



Offre de Post-doctorat à l'interface chimie-biologie

Localisation : Département de Pharmacochimie Moléculaire (DPM), Université Grenoble Alpes / CNRS, Grenoble (<http://dpm.univ-grenoble-alpes.fr>)

Financement : Contrat de 24 mois, financé par l'ANR à travers le programme « EPIDERMIS : Exploring Probes & Inhibitors Designed to Engage *hsTYR*: a Route to Melanogenesis *In vivo* Suppression » (<https://anr.fr/Project-ANR-19-CE44-0002>)

Contexte : La tyrosinase humaine (*hsTYR*) représente une cible de choix pour des applications en dermocosmétique, en thérapeutique et en diagnostique. Cette enzyme catalyse en effet les étapes clés de la biosynthèse de la mélanine, le principal pigment de la peau, dont les dérèglements sont à l'origine d'hyperpigmentations et provoquent la résistance du mélanome aux thérapies anti-cancéreuses classiques. Néanmoins, très peu de composés sont aujourd'hui connues comme ligands de *hsTYR* : en effet, la complexité de sa maturation et la difficulté de son expression ont conduit les chercheurs à développer des molécules ciblant l'équivalent de *hsTYR* chez le champignon, *abTYR*, qui est facilement accessible dans le commerce. Or, les deux enzymes présentent une faible homologie, ce qui compromet la transposition des résultats obtenus sur *abTYR* pour des systèmes humains (les valeurs de K_i des inhibiteurs de référence varient fréquemment d'un facteur 100 à 1000 entre *hsTYR* et *abTYR*). Il apparaît donc urgent de développer des molécules capables de cibler *hsTYR*.

Missions : L'objectif du projet et du de la post-doctorant-e est double. Il s'agit d'abord de développer des molécules ayant une très haute affinité pour *hsTYR*, sur la base de résultats antérieurs obtenus au laboratoire et ayant mené à l'identification de l'un des meilleurs inhibiteurs de *hsTYR* connus à ce jour. Ces composés seront conçus dans un souci constant de solubilité dans l'eau et de pénétration cellulaire. Ensuite, la structure particulière des molécules développées, aux propriétés fluorogéniques et solvatochromiques, sera exploitée afin de réaliser des sondes capables de détecter *hsTYR* en milieu complexe sans marquage fluorescent externe. Le-la post-doctorant-e mènera ces travaux en autonomie, et caractérisera et évaluera lui-elle-même les molécules synthétisées par des tests de fluorescence et des criblages biologiques au laboratoire, sur enzymes isolées et systèmes cellulaires.

Profil : Le-la candidat-e devra être titulaire d'un doctorat en chimie médicinale, en synthèse organique ou en chimie-biologie. Une expérience en biologie ou spectroscopie de fluorescence sera appréciée. Les candidatures seront prises en compte jusqu'au 27 mai 2022.

Merci d'envoyer vos CV, lettre de motivation et lettres de recommandation à l'adresse suivante : Romain.Haudecoeur@univ-grenoble-alpes.fr.