoble ; jean-luc.ravanat@cea.fr

Ecole Doctorale Chimie Sciences du Vivant ; <http://www.adum.fr/as/ed/actu.pl?site=edcsv>

Laboratoires

IBS : L'Institut de Biologie Structurale (IBS ; UMR5075) est un centre de recherche dédié à la biologie structurale intégrée et financé par le CEA, le CNRS et l'Université Grenoble Alpes (www.ibs.fr). L'institut effectue des travaux de recherche multidisciplinaires aux frontières de la biologie, de la physique et de la chimie. Le projet de thèse s'effectuera dans le groupe Infection Virale et Cancer (VIC) au sein de l'équipe 'Lésions et Réparation de l'ADN' dirigée par Joanna Timmins (<http://www.ibs.fr/recherche/groupe-de-recherche/groupe-infection-virale-et-cancer-c-petosa/equipe-timmins/>). L'équipe s'intéresse aux mécanismes moléculaires impliqués dans la reconnaissance et la réparation des lésions de l'ADN chez l'homme et dans la bactérie radio-résistante *Deinococcus*

radiodurans. Pour cela, elle utilise une approche multidisciplinaire combinant des méthodes de biologie structurale, de biophysique et de biochimie avec de la microscopie de fluorescence (conventionnelle et de super-résolution) afin de décrypter ces processus moléculaires complexes.

SyMMES:

Le laboratoire SyMMES (UMR 5819 CEA/CNRS/UGA, regroupant environ 50 chercheurs) a pour but de développer de la recherche fondamentale sur des thématiques à fort enjeu sociétal : énergies décarbonées, technologies de l'information et de la communication (TIC), biotechnologies et santé humaine. Les chimistes et biologistes de l'équipe CIBEST (Chimie à l'Interface avec la Biologie en Environnement, Santé et Toxicologie) utilisent des approches complémentaires pour comprendre la toxicité d'agents cyto- ou génotoxiques. Ce laboratoire a notamment développé des méthodes très performantes pour suivre la formation et réparation de lésions au niveau de l'ADN génomique suite à différents stress (UV, PAHs, rayonnement ionisants, ...).

Pour plus d'infos : <http://inac.cea.fr/Phocea/Pisp/index.php?nom=jean-luc.ravanat>

Les dossiers de candidature, comprenant un CV détaillé, une lettre de motivation et deux lettres de recommandation, devront être envoyés à Joanna Timmins (joanna.timmins@ibs.fr) ou Jean-Luc Ravanat (jean-luc.ravanat@cea.fr).

Date limite de candidature: 31 mai 2017