

Proposition de projet doctoral ANR CarboCHIPS

Conception de biopuces pour l'étude des séquences saccharidiques au sein d'assemblages supramoléculaires par spectrométrie de masse

Mots clés : Spectrométrie de masse, Glycosaminoglycanes, Biopuces, Mobilité ionique, Interactions protéine-sucre, Extraits cellulaires.

Laboratoire : Laboratoire Analyse et Modélisation pour la Biologie et l'Environnement (LAMBE), CNRS UMR 8587. Université d'Evry-Paris Saclay

Bât. Maupertuis, 1er étage, Bd François Mitterrand 91025 EVRY CEDEX

<http://www.lambe.univ-evry.fr>

X: @LAMBE_UMR8587

Contexte scientifique et objectifs

Cette proposition de thèse s'inscrit dans le cadre du projet ANR CarboCHIPS, qui vise à concevoir un couplage direct impliquant des biopuces à base d'oligo-/polysaccharides ou de peptides/protéines avec des approches basées sur la spectrométrie de masse (MS). Les glycosaminoglycanes (GAGs) sont des polysaccharides anioniques distribués de manière ubiquitaire dans les organismes vivants. Du fait de leur grande variété de structure, les GAGs possèdent la capacité de se lier à de nombreuses protéines (cytokines, facteurs de croissance, protéines de la coagulation, anticorps, etc.), modulant leurs activités. Un certain nombre de données montrent que l'enchaînement disaccharidique, ainsi que le schéma de sulfatation des GAGs gouverneraient la spécificité de liaison aux protéines, alimentant ainsi la question de l'existence de séquences spécifiques des GAGs qui gouverneraient leurs interactions et leurs actions biologiques. L'établissement de relations structure/activité nécessite donc d'obtenir des données structurales très fines. Malheureusement, les GAGs n'étant pas directement codés par le génome, l'obtention de séquences bien définies en taille et en motif soit par extraction à partir d'échantillons biologiques soit par synthèse chimique, demeure difficile. Ces limitations nécessitent donc de trouver des alternatives pour déchiffrer ces séquences.

Approche envisagée et moyens à disposition

L'introduction d'un couplage biopuce-MS a pour objectif de pouvoir capturer sélectivement des ligands dans un mélange complexe. Cette approche permettrait donc un enrichissement en séquences d'intérêt. Ces dernières seront ensuite libérées et analysées par MS. Dans un premier temps, la chimie de greffage sera optimisée en fonction du type de support solide, des biomolécules immobilisées, et de la technique MS utilisée pour l'analyse. Ensuite, les différentes configurations seront évaluées sur des modèles d'interaction GAGs-protéines déjà bien décrits. Enfin, les meilleures conditions seront éprouvées pour établir des relations structure/activité avec une chimiothèque de peptides, et des mélanges complexes tels que des extraits cellulaires ou des fluides biologiques. Le laboratoire dispose sur site de 7 spectromètres de masse, dont 2 seront plus particulièrement utilisés : un MALDI-TOF/TOF et un instrument de mobilité ionique SELECT SERIES Cyclic IMS couplé avec une source DESI-XS. Le projet ANR CarboCHIPS comprend également deux autres partenaires : Dr Romain Vivès, équipe Groupe Structure et Activité des Glycosaminoglycanes (IBS, Institut de biologie Structurale, UMR UMR5075, CEA, CNRS, Université Grenoble Alpes, Grenoble) et Dr Sandrine Sagan, équipe Biomolécules : analyses, interactions moléculaires et cellulaires (LBM, Laboratoire des Biomolécules, UMR7203 CNRS/ENS – PSL/Sorbonne Université, Paris).

Profil recherché

Le/la candidat/e devra posséder une expérience en sciences analytiques ou biochimie et plus particulièrement en spectrométrie de masse, ainsi qu'en chimie des biomolécules. Une première

expérience en spectrométrie de masse MALDI sera fortement appréciée, et des compétences en glycochimie ou glycobiologie serait un atout. Le/la candidat(e) devra justifier d'un niveau bac+5 (Master 2 ou Ecole d'ingénieur) et montrer une bonne maîtrise de l'anglais scientifique (oral et écrit). Il est attendu du (ou de la) candidat(e) de bonnes capacités rédactionnelles et de communication, une aptitude à travailler en équipe pluridisciplinaire. Rigueur, curiosité et autonomie sont essentielles pour mener ce projet.

Une description complète du projet est disponible sur adum.fr.

Date de prise de fonction envisagée : 1^{er} octobre 2024.

Directeur de thèse : Cédric Przybylski (cedric.przybylski@univ-evry.fr).

Co-directeur de thèse : Régis Daniel (regis.daniel@univ-evry.fr).

Candidatures : Les candidatures doivent être déposées sur ADUM : <https://adum.fr/candidature/>
Elles doivent comprendre un CV détaillé, les notes de Master (M1 et M2), une ou deux lettres de recommandation des encadrants directs (stages M1 et M2) et une lettre de motivation décrivant les motivations pour le projet.