

**TITRE : Exploration de la voie de biosynthèse de la lysine et du *méso*-diaminopimélate (DAP-pathway) pour le développement de nouveaux antibiotiques.**

**Projet de chimie médicinale, domaine vie et santé.**

**PORTEUR DU PROJET :** Dr S. ALBRECHT (Maître de Conférences), Equipe Chimie Médicinale et Phytothérapeutique, Laboratoire d'Innovation Moléculaire & Applications, UMR 7042, UHA-Unistra-CNRS, Mulhouse.

**CONTACT :** Dr S. ALBRECHT, sebastien.albrecht@uha.fr

**COLLABORATION :** Dr M. CREUS (Department of Chemistry, University of Basel)

**CONTEXTE :**

Les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20<sup>e</sup> siècle. Cependant leur utilisation massive, répétée ou inappropriée a conduit à l'apparition de bactéries résistantes à ces médicaments. D'abord ponctuelles, ces résistances sont devenues préoccupantes au point que la résistance bactérienne aux antibiotiques est considérée par l'OMS comme l'une des plus graves menaces pesant actuellement sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. Le développement de ces phénomènes de résistance aux antibiotiques pèse considérablement sur nos systèmes sociétaux en entraînant une prolongation des hospitalisations, une augmentation des dépenses médicales et une hausse de la mortalité. En Europe, le Centre européen de contrôle des maladies et l'Autorité européenne de sécurité des aliments évalue à 25 000 le nombre de décès par an résultants de la résistance aux antibiotiques. Un rapport du gouvernement britannique (Revue de la résistance aux antimicrobiens), dirigé par Lord J. O'Neill, paru en mai 2016 évaluait à 500 000 le nombre de personnes décédées chaque année dans le monde à cause d'une infection liée à la résistance aux antibiotiques. Un bilan qui pourrait s'alourdir de quelque 10 millions de décès supplémentaires par an d'ici 2050, et coûter jusqu'à 100 000 milliards de dollars à l'économie mondiale... Le spectre d'un retour à une médecine sans antibiotiques efficaces plane. Il est donc urgent d'agir. L'une des solutions à la crise est de relancer la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques, de nouvelles cibles thérapeutiques, de nouvelles classes d'antibiotiques ayant des mécanismes d'action originaux.

**OBJECTIF DU PROJET :**

En collaboration avec l'équipe du Dr Marc Creus (University of Basel) nous nous intéressons à la voie de biosynthèse de la lysine et du *méso*-diaminopimélate (DAP-pathway). Cette voie métabolique produit deux acides aminés le *méso*-diaminopimélate et la lysine, tous deux constituants essentiels du peptidoglycane composant de la paroi bactérienne. La lysine entre également dans la biosynthèse des protéines. Cette voie métabolique, unique aux bactéries, est essentielle et vitale à leur survie. Par conséquent un inhibiteur interférant avec l'une ou plusieurs enzymes de cette voie de biosynthèse devrait être sélectivement toxique des bactéries, sans avoir d'effets secondaires sur l'hôte humain.

## PROJET CONTRAT DOCTORAL MESR 2018-2021

Nous nous intéressons plus particulièrement à l'enzyme succinyl-diaminopimélate désuccinylase DapE (EC 3.5.1.18), enzyme bimétallique, hydrolysant l'acide N-succinyl-L,L-diaminopimélique en acide L,L-diaminopimélique.

Différentes tâches seront réalisées en synergie par les différents collaborateurs :

- Production de l'enzyme dapE : clonage, production, purification et caractérisation de DapE de plusieurs bactéries d'intérêt.

- Criblage moléculaire : Une des limitations actuelles à la découverte d'inhibiteur de dapE est la disponibilité en substrat ainsi que la technique permettant de détecter l'inhibition de l'activité enzymatique. Nous nous intéresserons au développement d'essais de criblage moléculaire afin d'améliorer et faciliter l'identification de nouveaux inhibiteurs efficaces contre DapE. Plusieurs techniques seront explorées : 1) tests biochimiques (détection par spectrophotométrie : fluorescence, UV-Vis). 2) tests biophysiques (techniques calorimétriques). 3) Méthode spectroscopique (par RMN).

- Inhibiteurs de DapE : Plusieurs approches seront explorées afin de découvrir de nouveaux inhibiteurs de DapE : 1) Synthèse des molécules issues d'un criblage virtuel. 2) Synthèse d'analogues du substrat peptidique ou de l'intermédiaire tétraédrique de l'état de transition de l'acide N-succinyl-L,L-diaminopimélique. 3) Enrichissement de notre bibliothèque de fragments par synthèse de nouvelles molécules chélatantes de métaux. 4) Détermination de l'activité inhibitrice de ces différents composés sur DapE.

- Informations structurales : Déterminer les interactions ligands/protéines et exploiter ces données pour améliorer ou découvrir des nouveaux inhibiteurs de DapE.

- Activité antimicrobienne et toxicité : Les composés présentant un profil d'activités les plus intéressants seront sélectionnés pour déterminer leurs activités antimicrobiennes et évaluer la toxicité envers des cellules humaines.

### **MISSION DU DOCTORANT :**

- Développer des conditions de criblage efficaces.

- En charge des diverses activités de synthèse moléculaire : allant de la préparation du substrat de DapE, de la synthèse de sondes moléculaires à la conception d'inhibiteurs potentiels de DapE.

- S'intégrer dans ce projet multidisciplinaire et interagir avec nos différents partenaires.

### **QUALITES – COMPETENCES DU(DE LA) CANDIDATE :**

Nous recherchons un(e) étudiant(e) diplômé(e) d'un Master2 (spécialité chimie organique) motivé(e) par un projet en chimie médicinale. Le(la) candidat(e) devra s'impliquer activement dans la vie d'une équipe de recherche, être autonome, curieux et posséder de bonne capacité d'intégration. D'excellentes notions et un savoir-faire expérimental en synthèse organique sont primordiaux. Des notions en chimie analytique seront appréciées.