

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Formulaire à compléter et déposer par les porteurs du projet de thèse HDR via l'adresse mail suivante :
ed658@univ-amu.fr OU/ET romane.haddadi@univ-amu.fr

MERCI DE METTRE EN SUJET DU MAIL : Concours ED 658 2026 porteur de projet
Ces dossiers seront publiés pour que les candidats postulent.

au plus tard le 3 mars 2026.

INTITULÉ DU PROJET

Activation du système Cpx par les β -lactamines et contrôle de la résistance chez les entérobactéries

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	MA SI	Prénom	Muriel
Téléphone portable	06 24 46 02 51	Courriel	muriel.masi@univ-amu.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	MCT, UMR_S 1261
---------------------------------------	-----------------

Nom de l'UR :	Membranes et Cibles Thérapeutiques
---------------	------------------------------------

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	BOLLA	Prénom	Jean-Michel
-----	-------	--------	-------------

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM		Prénom	
Téléphone portable		Courriel	

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	
---------------------------------------	--

Nom de l'UR :	
---------------	--

Directrice ou directeur de l'UR

Nom		Prénom	
-----	--	--------	--

SPECIALITE : (Rayer les mentions inutiles)

Bio-informatique et Génomique / Biochimie Structurale / Biologie du Cancer / Biologie du Développement /
Biologie Végétale / Biotechnologie / Immunologie / Microbiologie et interactions hôte-pathogènes /
Neurosciences

SOUS JURY POUR LE CONCOURS : (Rayer les mentions inutiles)

JURY 1 : BIOLOGIE CELLULAIRE
JURY 2 : MICROBIOLOGIE – GENOMIQUE
JURY 3 : NEURSCIENCE

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

MERCI DE REMPLIR TOUTES LES INFORMATIONS EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS

Description de la problématique de recherche

Résumé

Chez les entérobactéries, les antibiotiques de la famille des β -lactamines perturbent la biosynthèse du peptidoglycane, entraînant un stress de la paroi bactérienne et l'activation de réponses adaptatives favorisant la survie. Le système à deux composants CpxA/CpxR est un régulateur majeur de l'homéostasie de l'enveloppe, mais les mécanismes moléculaires reliant les perturbations de la paroi induites par les β -lactamines à l'activation de ce système restent mal compris. Des travaux préliminaires ont montré que l'activation de Cpx est nécessaire à une dérépression maximale de la β -lactamase chromosomique AmpC en présence de β -lactamines, suggérant un rôle central de ce système dans le contrôle de la résistance. La problématique de ce projet est de comprendre comment les altérations du peptidoglycane sont détectées et transduites par Cpx, et d'évaluer si ce système peut être ciblé afin de limiter l'adaptation bactérienne aux β -lactamines.

Résultats attendus et retombées

Ce projet devrait permettre d'identifier les signaux moléculaires reliant les perturbations du peptidoglycane à l'activation du système Cpx, de mieux comprendre le rôle de ce système dans l'adaptation aux β -lactamines et d'évaluer son potentiel comme cible adjuvante aux antibiotiques. Les résultats attendus devraient conduire à des publications dans des revues internationales et ouvrir la voie à des développements ultérieurs en chimie médicinale.

Project description

Abstract

In Enterobacteriaceae, β -lactam antibiotics disrupt peptidoglycan biosynthesis, leading to cell wall stress and activation of adaptive responses that promote bacterial survival. The CpxA/CpxR two-component system is a major regulator of envelope homeostasis, yet the molecular mechanisms linking β -lactam-induced cell wall perturbations to Cpx activation remain poorly understood. Preliminary work has shown that Cpx activation is required for maximal derepression of the chromosomal β -lactamase AmpC in the presence of β -lactams, suggesting a central role for this system in controlling antibiotic resistance. The main challenge addressed in this project is to understand how peptidoglycan alterations are sensed and transduced into Cpx signaling, and to evaluate whether this system can be targeted to limit bacterial adaptation to β -lactam antibiotics.

Expected outcomes and impact

This project is expected to provide new insights into how Gram-negative bacteria sense and respond to cell wall perturbations induced by β -lactam antibiotics. By identifying the peptidoglycan-derived signals that activate the Cpx system and elucidating the role of this system in controlling β -lactam resistance, the project will advance our understanding of bacterial adaptive responses to antibiotic stress.

Beyond fundamental knowledge, this work is expected to open new avenues for the development of antibiotic adjuvant strategies. By establishing the Cpx system as a potential pharmacological target and developing assays to identify Cpx inhibitors, the project may contribute to the design of innovative approaches aimed at restoring or enhancing the efficacy of β -lactam antibiotics against resistant Enterobacteriaceae.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Mots clés

Système Cpx ; β -lactamines ; résistance aux antibiotiques ; peptidoglycane ; muropeptides ; entérobactéries ; systèmes à deux composants ; homéostasie de l'enveloppe

Keywords

Cpx system; β -lactam antibiotics; antibiotic resistance; peptidoglycan; muropeptides; Enterobacteriaceae; two-component systems; envelope homeostasis

Thématique / Domaine / Contexte

Thématique : Résistance aux antibiotiques et adaptation bactérienne

Domaine : Microbiologie bactérienne, biologie des systèmes de signalisation, antibiotiques

Contexte : Face à l'augmentation de la résistance aux β -lactamines chez les bactéries à Gram négatif, il est essentiel d'identifier les mécanismes adaptatifs permettant aux bactéries de survivre à la pression antibiotique. Le système Cpx apparaît comme un nœud régulateur reliant stress de la paroi, homéostasie de l'enveloppe et résistance, et représente une cible potentielle pour des stratégies adjuvantes aux antibiotiques existants.

Theme / Field / Context

Theme: Antibiotic resistance and bacterial adaptation

Field: Bacterial microbiology, signal transduction, antibiotic biology

Context: The increasing prevalence of β -lactam resistance in Gram-negative bacteria highlights the need to identify adaptive pathways that promote survival under antibiotic pressure. The Cpx system emerges as a key regulatory node linking cell wall stress, envelope homeostasis and resistance, and represents a promising target for antibiotic adjuvant strategies.

Objectifs

L'objectif général du projet est de décrypter les mécanismes reliant les perturbations de la paroi bactérienne induites par les β -lactamines à l'activation du système Cpx, et d'évaluer le rôle de cette activation dans le contrôle de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries. Plus spécifiquement, le projet vise à identifier les signaux moléculaires responsables de l'activation de Cpx, notamment les muropeptides dérivés du peptidoglycane, à analyser les conséquences fonctionnelles de cette activation sur l'expression d'AmpC, et à explorer la possibilité de cibler pharmacologiquement le système Cpx.

Goals

The overall goal of this project is to elucidate the mechanisms linking β -lactam-induced cell wall perturbations to activation of the Cpx system and to determine the role of this activation in controlling antibiotic resistance in Enterobacteriaceae. Specifically, the project aims to identify the molecular signals responsible for Cpx activation, with a particular focus on peptidoglycan-derived muropeptides, to assess the functional consequences of Cpx activation on AmpC expression, and to explore the feasibility of pharmacologically targeting the Cpx system.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Méthodes

Le projet repose sur une approche intégrée combinant génétique bactérienne, analyses biochimiques et approches de criblage. Des mutants isogéniques affectés dans le remodelage du peptidoglycane et la signalisation Cpx seront utilisés dans un contexte génétique empêchant le recyclage des fragments de paroi. L'activation du système Cpx sera suivie par des fusions transcriptionnelles fluorescentes et par l'analyse directe de la phosphorylation du régulateur CpxR. Les muropeptides solubles produits en réponse aux β -lactamines seront extraits et caractérisés par spectrométrie de masse, puis testés pour leur capacité à activer le système Cpx. Enfin, un criblage phénotypique sera mis en place afin d'identifier des inhibiteurs du système Cpx et d'évaluer leur impact sur la résistance aux β -lactamines.

Methods

This project will rely on an integrated approach combining bacterial genetics, biochemical analyses, and screening strategies. Isogenic mutants affecting peptidoglycan remodeling and Cpx signaling will be analyzed in a genetic background preventing cytoplasmic recycling of cell wall fragments. Cpx activation will be monitored using fluorescent transcriptional reporters and by direct analysis of CpxR phosphorylation. Soluble muropeptides produced in response to β -lactam exposure will be extracted and structurally characterized by mass spectrometry, then functionally tested for their ability to activate the Cpx system. Finally, a phenotypic screening approach will be developed to identify inhibitors of the Cpx system and to evaluate their impact on β -lactam resistance.

Références bibliographiques

1. Masi M, Pinet E, Pagès JM. (2020). *Complex response of the CpxAR two-component system to β -lactams on antibiotic resistance and envelope homeostasis in Enterobacteriaceae.* **Antimicrob. Agents and Chemother.**, 64(6): e00291-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00291-20>.
2. Raivio TL, Silhavy TJ. (2001). *Periplasmic stress and E. coli envelope stress responses.* **Mol. Microbiol.**, 40(2): 271–276. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02393.x>.
3. Vogt SL, Raivio TL (2012). *Just scratching the surface: An expanding view of the Cpx envelope stress response.* **FEMS Microbiology Letters**, 326(1): 2–11. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2011.02406.x>.
4. Raivio TL. (2013). *Everything old is new again: An update on the Cpx envelope stress response.* **J. Bacteriol.**, 195(7): 1354–1363. <https://doi.org/10.1128/JB.02020-12>.
5. Cho H, Uehara T, Bernhardt TG. (2014). *Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery.* **Cell**. 159(6):1300-11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.017>.
6. Rousseau A, Michaud J, Pradeau S, Armand S, Cottaz S, Richard E, Fort S. (2023). *Hijacking the Peptidoglycan Recycling Pathway of Escherichia coli to Produce Muropeptides.* **Chemistry**. 29(6):e202202991. <https://doi.org/10.1002/chem.202202991>.
7. Carabajal MA, Asquith CRM, Laitinen T, Tizzard GJ, Yim L, Rial A, Chabalgoity JA, Zuercher WJ, García Vescovi E. (2019). *Quinazoline-Based Antivirulence Compounds Selectively Target Salmonella PhoP/PhoQ Signal Transduction System.* **Antimicrob Agents Chemother**. 64(1):e01744-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01744-19>.
8. Zschiedrich CP, Keidel V, Szurmant H. (2016). *Molecular mechanisms of two-component signal transduction.* **J. Mol. Biol.**, 428(19): 3752-3775. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.08.003>.
9. Bisht R, Charlesworth PD, Sperandeo P, Polissi A. (2024). *Breaking Barriers: Exploiting Envelope Biogenesis and Stress Responses to Develop Novel Antimicrobial Strategies in Gram-Negative Bacteria.* **Pathogens**, 13(10):889. <https://doi.org/10.3390/pathogens13100889>.
10. Dik DA, Fisher JF, Mobashery S. (2018). *Cell-Wall Recycling of the Gram-Negative Bacteria and the Nexus to Antibiotic Resistance.* **Chem Rev**. 118(12):5952-5984. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00277>.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

Le laboratoire d'accueil dispose de l'ensemble des compétences scientifiques, du savoir-faire technique et des infrastructures nécessaires à la réalisation du projet de thèse. Il possède une expertise reconnue en microbiologie bactérienne, en résistance aux antibiotiques et en analyse des systèmes de signalisation, ainsi que l'ensemble des équipements requis pour la génétique bactérienne, les analyses biochimiques et les approches de criblage phénotypique envisagées. Les plateformes techniques nécessaires aux analyses spécifiques, notamment pour la caractérisation structurale des mucopeptides par spectrométrie de masse, sont accessibles via des collaborations établies. Le laboratoire est en mesure d'assurer l'ensemble des achats de consommables et de réactifs indispensables au bon déroulement du projet. Le financement sollicité auprès de l'École Doctorale concerne exclusivement le salaire du doctorant pour la durée de la thèse. Aucun autre financement spécifique n'est requis pour la réalisation du projet.

Scientific, material, and financial conditions of the research project

The host laboratory has all the scientific expertise, technical know-how, and infrastructure required to successfully carry out this PhD project. It has recognized experience in bacterial microbiology, antibiotic resistance, and signal transduction, as well as access to the equipment necessary for bacterial genetics, biochemical analyses, and the phenotypic screening approaches proposed in this project. The technical platforms required for specific analyses, in particular the structural characterization of mucopeptides by mass spectrometry, are available through established collaborations. The laboratory is able to cover all costs related to consumables and reagents necessary for the completion of the project. Funding requested from the Doctoral School concerns only the PhD student's salary for the duration of the thesis. No additional financial support is required to conduct the research project.

Profil et compétences recherchées

Le ou la candidat(e) devra être titulaire d'un Master 2 ou d'un diplôme équivalent en microbiologie. Une solide formation en microbiologie bactérienne est attendue, avec un intérêt marqué pour les mécanismes de résistance aux antibiotiques et la physiologie bactérienne.

Des compétences pratiques en génétique bactérienne, en cultures microbiennes et en analyses biochimiques de base seront appréciées. Une expérience préalable avec des systèmes de régulation bactérienne, des approches de type rapporteurs transcriptionnels ou des analyses enzymatiques constituera un atout, sans être indispensable.

Le ou la candidat(e) devra faire preuve d'autonomie, de rigueur scientifique et d'un bon esprit d'analyse. Une capacité à travailler de manière indépendante tout en s'intégrant dans un environnement collaboratif est essentielle. Une bonne maîtrise de l'anglais scientifique, à l'écrit comme à l'oral, est requise pour la lecture de la littérature, la communication des résultats et la valorisation scientifique du travail de thèse.

Profile and skills required

The candidate should hold a Master's degree (or equivalent) in microbiology. A strong background in bacterial microbiology is expected, with a clear interest in antibiotic resistance mechanisms and bacterial physiology.

Practical skills in bacterial genetics, microbial culture, and basic biochemical analyses will be appreciated. Previous experience with bacterial regulatory systems, transcriptional reporter assays, or enzymatic activity measurements will be considered an asset, but is not mandatory.

The candidate should demonstrate scientific rigor, autonomy, and strong analytical skills. The ability to work independently while integrating effectively into a collaborative research environment is essential. A good command of scientific English, both written and spoken, is required for literature review, data presentation, and dissemination of research results.