

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 mars 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur GEORGES Rainier-Numa**

Titre de la thèse : « *Etude biochimique, bio-informatique et bio-électrochimique de transcétolases d'intérêt médical et criblage d'inhibiteurs potentiels* »



### Résumé

Les travaux de Duchesne et de Flemming ce sont concrétisés en 1928 par la découverte de la pénicilline qui révolutionna la médecine. Avec la diversification des antibiotiques pendant la seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, il est devenu possible d'éradiquer de l'Europe des pathologies infectieuses telles que le choléra et la tuberculose. Cependant l'antibiorésistance progressive des souches bactériennes, la raréfaction du pipeline de molécules efficaces et le réchauffement climatique viennent remettre en cause les politiques de santé actuelles. En 2050, les meilleures prévisions annoncent que près de 10 millions de personnes mourront du fait de l'antibiorésistance mais également de l'explosion des cas d'infections fongiques et parasitaires telles que la candidose et le paludisme.

Dans ce contexte, il est urgent d'identifier de nouvelles molécules efficaces contre ces agents infectieux en ciblant de nouvelles protéines impliquées dans des fonctions biologiques importantes pour la survie de ces pathogènes. Les transcétolases sont des enzymes ubiquitaires présentes dans la voie des pentoses phosphate, encore peu exploitée en médecine, et

impliquées dans la régénération du NADPH et de la synthèse de précurseurs aux acide nucléiques et des acides aminés aromatiques.

Ce projet scientifique caractérise de manière biochimique, bio-informatique et structurale onze transcétolases, dont huit sont nouvellement exprimées. Le mécanisme ping-pong naturel des transcétolases est altéré en un mécanisme aléatoire en présence de ferricyanure. Cet oxydant est désormais considérée comme un substrat non naturel de ces enzymes, capable d'interagir avec une couronne d'histidines présente à l'entrée de leur site actif. Cette couronne fortement conservée au cours de l'évolution des transcétolases est impliquée dans des fonctions majeures telles que : la stabilisation et l'activation du coenzyme. D'un point de vue structural, la transcétolase Humaine semble suffisamment éloignée des transcétolases d'organismes pathogènes pour envisager d'inhiber spécifiquement ces dernières. Ce dernier point est appuyé par le criblage électrochimique d'une chimiothèque à l'aide d'un nouvel appareil d'électrochimie multiplexé développé au sein d'une collaboration entre laboratoires lyonnais.