

Financement d'une thèse en Chimie Biologique

Etude du mécanisme d'une isomérase d'acides gras insaturés: une nouvelle source d'inspiration pour le développement d'une stratégie antibactérienne innovante.

Ce travail de thèse se déroulera au sein de l'équipe Chimie Biologique et Applications Thérapeutiques de l'Institut de Chimie de Strasbourg (UMR 7177). Les thématiques de cette équipe concernent l'étude des protéines ayant des applications thérapeutiques notamment dans le domaine des antibactériens. La majorité des projets développés vise à combattre les bactéries pour lesquelles les traitements actuels sont peu nombreux ou inefficaces.

Contexte : Ce projet s'inscrit dans le cadre du développement de nouvelles stratégies pour lutter contre *Pseudomonas aeruginosa*, une bactérie responsable de maladies nosocomiales, en étudiant une enzyme permettant à cette bactérie de se protéger contre certains stress. En effet, certains changements sévères de l'environnement comme la présence de polluants, de xénobiotiques ou des variations de température affectent les membranes de tous les organismes vivants. Si aucune contre-mesure n'est prise, les conséquences de ces pressions peuvent conduire à l'inhibition de la prolifération cellulaire ou à la mort de la cellule. Chez certaines bactéries dont *Pseudomonas aeruginosa*, il existe une enzyme capable de produire des acides gras *trans* à partir des acides gras *cis* en catalysant l'isomérisation directe de la double liaison sans changer sa position sur la chaîne hydrocarbonée. Ce changement de *cis* vers *trans* va déclencher une rigidification de la membrane. Cette modification de la fluidité de la membrane est considérée comme un mécanisme de protection des cellules bactériennes contre les dommages induits par les facteurs de stress environnementaux.

Objectif de la thèse : Le/la doctorant/e participera à l'élucidation du mécanisme d'action de la *cis-trans* isomérase de *Pseudomonas aeruginosa*, une enzyme de type cytochrome c, en utilisant une approche pluridisciplinaire combinant chimie, biochimie, cristallographie et spectroscopies. Il/elle sera notamment impliqué/e dans la production de l'enzyme et dans sa caractérisation (mise en place du test enzymatique, études cinétiques, spectroscopies,...). La connaissance précise du mécanisme de cette enzyme permettra le développement de nouveaux inhibiteurs. Ces derniers pourraient être à l'origine de nouvelles stratégies antibactériennes en empêchant la rigidification des membranes par isomérisation *cis-trans* des acides gras insaturés et rendant ainsi cette bactérie vulnérable à certains xénobiotiques. Ce projet sera réalisé en collaboration avec l'équipe du Prof C. Chatgililoglu et du Dr C. Ferreri (ISOF-BioFreeRadicals, CNR, Bologne, Italie) pour les études mécanistiques dans des assemblages de type micelles et liposomes et avec l'équipe du Dr J.-L. Ferrer (groupe Synchrotron, Institut de Biologie Structurale, Grenoble) pour la résolution de la structure cristallographique de l'enzyme.

Profil du candidat :

Le/la candidat/e recherché/e devra posséder un master de recherche en chimie ou en biochimie et être particulièrement intéressé/e par la chimie du vivant. Comme il/elle évoluera dans un environnement international, de bonnes connaissances en anglais sont requises.

Financement : Bourse de 3 ans allouée par la Fondation pour la Recherche en Chimie et la Région Grand Est.

Pièces à fournir avant le 6 août 2018: CV, lettre de motivation, notes M1/M2 et classements, deux lettres de recommandations ou le nom de deux contacts.

Contact : Myriam Seemann, mseemann@unistra.fr

Web : <http://institut-chimie.unistra.fr/equipes-de-recherche/cbat-chimie-biologique-et-applications-therapeutiques/>