DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 juillet 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Loïc CARRIQUE**

Titre de la thèse : « Étude des relations structure-fonction-activité d'enzymes de *plasmodium falciparum* pour la conception et la synthèse de nouvelles molécules antipaludiques. »

RÉSUMÉ DE THÈSE :

Plasmodium falciparum est responsable de la forme la plus grave de paludisme avec plus de 600 000 décès par an. L'absence de vaccin efficace, combinée à l'émergence de résistances aux traitements récurrents, exige le développement de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique. Afin de limiter ces résistances, il est nécessaire de cibler de nouvelles voies métaboliques indispensables à la survie du parasite. Ce travail de thèse repose sur l'étude de deux voies métaboliques essentielles au parasite que sont la voie de recyclage des bases puriques et la voie de biosynthèse des ancres glycosylphosphatidylinositol (GPI).

En ce qui concerne la voie de recyclage des bases puriques, la détermination des structures cristallines de l' « IMP specific 5`-nucleotidase » (*Pf*ISN1), associée aux études biochimiques et biophysiques (SAXS, EM, MALS…), a permis de préciser le mécanisme d'action fournissant ainsi une base solide pour la mise au point d'inhibiteurs. Une banque de plus 3000 composés a été criblée par Fluorimétrie à Balayage Différentiel et les effets des molécules sélectionnées seront évalués sur l'enzyme et sur la croissance du parasite en culture.

Quatre cibles thérapeutiques potentielles appartenant à la voie de biosynthèse des ancres GPI ont été sélectionnées. L'utilisation de plusieurs systèmes d'expression

disponibles, au laboratoire (bactérie, levure, acellulaire en germe de blé) ou *via* des plateformes européennes pour l'expression en cellules de mammifères HEK293T (Oxford), de cellules BHK21 transfectées avec le virus de la vaccine modifié, T7-MVA (Strasbourg), ou la plateforme ESPRIT (Grenoble), ont permis de surmonter les difficultés rencontrées pour exprimer les protéines d'intérêt. L'une des quatre cibles, la mannose-1-phosphate guanylyltransférase (*Pf*MPG), a pu être exprimée de manière suffisante quantitativement et qualitativement pour les caractérisations biochimique et structurale détaillées, sur la base notamment d'analyses par SAXS et cristallographie aux rayons X.