

## Sujet de thèse pour la rentrée universitaire 2017

Laboratoire : CEISAM

Titre du sujet de thèse : *Synthèse et évaluation biologique d'inhibiteurs de Rac1*

Directeur, co-directeur, encadrants : /Institut du Thorax

Equipe Symbiose : A. Tessier (arnaud.tessier@univ-nantes.fr), S. Collet (sylvain.collet@univ-nantes.fr)

Institut du Thorax : Vincent Sauzeau

Financement : Contrat Doctoral de l'Université de Nantes demandé

### Présentation du sujet :

Les interactions protéine-protéine jouent un rôle essentiel dans de nombreuses pathologies humaines et représentent un vivier considérable de cibles potentielles pour identifier de nouveaux agents thérapeutiques originaux. De fait, l'étude de la voie signalisation impliquant les protéines Rho est actuellement très intéressante pour identifier son rôle dans les différentes pathologies et pour les évaluer comme cible thérapeutique potentielle.

Les protéines Rho font partie de la famille des petites enzymes GTPases dont l'activité biologique a montré son implication dans de nombreuses maladies humaines telles que les cancers, les troubles neuroaux, l'asthme et les troubles cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle et l'athérosclérose (Cherfils *et al.*, *Physiol Rev* 2013; Loirand *et al.*, *Physiol Rev*, 2013). Ces protéines fonctionnent comme des interrupteurs moléculaires de la signalisation intracellulaire : elles existent sous deux conformations, la forme active liée au GTP et la forme au repos liée au GDP.

Dans le cadre du projet régional « dynamiques scientifiques » PIRAMID ([www.piramid-research.fr](http://www.piramid-research.fr)), notre étude a pour objectif d'identifier et d'optimiser des molécules ciblant une interaction protéine-protéine impliquant les protéines Rho avec un facteur d'échange (Rho GEFs). Située à l'interface de la chimie et de la biologie, la réalisation de ce projet est réalisée grâce à la combinaison de données issues de la modélisation moléculaire, de la bioinformatique structurale, de la chimie et des tests biologiques,

Les travaux envisagés de cette thèse visent à élaborer de nouvelles familles de molécules afin d'identifier de nouveaux inhibiteurs de l'interaction ciblant la protéine Rho et le facteur d'échange Rho-GEFs et permettant d'élucider le mécanisme d'action de ces protéines.

La synthèse de ces inhibiteurs d'interaction protéine-protéine sera réalisée au laboratoire CEISAM - UMR 6230. L'évaluation biologique de ces nouvelles molécules sera réalisée en partenariat avec une équipe de biologistes de l'institut du Thorax (Nantes).

Profil de poste : De formation ingénieur ou Master 2 en chimie organique, le (ou la ) candidat(e) devra avoir reçu une formation solide en synthèse organique et dans les méthodes de caractérisation usuelles (RMN, masse, CPG, SM, HPLC, *etc*). Le (ou la) candidat(e) devra avoir un attrait pour l'interface chimie-biologie et posséder une grande motivation pour la recherche, en particulier pour la synthèse multiétape. Le (ou la) candidat(e) devra être doué(e) d'une bonne organisation, d'une capacité à travailler de façon autonome dans un esprit d'équipe et de bonnes qualités de communication.