

Ecole Doctorale Carnot-Pasteur

Proposition de sujet de thèse

Intitulé français du sujet de thèse proposé :

Ligands photoactivables pour l'identification des protéines de liaison à l'ADN en cellules humaines

Intitulé en anglais :

Photoactivatable biomimetic ligands for DNA-binding protein profiling in human cells

Unité de recherche :

ICMUB CNRS UMR6302

Nom, prénom et courriel du directeur (et co-directeur) de thèse :

David Monchaud, david.monchaud@cnr.fr

Domaine scientifique principal de la thèse :

Chimie

Domaine scientifique secondaire de la thèse :

Biologie (chémobiologie)

Description du projet scientifique :

L'identification des partenaires protéiques de l'ADN est une étape cruciale dans la compréhension des mécanismes de régulations génétiques sous-jacents au fonctionnement d'une cellule humaine. Notre équipe développe depuis plusieurs années une série de ligands biomimétiques de l'ADN nommés TASQs, dont l'utilisation a permis de visualiser (par imagerie cellulaire) et d'identifier (par séquençage) un grand nombre d'effecteurs ADN impliqués dans les réseaux de régulation susmentionnés.

Nous devons désormais aller plus loin et identifier les protéines qui sont associées à ces effecteurs ADN, car ce sont ces protéines de liaison qui assurent la transmission d'information entre l'ADN et la cellule, et donc la fonction même du couple ADN/protéine. Pour cela, nous synthétiserons dans le cadre de ce projet une série de ligands photoactivables, à même de capturer covalamment les protéines liées à l'ADN cible pour que l'adduit puisse être par la suite purifié et étudié par des techniques de biologie moléculaire classique.

Ce projet se situe donc résolument à l'interface entre la chimie et la biologie cellulaire puisqu'il comportera un volet synthèse organique (pour l'obtention du ligand) et un volet évaluations *in vitro* (tests d'affinité ligand/cible), ainsi qu'une évolution vers la protéomique (pour l'identification des protéines de liaison). Toutes ces expériences seront réalisées par la/le candidat/e dans les différents laboratoires (chimie, biophysique et culture cellulaire) de notre unité.

Connaissances et compétences requises :

De solides compétences en chimie organique (synthèse organique et analyse) ainsi qu'un goût très marqué pour la recherche à l'interface de plusieurs disciplines, de la chimie aux évaluations des interactions molécules/cibles par des méthodes *in vitro* (e.g., expériences de fluorescence, test d'affinité en microplaque 96 puits, etc.), biochimiques (e.g., gel d'électrophorèse) et biologiques (i.e., culture cellulaire).