

# **Ecole Doctorale Carnot-Pasteur**

## **Proposition de sujet de thèse**

### **Intitulé français du sujet de thèse proposé :**

Synthèse et études d'hélicases moléculaires pour contrer l'instabilité génomique liée à l'âge

### **Intitulé en anglais du sujet de these proposé :**

Synthesis and study of molecular helicases to fight against age-related genomic instability

### **Unité de recherche :**

ICMUB CNRS UMR6302

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

David Monchaud, david.monchaud@ube.fr

### **Domaine scientifique principal de la thèse :**

Chimie

### **Domaine scientifique secondaire de la thèse :**

Biologie (chémobiochimie)

### **Description du projet scientifique :**

Le vieillissement d'un organisme, c'est-à-dire notre vieillissement, se caractérise par une augmentation de l'instabilité génomique au sein des cellules de notre système nerveux central. Les causes de cette augmentation ne sont pas connues avec exactitude. Notre hypothèse de travail repose sur le fait que cette instabilité provient de la perte de contrôle de la structure chromatinienne avec l'âge, ce qui offre à l'ADN génomique la possibilité d'adopter des structures alternatives telle que les G-quadruplexes d'ADN (ou G4s) par exemple. Notre approche tend donc à développer puis utiliser des molécules capables de déstabiliser les G4s, afin de contrer cette instabilité. Pour ce faire, nous avons développé un prototype, une molécule nommée PhpC, dont la capacité à déstabiliser les G4s a été démontrée *in vitro* et en cellules humaines. Les résultats que nous avons obtenus sont très prometteurs mais constituent surtout une base solide pour de nouvelles investigations visant à améliorer les propriétés de déstabilisation des G4s. Dans le cadre de ce projet de thèse, nous proposons de développer puis étudier de nouveaux dérivés du PhpC. Ces molécules seront tout d'abord synthétisées puis leurs propriétés seront validées *in vitro* (e.g., tests G4-unfold, FRET-unfold d'arrêt de polymérase, etc.), et en cellules humaines (e.g., tests de toxicité, d'imagerie dite '*in situ click*', etc.), toutes ces techniques étant disponibles au laboratoire.

### **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).