

**UMR CNRS 6533 Laboratoire de Physique de Clermont (LPC+)
Pôle Physique pour la Santé et l'Environnement**

Directrice de thèse : Géraldine Farge (MCU-HDR)
geraldine.farge@uca.fr

Caractérisation du rôle de deux protéines NUDIX mitochondriales dans la maintenance de l'ADNmt

Les mitochondries possèdent leur propre génome (ADNmt) codant 13 protéines impliquées dans la production d'ATP. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont produites en quantité importante lors de la respiration cellulaire. Elles peuvent endommager l'ADNmt directement mais également le pool de nucléotides libres (e.g. production de 8-oxodGTP), ce qui peut occasionner secondairement des mutations, après leur incorporation dans l'ADNmt. Au niveau nucléaire, certaines protéines de la famille NUDIX (NUcleoside Diphosphates linked to X) dégradent efficacement les nucléotides oxydés, réduisant ainsi leur pouvoir mutagène. Nous avons récemment montré la présence de deux membres de la famille NUDIX dans les mitochondries humaines.

Le but de cette thèse est maintenant d'élucider les mécanismes d'action de ces deux protéines NUDIX. Dans un premier temps, des analyses moléculaires et biochimiques sur cellules sauvages et KO seront effectuées afin de caractériser de manière globale le rôle de ces protéines. Dans un 2ème temps, le projet consistera en une étude plus approfondie de la fonction de ces protéines *via* leur production en système hétérologue suivie de la caractérisation fine de leur propriétés (mode d'action, substrats etc.).

Moretton et al., (2017) Selective mitochondrial DNA degradation following double-strand breaks. PLoS One 28, 12(4)

Hensen et al., (2018) The mitochondrial outer-membrane location of the EXD2 exonuclease contradicts its direct role in nuclear DNA repair. Sci Rep. 8(1):5368