

## PROPOSITION SUJETS DE THESES

### CONTRATS DOCTORAUX 2021-2024

**Appel ciblé** (merci de cocher la case correspondante):

- Contrat doctoral établissement ED 536
  - Contrat doctoral EUR Implantéus
  - Contrat doctoral EUR Implantéus – co financement INRAe
- 

**Directeur de thèse** : Grégory Durand

**Co-encadrant** : Pierre Guillet

**Titre en français** : Nouveaux outils chimiques pour l'extraction et la stabilisation de protéines membranaires d'intérêt thérapeutique

**Titre en anglais** : Novel chemical tools for the extraction and the stabilization of membrane proteins of therapeutic relevance

**Mots-clés** : Synthèse organique, polymères, micelles, amphiphiles, détergents, protéines membranaires, médicaments

**Domaine / Thématique** : Chimie Organique et Colloïdale, Chimie des Polymères

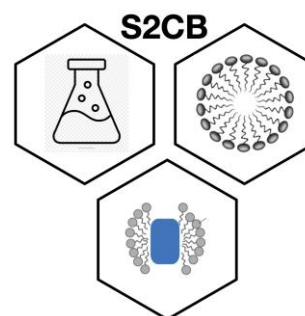
**Co-tutelle** : NON

**Opportunités de mobilité à l'international du doctorant dans le cadre de sa thèse** : OUI

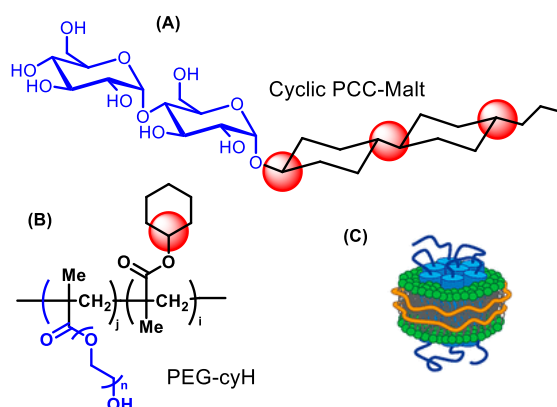
**Opportunités d'enseigner au sein du département de chimie (Monitorat)** : OUI

**Profil du candidat** : De formation ingénieur ou Master, le(a) candidat(e) devra posséder une bonne expérience (théorie et pratique) en synthèse organique et/ou en synthèse de polymères, avec une motivation à aborder des disciplines complémentaires comme la physico-chimie colloïdale et la biochimie des protéines. Le(a) candidat(e) devra être capable de communiquer aisément avec les partenaires du projet de thèse (français, étrangers et industriels).

**Présentation détaillée du sujet** : Les protéines membranaires représentent la majorité des cibles thérapeutiques actuelles [1]. Afin de les manipuler *in vitro*, des détergents sont généralement utilisés pour les extraire de la membrane et les maintenir solubles. Cependant, de nombreuses protéines se dénaturent une fois extraites et perdent alors leurs structures et leurs fonctions natives [2].



L'objectif de cette thèse est d'explorer de nouvelles approches dans la conception d'outils chimiques pour l'extraction et la stabilisation de protéines membranaires et de mieux comprendre les interactions détergents/lipides/protéine qui déterminent l'extraction et la stabilisation. Dans cette thèse nous aborderons deux stratégies complémentaires qui reposent sur : (1) la synthèse de détergents chimiques dont la chaîne alkyle est remplacée par un/ou des motifs cycliques [3] (Figure 1A) et (2) la synthèse de nouveaux polymères amphiphiles [4] (Figure 1B) capables d'induire la formation de nanodisques lipidiques [5] pour l'étude de ces protéines membranaires (Figure 1C).



**Figure 1.** (A) Structure chimique du PCC-Malt ; (B) Structure du co-polymère PEG-CyH ; (C) représentation schématique d'un nanodisque lipidique contenant une protéine membranaire.

Les propriétés d'auto-assemblage de ces molécules et polymères seront ensuite étudiées par diverses méthodes biophysiques afin de caractériser les assemblages formés [5]. La validation biochimique sera conduite dans des laboratoires partenaires sur plusieurs types de protéines d'intérêt fondamental et pharmaceutique et permettra d'évaluer (1) le potentiel solubilisant (désorganisation de la membrane et extraction des protéines), et (2) le potentiel stabilisant (maintien des protéines solubles et stables).

### Références bibliographiques :

- [1] Bunnage, M. E. (2011) Getting pharmaceutical R&D back on target, **Nat. Chem. Biol.** 7, 335-339.
- [2] Durand, G. et al. (2014) New Amphiphiles to Handle Membrane Proteins: "Ménage à Trois" Between Chemistry, Physical Chemistry, and Biochemistry, In *Membrane Proteins Production for Structural Analysis* (Mus-Veteau, I., Ed.), pp 205-251, Springer New York.
- [3] Hovers, J. et al. (2011) A class of mild surfactants that keep integral membrane proteins water-soluble for functional studies and crystallization, **Mol. Membr. Biol.** 28, 171-181.
- [4] Danielczak, B. et al. (2022) A bioinspired glycopolymer for capturing membrane proteins in native-like lipid-bilayer nanodiscs, **Nanoscale**, *in press*,
- [5] Mahler, F. et al. (2021) Self-Assembly of Protein-Containing Lipid-Bilayer Nanodiscs from Small-Molecule Amphiphiles, **Small** 7, 2103603
- [6] Guillet, P. et al. (2019) Hydrogenated Diglucose Detergents for Membrane-Protein Extraction and Stabilization, **Langmuir** 35, 4287-4295.

### Candidatures :

Pour déposer votre candidature merci de joindre en un seul fichier pdf :

**\*Lettre de motivation (1 à 2 pages)**

**\*CV mentionnant le parcours universitaire et les expériences de laboratoire**

**\*Notes de Master 1 et 2 (éventuellement celles de Licence)**

**\*Contact de deux références pédagogiques et deux références scientifiques**

Trois candidatures seront sélectionnées par l'équipe encadrante après entretien et étude du dossier de candidature.

Les candidatures sélectionnées seront déposées auprès de l'école doctorale impérativement avant le 11 mai.

Les auditions des trois candidat(e)s auront lieu début juin devant le comité de l'école doctorale.

### Adresse et contact de l'Équipe de Recherche et d'Innovation Thématiques :

Unité Propre de Recherche et d'Innovation  
ERIT Synthèse et Systèmes Colloïdaux Bioorganiques (S2CB)  
Avignon Université  
UFR-ip Sciences, Technologies, Santé  
Campus Jean-Henri Fabre  
301 rue Baruch de Spinoza  
BP 21239  
84916 AVIGNON cedex 9



Grégory Durand : [gregory.durand@univ-avignon.fr](mailto:gregory.durand@univ-avignon.fr)

Pierre Guillet : [pierre.guillet@univ-avignon.fr](mailto:pierre.guillet@univ-avignon.fr)

### Description de l'Équipe :

L'équipe S2CB créée depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022 est intégrée à l'Unité Propre de Recherche et d'Innovation de l'Université d'Avignon. Elle partage avec une autre équipe 250 m<sup>2</sup> de laboratoires et bureaux dans les nouveaux bâtiments du campus d'Agroparc ce qui lui offre un environnement scientifique de très grande qualité. Les membres de l'ERIT S2CB possèdent une expertise reconnue dans la synthèse de molécules amphiphiles complexes dont les applications sont principalement l'étude de protéines membranaires (PMs). L'équipe S2CB mène ses projets de recherche au travers de collaborations avec des partenaires publics et privés dans ces domaines d'applications. Forts d'une expertise en synthèse organique et en synthèse de polymère, les membres de l'équipe S2CB développent depuis une quinzaine d'années plusieurs axes de recherche visant à concevoir des molécules pouvant se substituer à l'utilisation de détergents classiques pour l'étude de cibles thérapeutiques principalement des protéines membranaires. Ils se sont également intéressés à l'analyse physico-chimique des assemblages formés par ces molécules amphiphiles dans l'eau afin d'aborder une approche rationnelle dans le développement de nouvelles structures. Les champs disciplinaires couvrent donc 3 sections CNU : 31 (Chimie physique et analytique), 32 (Chimie organique et industrielle) et 33 (Chimie des polymères et Matériaux).