

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur PATA Jorgaq**

Titre de la thèse : « *Etude structurale et fonctionnelle de l'efflux d'antifongiques par Cdr1p, un transporteur ABC chez les levures du genre Candida* »



Résumé

Les espèces du genre *Candida* sont des levures commensales, présentes au niveau des muqueuses buccales, génitales et du tracte gastro-intestinal. Malgré leur inoffensivité en temps normal, chez les personnes immunodéprimées ou qui présentent d'autres facteurs de risque, tels que la présence des dispositifs médicaux, ces champignons peuvent devenir des pathogènes opportunistes, causant des infections superficielles ou invasives. Dû à cela, les *Candida* sont désormais une cause majeure des infections nosocomiales ; dans les cas d'une candidose invasive, le taux de mortalité peut atteindre 50%.

La thèse s'inscrit dans le cadre de la résistance de ces levures aux antifongiques azolés ; une des classes majeures de médicaments utilisées pour contrer les infections. Le mécanisme principal de leur résistance est l'expression de pompes d'efflux, notamment de la famille de transporteurs avec une cassette de liaison à l'ATP (ABC : ATP-binding cassette). Chez les espèces *Candida*, la protéine principale médiant l'efflux de drogues est Cdr1 (*Candida* drug resistance 1).

La purification de Cdr1 de *C. albicans* et *C. glabrata* est décrite, ainsi que l'étude fonctionnelle de la protéine purifiée : sa capacité de lier ses substrats, la modulation de son activité ATPase et la recherche de nouveaux inhibiteurs.

Par la suite, les premières structures de la protéine sous différents états conformationnels permettent d'élucider son cycle de transport d'antifongiques.

Par l'approche de microscopie électronique en conditions cryogéniques, une analyse de la variabilité de la structure tridimensionnelle est réalisée, révélant l'espace conformationnelle et les mouvements de la protéine en réponse de ses substrats.

Cette thèse ouvre des perspectives de développement de nouveaux médicaments antifongiques, ainsi qu'une compréhension du mécanisme de fonctionnement de ces protéines.