

Discipline : Bioinformatique

Sujet : Exploiter les contraintes évolutives pour la caractérisation des sites fonctionnellement importants dans les protéomes des *Apicomplexa*

Acronyme : EXCITA

Mots clés : Parasitologie, Biologie évolutive, Biologie structurale, Bioinformatique, Cibles médicamenteuses

Direction de thèse : COPPEE Romain

Unité de recherche : UR 7510 ESCAPE

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : romain.coppee@univ-rouen.fr

Le projet EXCITA vise à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques chez les parasites *Apicomplexa*, responsables de maladies majeures telles que le paludisme, la toxoplasmose et la cryptosporidiose. Ces infections représentent une menace importante pour la santé humaine et animale, accentuée par l'émergence rapide de résistances aux traitements existants et par l'absence de thérapies efficaces pour certaines espèces. EXCITA repose sur l'hypothèse que les régions protéiques soumises à une forte sélection purificatrice, et donc hautement conservées à l'échelle évolutive, sont essentielles à la survie des parasites et représentent des cibles privilégiées pour le développement de nouveaux médicaments. Ce projet de thèse fondamentale s'articule autour de trois axes bioinformatiques complémentaires. Le premier axe consiste à collecter, harmoniser et annoter les génomes et protéomes de plusieurs dizaines d'espèces d'*Apicomplexa*, en s'appuyant sur les nombreuses ressources génomiques disponibles dans la littérature et les bases de données publiques. Le deuxième axe combine génomique évolutive, bioinformatique structurale et modèles d'intelligence artificielle pour localiser et caractériser, à l'échelle du protéome, les régions fonctionnelles critiques projetées dans les structures tridimensionnelles des protéines. Le troisième axe vise à la priorisation et à la validation computationnelle de ces régions comme cibles thérapeutiques potentielles, en menant des analyses de tolérance aux mutations, de spécificité parasitaire et de « druggabilité ». L'ensemble des résultats sera diffusé via des serveurs web et des outils *open source* dédiés. EXCITA permettra la constitution d'une bibliothèque originale de régions protéiques critiques directement exploitables pour la découverte de nouveaux traitements contre les *Apicomplexa*, avec un impact majeur attendu en santé humaine et animale.

The EXCITA project aims to identify novel therapeutic targets in *Apicomplexan* parasites, which are responsible for major diseases such as malaria, toxoplasmosis, and cryptosporidiosis. These infections represent a significant threat to human and animal health, exacerbated by the rapid emergence of resistance to existing treatments and by the lack of effective therapies for several species. EXCITA is based on the hypothesis that protein regions under strong purifying selection, and therefore highly conserved at the evolutionary scale, are essential for parasite survival and constitute major targets for the development of new drugs.

This fundamental PhD project is structured around three complementary bioinformatics axes. The first axis focuses on the collection, harmonization, and annotation of genomes and proteomes from multiple *Apicomplexan* species, relying on the extensive genomic resources available in the literature and public databases. The second axis integrates evolutionary genomics, structural bioinformatics, and artificial intelligence models to identify and characterize, at the proteome-wide scale, critical functional regions mapped onto the three-dimensional structures of proteins. The third axis aims to prioritize and computationally validate these regions as potential therapeutic targets by conducting analyses of mutational tolerance, parasite specificity, and druggability. All results will be disseminated through dedicated web servers and open-source tools. EXCITA will enable the construction of an original library of critical protein regions that can be directly exploited for the discovery of new treatments against *Apicomplexan* parasites, with a major expected impact on human and animal health.