

Ecole Doctorale 459 « Sciences Chimiques Balard

Sujet de thèse en français : Synthèse Chimique d'ARN modifiés pour étudier les activités de synthèse et de maturation des ARN du virus SRAS

Sujet de thèse en anglais : Chemical Synthesis of modified RNA for studying SARS RNA synthesis and processing activities

Financement de thèse : Bourse « Méditerranée Infection » (Infectiopôle)

Date de début du financement : Automne 2013

Directeur de thèse : Dr. Françoise DEBART

Nombre de thèses encadrées par le directeur : 0.5

Encadrant de thèse : Dr. Françoise DEBART

Nombre de thèses encadrées par l'encadrant : 0.5

Institut d'accueil : IBMM, UMR 5247 CNRS-UM1-UM2, Université Montpellier 2

Equipe d'accueil : « Oligonucléotides Modifiés »

Résumé de la thèse en français (maximum une page) :

En 2003, l'émergence du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS), qui frappa plus de 8000 personnes à travers le monde causant près d'un millier de décès alerta la communauté scientifique sur le risque infectieux lié à cette famille de coronavirus (CoV). Depuis 2003, au moins cinq nouveaux CoVs humains ont été identifiés. Nous ne disposons ni de vaccins efficaces, ni de moyens thérapeutiques spécifiques afin d'anticiper la menace d'épidémies. Il est essentiel de caractériser les activités enzymatiques du complexe de réPLICATION dans la mesure où elles pourraient être ciblées par des molécules antivirales. Dans ce projet, nous nous proposons d'étudier la fonction des enzymes permettant la synthèse de la structure coiffe à l'extrémité 5' du génome ARN, et celles impliquées dans l'activité de correction essentielle à la stabilité du génome. Des études biochimiques couplées à des études structurales des protéines virales et de leur complexe avec leur substrat ARN seront menées par cristallographie grâce à la synthèse chimique de quantités importantes d'ARN, ARN 5'-TP et 5'-coiffés d'une grande pureté et difficilement accessibles par les méthodes enzymatiques. Nous développerons des méthodes originales pour lier de manière covalente les ARN substrats aux enzymes ou pour les modifier afin de stabiliser les complexes et faciliter leur cristallogénèse. Les deux laboratoires ont une forte expérience collaborative et productive acquise ces dernières années sur des projets relatifs aux maladies émergentes.

Résumé de la thèse en anglais (maximum une page) :

Ecole Doctorale 459 « Sciences Chimiques Ballard

In 2003, the emergence of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), which struck more than 8000 people worldwide causing nearly a thousand deaths alerted the scientific community about the risk of infection associated with this family of coronavirus (CoV). Since 2003, at least five new human CoVs were identified. We have found neither effective vaccines nor specific therapeutic means to anticipate the threat of epidemics. It is essential to characterize the enzymatic activities of the replication complex to the extent that they could be targeted by antiviral drugs. In this project, we propose to study the function of enzymes for the synthesis of the cap structure at the 5'-end of the RNA genome, and those involved in the activity of essential correction to the stability of the genome. Biochemical studies coupled with structural studies of viral proteins and their complex with their RNA substrate will be conducted by crystallography with large amounts of RNA, RNA 5'-TP and 5'-capped which will be chemically synthesized to be obtained with high purity. We will develop novel methods to covalently bind the RNA substrates to enzymes or to chemically modify RNA in order to stabilize the complex and facilitate crystal growth.

The project will be conducted through collaborative work between two teams whose skills are complementary in chemistry and biology.

Chemistry team: "Modified oligonucleotides" directed by J. J Vasseur, part of Institute of Biomolecules Max Mousseron, Montpellier (France)

Biology team: "Viral replicases: structure, mechanism and drug design" directed by B. Canard, part of Laboratory Architecture and Functions of Biological Macromolecules (AFMB), Marseille (France).

Both laboratories have a strong collaborative and productive experience gained in recent years on projects related to emerging diseases.

The PhD student (**coming from developing countries with not more than one year spent in France before starting thesis**) will mainly work at Montpellier in nucleic acid chemistry under the supervision of Dr. F. Debart to perform automated RNA synthesis with a triphosphate or a cap structure at the 5'-end. Modifications will be introduced in RNA chain or in triphosphate moiety. SARS sequences will be synthesized on demand of biologists in Marseille to be tested and studied in complex with capping enzymes.

Références : 1. Zlatev, I.; Lavergne, T.; Debart, F.; Vasseur, J.-J.; Manoharan, M.; Morvan, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2190-2193.

2. Thillier, Y.; Decroly, E.; Morvan, F.; Canard, B.; Vasseur, J.-J.; Debart, F. *RNA* **2012**, *18*, 856-868.
 3. Piton, J.; Larue, V.; Thillier, Y.; Dorléans, A.; Pellegrini, O.; Sierra-Gallay, I. L. d. l.; Vasseur, J.-J.; Debart, F.; Tisné, C.; Condon, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, *110*, 8858-8863.

Contact : Dr. Françoise DEBART

Research Director at CNRS, IBMM UMR 5247 CNRS-UM1-UM2, University of Montpellier
2, Pl. Eugène Bataillon, 34095 Montpellier cedex 05

e-mail : debart@univ-montp2.fr, Phone : 33 (0)4 67 14 38 98