

Thèse financée 2022-2025

## Nouvelles enzymes du microbiome impliquées dans la biosynthèse de peptides antibiotiques

**Disciplines :** Biochimie, Enzymologie, Biologie structurale, Chimie, Microbiologie.

**Mots-clés :** métalloenzymes, peptides, antibiotiques, modifications post-traductionnelles, microbiome.

Notre laboratoire de recherche fait partie de l'Université Paris-Saclay et de l'Institut MICALIS (UMR Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech). Nos travaux de recherche sont centrés sur la biochimie bactérienne et, plus particulièrement, sur la caractérisation fonctionnelle et structurale de nouvelles métalloenzymes impliquées dans la biosynthèse d'antibiotiques et de molécules bioactives au sein du microbiote.

**Projet de thèse :** A l'interface biologie-chimie, le projet de thèse a pour objectif d'étudier de nouvelles métalloprotéines impliquées dans la biosynthèse de peptides bactériens bioactifs. En effet, les bactéries produisent de nombreux peptides à activité antibiotique qui représentent une alternative prometteuse aux antibiotiques conventionnels. Pour être actifs, ces peptides doivent subir des modifications post-traductionnelles impliquant notamment des métalloprotéines appelées "enzymes à SAM radical". Les travaux de notre équipe ont contribué à montrer que ces métalloenzymes utilisent souvent des mécanismes sans précédent pour catalyser des réactions non conventionnelles telles que des cyclisations, des épimerisations ou encore des réactions de méthylation : Fyfe *et al.* 2022 **Nature** ; Balty *et al.* 2019 & 2020 **JBC** ; Parent *et al.* 2018 **J Am Chem Soc** ; Benjdia *et al.* 2017 **Nature Chemistry** ; Benjdia *et al.* 2016 **Chem Comm** ; Parent *et al.* 2016 **J Am Chem Soc**. Néanmoins, nous n'avons encore qu'une compréhension partielle de la biosynthèse et du rôle de ces peptides, communément appelés « RiPPs » (Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides). En particulier, nous cherchons à mieux comprendre leur rôle au sein du microbiote humain. L'objectif principal de cette thèse consistera à caractériser au niveau mécanistique, fonctionnel et structurale une nouvelle enzyme à SAM radical impliquée dans la biosynthèse de peptide « RiPP » au sein du microbiote. Pour cela, nous combinerons des approches pluridisciplinaires incluant la biochimie (expression et purification de protéines recombinantes, tests enzymatiques, génération de mutants), des méthodes d'analyses physico-chimiques pour étudier les produits et intermédiaires réactionnels formés (HPLC, spectrométrie de masse) ainsi que la biologie structurale pour résoudre la structure de cette nouvelle enzyme. Ces approches devraient nous permettre d'obtenir une vision intégrée de la biosynthèse de nouveaux peptides « RiPPs » au sein du microbiome (Benjdia et Berteau, 2021 **Front Chem**).

**Profil du candidat :** Master 2 ou équivalent avec des compétences en chimie, biochimie ou biologie structurale. Nous recherchons une personne très motivée, intéressée par la recherche et avec un dossier académique de très bon niveau. Des connaissances en biochimie des protéines (expression, purification) ainsi que des méthodes d'analyses physico-chimiques (spectrométrie de masse, HPLC) seront un atout. De bonnes capacités d'intégration et de communication seront également très appréciées.

**Laboratoire d'accueil :** Equipe ChemSyBio, Unité Micalis INRAE - Université Paris Saclay.

**Financement :** La thèse sera entièrement financée par le laboratoire.

**Calendrier :** Candidatures à envoyer avant le 23 mai 2022. Début de thèse Septembre/Octobre 2022.

Pour postuler, merci d'envoyer votre dossier de candidature incluant un CV, une lettre de motivation, 2 lettres de recommandation et vos relevés de notes universitaires au Dr. Olivier Berteau, ([olivier.berteau@inrae.fr](mailto:olivier.berteau@inrae.fr)) et Dr. Alhosna Benjdia ([alhosna.benjdia@inrae.fr](mailto:alhosna.benjdia@inrae.fr)).