



Centre de Biophysique Moléculaire – UPR CNRS 4301  
Groupe « Chimie Bioorthogonale et Protéines de Synthèse »  
Rue Charles Sadron 45071 Orléans cedex 2, France

<http://cbm.cnrs-orleans.fr/en/home/>



*Offre de financement d'allocation doctorale Oct. 2020 - Sept. 2023*

## **Développements méthodologiques pour la synthèse chimique de protéines: application à l'étude de la neurofibromine**

Type de financement : Allocation établissement (Université d'Orléans). Financement acquis.

Mots clefs :

Ligation chimique; Peptides; Protéines; Modifications post-traductionnelles; Chémobiologie; Neurofibromatose

Description du projet de thèse :

La neurofibromatose de type 1 est une des maladies génétiques les plus fréquentes. Elle affecte principalement le système nerveux et se manifeste par une variété de symptômes cliniques dont les plus fréquents sont le développement de tumeurs au niveau de la gaine des nerfs et des problèmes cognitifs. La mutation du gène NF1 est la cause de la maladie. Ce gène code pour une très longue protéine de 2818 acides aminés (aa), la neurofibromine (Nf1), une « GTPase-activating protein » constituée de six domaines structuraux distincts.

L'activité de Nf1 est régulée par de nombreuses modifications post-traductionnelles (PTM) telles que la phosphorylation, la glycosylation ou l'ubiquitinylation. L'équipe d'Hélène Benedetti du CBM a récemment mis en évidence que des PTM sur les domaines Sec (143 aa) et PH (114 aa), semblent jouer un rôle majeur dans la pathologie. L'objectif de cette thèse consistera à réaliser la synthèse chimique de protéines dérivées de ces domaines Sec et PH. Outre un volet de développement de méthodologie de synthèse, un accent particulier sera mis sur la conception d'outils moléculaires sur mesure pour permettre l'étude de l'influence des PTM sur l'activité de Nf1, selon une démarche de chémobiologie. Il est entre autre envisagé d'introduire des mimes non-hydrolysables de PTM et des groupements photopontants afin d'identifier les protéines interagissant spécifiquement avec la protéine Nf1 modifiée par une PTM donnée.

Laboratoire d'accueil :

Le Centre de Biophysique Moléculaire est une unité propre du CNRS située sur le campus CNRS d'Orléans. À l'interface physique-chimie-biologie, les chercheurs du CBM concourent à la compréhension de la structure, de la dynamique et des interactions des macromolécules biologiques pour explorer les mécanismes moléculaires du vivant et les dysfonctionnements

conduisant au développement de certaines maladies. Le groupe « Chimie Biorthogonale et Protéines de Synthèse » dirigé par Vincent Aucagne a une forte expertise dans la synthèse de protéines et d'architectures peptidiques complexes par ligation chimique, alliant le développement de méthodologies en synthèse organique et en chimie des peptides. L'objectif principal du groupe est de mettre en place une boîte à outils robuste permettant de simplifier la production chimique de protéines et d'introduire des modifications « à la carte » pour l'exploration de phénomènes biologiques complexes et des applications thérapeutiques.

Profil recherché : Le candidat devra posséder de solides connaissances en synthèse organique et avoir un intérêt tout particulier pour le travail à l'interface chimie / biologie.

Date limite de candidature : 6 avril 2020

Pièces à fournir : CV, lettre de motivation et notes M2 et/ou classement à l'issue des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> années d'école d'ingénieurs. Deux lettres de recommandation, ou contacts susceptibles d'en fournir.

Contact :

Dr Vincent Aucagne  
Directeur de Recherches CNRS  
02 38 25 55 77  
[aucagne@cnrs-orleans.fr](mailto:aucagne@cnrs-orleans.fr)

Sélection de publications du groupe liées au sujet de thèse :

N. Guyot, H. Meudal, S. Trapp, S. Iochmann, A. Silvestre, G. Jousset, V. Labas, P. Reverdiau, K. Loth, V. Hervé, V. Aucagne, A. F. Delmas, S. Rehault-Godbert, C. Landon **Structure, function and evolution of Gga-AvBD11, the archetype of a new structural avian-double- $\beta$ -defensin family**, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2020**, in press.

D. Montoir, M. Amoura, Z. El Abidine Ababsa, T. M. Vishwanatha, E. Yen-Pon, V. Robert, V. Piller, M. Beltramo, M. Alami, V. Aucagne, S. Messaoudi **Synthesis of Aryl-Thioglycopeptides Through Chemoselective Pd-Mediated Conjugation**, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 8753–8759.

M. T. Jacobsen, X. Ye, M. E. Petersen, M. Galibert, G. S. Lorimer, V. Aucagne, M. S. Kay **A helping hand to overcome solubility challenges in chemical protein synthesis**. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 11775–11782.

V. P. Terrier, H. Adihou, M. Arnould, A. F. Delmas, V. Aucagne **A straightforward method for automated Fmoc-based synthesis of bio-inspired peptide crypto-thioesters**. *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 339–345.

M. Galibert, V. Piller, F. Piller, V. Aucagne, A. F. Delmas **Combining triazole ligation and enzymatic glycosylation on solid phase simplifies the synthesis of very long glycoprotein analogues**. *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 3617–3623.

L. Raibaut, H. Adihou, R. Desmet, A. F. Delmas, V. Aucagne, O. Melnyk. **Highly efficient solid phase synthesis of large polypeptides by iterative ligations of bis(2-sulfanylethyl)amido (SEA) peptide segments**. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4061-4066.

V. Aucagne, I. E. Valverde, P. Marceau, N. Dendane, M. Galibert, A. F. Delmas. **Towards the simplification of protein synthesis: iterative solid-supported ligations with concomitant purifications**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11320-11324.

I. Valverde, F. Lecaillon, G. Lalmanach, V. Aucagne, A. F. Delmas. **Synthesis of a biologically active triazole-containing analogue of cystatin A through successive peptidomimetic alkyne–azide ligations**. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 718-722.