

Offre de thèse à l'Institut de Biologie Structurale à Grenoble

Laboratoire : Institut de Biologie Structurale (IBS) à Grenoble, France - Groupe d'Imagerie Intégrée de la Réponse au Stress (I2SR) / Equipe Organisation et Maintenance du Génome (GenOM).

Site web : <https://www.ibs.fr/research/research-groups/integrated-imaging-of-stress-response-group/genome-organisation-maintenance-genom-team/>

Directrice de thèse : Dr. Joanna Timmins (Responsable de l'équipe GenOM)

Co-directeur de thèse : Dr. Jean-Luc Ravanat du CEA Grenoble (Institut IRIG / groupe SyMMES)

Financement : bourse de thèse CEA d'une durée de 3 ans à partir du 1er octobre 2021.

École doctorale : [École doctorale Chimie et Sciences du Vivant de l'Université Grenoble Alpes](#).

Mots-clés : Réparation de l'ADN ; Interactions protéine-protéine ; Radiobiologie ; Lésions complexes ; *Deinococcus radiodurans* ; Biochimie ; Spectrométrie de masse en tandem.

Titre du projet : Décryptage de la synergie entre les voies de réparation par excision de bases et par excision de nucléotides chez les bactéries.

Résumé du projet : L'ADN génomique fait l'objet de nombreuses agressions entraînant la formation de lésions, qui, si elles ne sont pas réparées, génèrent des mutations et une instabilité génomique qui mettent en péril la survie des cellules. Ainsi, tous les organismes vivants ont développé des voies de réparation de l'ADN élaborées avec des spécificités de substrat distinctes afin de préserver l'intégrité de leurs génomes. Une hypothèse émergente est qu'une synergie ou « crosstalk » entre ces voies de réparation, et notamment entre les voies de réparation par excision de bases (BER) et par excision de nucléotides (NER), qui sont ensemble responsables de l'éradication des lésions se produisant au niveau des nucléobases du génome, jouerait un rôle clé dans la préservation de l'intégrité du génome. L'objectif de ce projet est d'évaluer la synergie possible entre BER et NER dans la réparation des lésions de l'ADN chez la bactérie radio-résistante, *Deinococcus radiodurans*. Le travail se concentrera en particulier sur la réparation des lésions complexes de l'ADN résultant de l'irradiation ionisante. Ces lésions groupées, ou en tandem, sont en effet mal réparées par le BER ou NER séparément, et peuvent nécessiter l'intervention synergique des deux voies de réparation. Les travaux approfondis que nous avons menés ces dernières années sur les protéines de réparation de l'ADN de *Deinococcus radiodurans* nous placent dans une position unique pour entreprendre une telle étude. Nous disposons de toutes les protéines Uvr impliquées dans le NER, de 6 ADN glycosylases et de plusieurs autres enzymes BER, comme la ligase ou l'endonucléase AP (ExoIII) grâce à une collaboration avec le Dr. Elin Moe (ITQB, Lisbonne, Portugal), et nous avons développé des tests de réparation de l'ADN *in vitro* fonctionnels et efficaces.

Objectifs du projet : (i) explorer les interactions protéine-protéine possibles entre les facteurs NER et BER, (ii) comparer les cinétiques de réparation de différentes lésions de l'ADN par les protéines NER et BER seules puis en combinaison pour détecter une éventuelle synergie entre les deux voies, et (iii) évaluer au niveau cellulaire l'implication de chacune de ces deux voies dans la réparation des lésions radio-induites en collaboration avec Jean-Luc Ravanat (IRIG/SyMMES).

Méthodologie : Expression et purification des enzymes de réparation de l'ADN ; Tests de réparation de l'ADN *in vitro* (biochimie de base, électrophorèse, etc.) ; Microbiologie ; Extraction de l'ADN génomique ; Quantification des lésions de l'ADN par HPLC-MS-MS.

Profil de le/la candidat(e) : Le/la candidat(e) doit être titulaire d'un Master en biochimie ou en biophysique, avec un bon niveau en chimie, doit posséder d'excellents résultats académiques et idéalement avoir une formation de base en microbiologie. Le/la candidat(e) doit être très motivé(e)s et avoir une expérience de l'expression des protéines recombinantes et des techniques de chromatographie des protéines. Une expérience supplémentaire en chimie analytique (en particulier HPLC-MS) serait un plus.

Candidature : Pour postuler, veuillez envoyer votre curriculum vitae, ainsi que vos relevés de Master (incluant les notes et le classement), une lettre de motivation et deux lettres de recommandation à Joanna Timmins (Joanna.timmins@ibs.fr) avant le 30 avril 2021.