



Offre d'Emploi (Stage Postdoctoral de 15 mois)

Evaluation à l'Echelle Nanométrique des Interactions Toxines-Cellules par Spectroscopie à Force Atomique

Type. Bourse postdoctorale de 15 mois.

Début. Février-Mars 2023 (flexible).

Localisation. Université de Lorraine, Laboratoire Interdisciplinaire des Environnements Continentaux (LIEC), Groupe "Physico-chimie et Réactivité des Surfaces et Interfaces" (PhySI). Vandoeuvre-lès-Nancy (proximité directe de Nancy), FRANCE. Page web : <https://liec.univ-lorraine.fr/>

Contexte.

De nombreux systèmes de toxines et d'antitoxines cellulaires ont déjà été mis en évidence entre agents pathogènes et leurs hôtes, ces systèmes étant utilisés dans différentes stratégies de défense ou de virulence [1,2]. Ces toxines peuvent être produites par différents organismes (bactéries aux métazoaires), et elles présentent des actions hautement spécifiques sur un éventail étendu de voies cellulaires, déclenchant ainsi un large spectre d'effets tels que la neurotoxicité ou la nécrose [3-5]. Les pressions de sélection opérant dans les interactions hôtes-pathogènes ont généré un répertoire de toxines spécifiques présentant une sélectivité distincte selon les types de cellules cibles, fournissant ainsi des outils prometteurs en termes d'applications comme agents thérapeutiques en pharmacologie moléculaire [6-8]. Parmi les toxines les plus courantes dans tous les règnes de la vie, les toxines du type Pore-Forming-Toxins (PFT) constituent une grande classe d'armes biologiques utilisées par les procaryotes comme facteurs de virulence et par les eucaryotes dans les réponses immunitaires. Généralement, ces toxines sont sécrétées sous forme de protoxines solubles et subissent un changement de conformation pour former des pores oligomériques dans la membrane, suite à leurs interactions avec des récepteurs spécifiques situés à la surface de cette membrane des cellules cibles [1,9,10]. Dans certains cas, un clivage protéolytique est nécessaire pour former la toxine active [11]. De nombreuses études ont répertorié la vaste gamme de récepteurs reconnus par les PFT, laquelle inclut des lipides, des sucres ou des protéines membranaires [12-14].

1. Szczesny et al. 2011. *PLoS ONE* 6: e20349. 2. Moran et al. 2012. *Mol. Biol. Evol.* 3. Los et al. 2013. *Microbiol. Molecular Biol. Rev.*: 77: 173-207. 4. Lubkin et al. 2017. *Curr. Opin. Microbiol.* 35: 58-63. 5. Rudkin et al. 2017. *PLoS Pathogens* 13: e1006452. 6. Irena et al. 2012. *Curr. Pharmac. Biotechnol.* 13: 1446-73. 7. Zhang. 2015. *Zoological Research* 36: 183-222. 8. Akbari et al. 2017. *International Reviews of Immunology* 36: 207-19. 9. Knapp et al. 2010. *The Open Toxicology Journal* 3: 53-68. 10. Iacovache et al. 2008. *Biochim. Biophys. Acta - Biomemb.* 1778: 1611-23. 11. Howard and Buckley JT. 1985. In *Activation of the hole-forming toxin aerolysin by extracellular processing*, pp. 336-340. 12. Rossjohn et al. 1997. *EMBO J.* 16: 3426-34. 13. Abrami et al. *Trends Microbiol.* 8: 168-72. 14. Cirauqui et al. 2017. *Sci. Rep.* 7: 13932.

Description de l'offre d'emploi.

Plusieurs PFT liées à la toxine aérolysine ont été identifiées jusqu'à présent chez i) *Biomphalaria glabrata*, un escargot hôte intermédiaire vecteur de la maladie schistosomiase, et chez ii) son parasite *Schistosoma mansoni*. Parmi ces toxines identifiées, il a été démontré que la Biomphalysine 1 interagit



avec la surface du parasite, ce qui entraîne sa mort. L'objectif général de ce projet soutenu par un financement ANR (projet AeroSNAIL) et coordonné par le laboratoire IHPE de Perpignan (<http://ihpe.univ-perp.fr/>), est de caractériser la régulation, l'activité biologique et la structure de différentes toxines liées à l'aérolysine chez les espèces *Biomphalaria glabrata* et *Schistosoma mansoni*, et ce en combinant de nouvelles approches fonctionnelles, structurelles et nano-biophysiques.

Pour ce poste de post-doctorat, le candidat utilisera spécifiquement la microscopie à force atomique (AFM) en mode imagerie et en mode spectroscopie de force pour quantifier, à l'échelle moléculaire, les interactions spécifiques opérant entre des toxines sélectionnées produites par *Biomphalaria glabrata* et/ou *Schistosoma mansoni*, et leurs cibles les plus pertinentes, c'est-à-dire des surfaces synthétiques revêtues de récepteurs purifiés (lipides, polysaccharides, protéines), des bactéries ou encore les cellules du sang. Le candidat s'intéressera également aux changements de la morphologie et des propriétés nanomécaniques des cellules cibles après leur incubation en présence de toxines. Pour ce faire, il/elle aura recours à la microscopie à force atomique en mode nanoindentation cellulaire, éventuellement complétée par des mesures de microscopie confocale et d'holotomographie.

La/le candidat(e) sera localisé(e) au Laboratoire Interdisciplinaire des Environnements Continentaux (LIEC, <https://liec.univ-lorraine.fr/>) dans le groupe "Physico-chimie et Réactivité des Surfaces et Interfaces" qui possède une expertise reconnue en Spectroscopie à Force Atomique et en Physique des Biointerfaces. Le candidat devra interagir étroitement avec tous les partenaires du consortium AeroSNAIL, notamment le groupe de L. Maveyraud (Université Paul Sabatier, Toulouse) en charge de la production des toxines recombinantes et de leur cristallisation, et le groupe de B. Gourbal (IHPE, Université Perpignan) impliqué dans l'analyse des fonctions biologiques des toxines.

Les tâches de la/du candidat(e) retenu(e) seront les suivantes :

- Suivi des propriétés morphologiques et nanomécaniques des cellules cibles après leur incubation avec des toxines recombinantes dans des gammes de concentrations spécifiées par le partenaire de Perpignan.
- Visualisation par AFM des prépores et des pores formés par oligomérisation des monomères de toxines sur : des substrats solides, des bicouches lipidiques synthétiques, et les surfaces des cellules cibles.
- Mesure par spectroscopie de force, à l'échelle moléculaire, des événements d'adhésion spécifique en utilisant des pointes AFM fonctionnalisées avec des toxines recombinantes.
- Imagerie de la formation des prépores et des pores à la surface du parasite *Schistosoma* suite aux effets de toxines recombinantes ou endogènes provenant du plasma d'escargot *Biomphalaria glabrata*.

Sélection de publications provenant du consortium AeroSNAIL.

1. Pinaud *et al.* New insights into Biomphalysin gene family diversification in the vector snail *Biomphalaria glabrata*. *Front Immunol.* (2021) 12:635131.
2. Lassalle *et al.* Glabralysins, Potential new β -Pore-Forming Toxin family members from the Schistosomiasis vector snail *Biomphalaria glabrata*. *Genes* (2020) 11(1) :65.
3. Galinier *et al.* Biomphalysin, a new β pore-forming toxin involved in *Biomphalaria glabrata* immune defense against *Schistosoma mansoni*. *PLoS Pathog.* (2013) 9(3): e1003216.
4. Pagnout *et al.* Osmotic stress and vesiculation as key mechanisms controlling bacterial sensitivity and resistance to TiO₂ nanoparticles. *Communications Biology* (2021) 4:678.
5. Offroy *et al.* Fast automated processing of AFM PeakForce curves to evaluate spatially-resolved Young modulus and stiffness of turgescient cells. *RSC Advances* (2020) 10:19258-19275.



6. Beaussart *et al.* Probing the mechanism of the peroxiredoxin decamer interaction with its reductase sulfiredoxin from the single molecule to the solution scale. *Nanoscale Horizons* (2022) 7:515-525.

La/le candidat(e) doit faire preuve des compétences suivantes :

- Avoir une solide expérience en AFM (mesures d'imagerie et de spectroscopie de force appliquées à des échantillons biologiques en conditions liquides).
- Des connaissances en biochimie, microbiologie, culture cellulaire ; des compétences dans l'élaboration de bicouches supportées, même si elles ne sont pas strictement requises pour candidater, seraient une plus-value.
- Avoir le sens des résultats, être autonome et désireux de travailler dans une équipe dynamique.
- Être capable de gérer les délais.
- Avoir de bonnes capacités de communication (orale et écrite) en anglais (la connaissance du français n'est pas requise).

Formation/Expérience demandée :

Doctorat en biophysique ou en physique-chimie, ou dans des domaines scientifiques connexes, avec une solide expérience en biologie cellulaire et moléculaire.

Salaire. 2200 Euros (net)/mois. Modulable selon l'expérience du candidat.

Les candidats sont invités à soumettre une candidature écrite comprenant :

1. Une lettre qui répond à un ou plusieurs des critères de sélection énoncés dans la description du poste.
2. Un résumé (pas plus de 1000 mots environ) qui souligne vos points forts et les raisons pour lesquelles vous devriez être retenu(e) pour le poste proposé.
3. Votre CV.
4. Des lettres de recommandation d'au moins deux personnes référentes, en précisant leurs coordonnées (emails et numéros de téléphone) ainsi que leurs fonctions.

Responsables de la bourse post-doctorale/Superviseurs :

- Audrey Beaussart, Chercheur CNRS.
- Jérôme F.L. Duval, Directeur de recherche CNRS (<https://duvaljfl.webnode.fr/>).

Les dossiers complets doivent être envoyés à **Audrey Beaussart (audrey.beaussart@univ-lorraine.fr)** et **Jérôme F.L. Duval (jerome.duval@univ-lorraine.fr)** avant le **15 décembre 2022**. Une première série d'entretiens pour les candidats présélectionnés aura lieu courant janvier 2023.