

PROPOSITION SUJET de MASTER 2017-2018

TITRE : Etude biochimique et structurale du système de sécrétion de type IV d'*Helicobacter pylori*

Nom, Prénom du Maitre de Stage : Terradot Laurent,

Qualité : Chargé de Recherche CNRS

Téléphone : 0633 69 73 14

E-mail : laurent.terrادت@ibcp.fr

Nom, Prénom du co-encadrant éventuel :

Qualité :

Téléphone :

E-mail :

Laboratoire d'accueil, Responsable et équipe :

Adresse :

Laboratoire de Microbiologie Moléculaire et Biochimie Structurale
Institut de Biologie et Chimie des Protéines
UMR 5086 CNRS-Université Lyon 1,
7 passage du vercors, F-69367, France

Equipe Biologie Structurale des Complexes Macromoléculaires Bactériens
Dr. Laurent Terradot

Nom du candidat éventuellement proposé :

S'il n'est pas retenu, acceptez-vous un autre candidat ?

Oui - Non

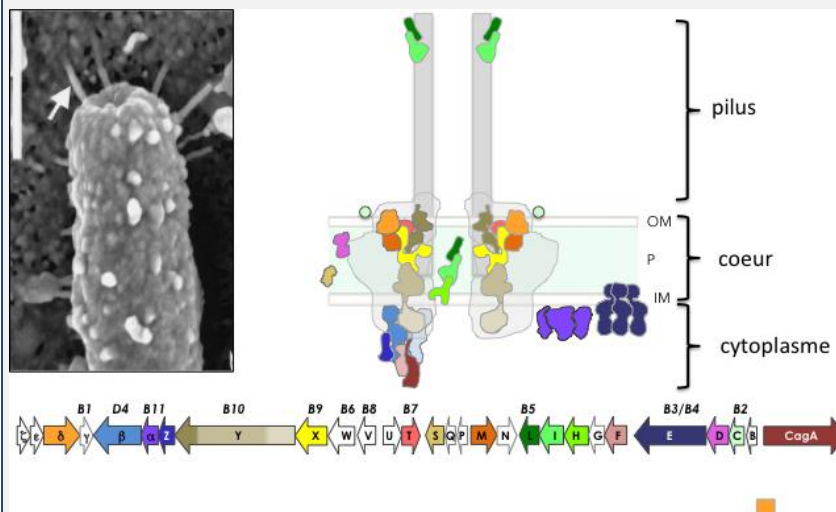
Sujet (objectif, démarche et technique, collaboration(s),...) :

Helicobacter pylori est une bactérie à Gram-négatif qui colonise l'estomac de plus de la moitié de la population mondiale. Il est estimé qu'environ 20% des individus infectés développeront un ulcère peptique et 2-3% développeront un cancer de l'estomac. Une telle corrélation a conduit l'organisation mondiale de la santé (OMS) à déclarer *H. pylori* comme la première bactérie carcinogène de classe 1 en 1994. Si les infections peuvent être traitées par une triple thérapie (inhibiteur de pompe à protons et deux antibiotiques), il pèse aujourd'hui une véritable menace due à l'apparition de nombreuses souches résistantes.

Les souches les plus virulentes de la bactérie portent sur leurs chromosomes un fragment d'ADN d'environ 40 kpb appelée « *cag* pathogenicity island » contenant 28 gènes (Figure). L'expression de ces gènes permet la formation d'un appareil de sécrétion de type 4 appelé *cag* (ou *cagT4SS*), véritable « seringue » moléculaire. Le rôle de cette seringue est d'injecter la toxine CagA dans les cellules épithéliales de l'estomac (Figure). Cette toxine détourne les voies de signalisation cellulaires et joue un rôle majeur dans l'induction des cancers gastriques. Les T4SS sont des machines moléculaires composées de trois compartiments, un compartiment cytoplasmique, une partie « cœur » localisée dans le périplasma et une aiguille externe appelée pilus. Le pilus externe est composé de plusieurs protéines uniques à *H. pylori* dont CagL et Cagl qui forment un complexe macromoléculaire. La structure de CagL a été résolue par cristallographie aux rayons X et montre un bouquet de quatre hélices qui forment une structure allongée. Par ailleurs, il n'existe aucune donnée structurale sur Cagl ou sur le complexe Cagl/CagL. Ces protéines ne possédant pas d'homologues connus, il n'est pas possible de définir précisément la structure du complexe.

Notre équipe (équipe Terradot, IBCP) est spécialisée dans l'étude structurale des facteurs de virulences bactériens et en particulier les mécanismes d'injection de la toxine CagA. Nous sommes parvenus à produire et à purifier séparément CagL, Cagl, ainsi que le complexe en grande quantité et pureté.

L'objectif du projet est de déterminer la structure de ce complexe en combinant la biochimie et la biologie structurale afin de mieux comprendre le mécanisme d'attachement du *cagT4SS* et d'injection de CagA.



Articles récents de l'équipe sur la thématique

- Bergé C, Terradot L• (2017) Structural insights into Cag protein interactions with host cell partners. Chapter 6 in *Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by Helicobacter pylori*. Current topics in Microbiology.
- Imbert PRC, Louche A, Grandjean T, Bigot S, Gagné S, Wood T, Wunderley L, Luizet JB, Terradot L, Garvis S, Filloux A, Guery B, Woodman P, Salcedo SP• (2017) PumaA, a novel virulence factor from a *Pseudomonas aeruginosa* multidrug resistant strain targeting UBAP1 and TLR pathways. *EMBO J.* (sous presse)
- Rigard M, Broms JE, Mosnier A, Hologne M, Martin A, Lindgren L, Punginelli C, Lays C, Walker O, Charbit A, Telouk P, Conlan W, Terradot L•, Sjostedt A•, Henry T• (2016) *Francisella tularensis* IgG Belongs to a Novel Family of PAAR-Like T6SS Proteins and Harbors a Unique N-terminal Extension Required for Virulence. *PLoS Pathog* 12: e1005821