

Offre de PhD en Sciences Analytiques appliquées à des cyclopeptides à visée thérapeutique

Mots-clés : sciences analytiques ; cyclopeptides ; chromatographie liquide ; électrophorèse capillaire ; mobilité ionique, spectrométrie de masse ; isomères, synthèse peptidique.

Contexte du Projet :

La thèse de doctorat sera réalisée dans le cadre de l'ANR *Bibliothèques Combinatoires Dynamiques de Cyclopeptides* (DynaCycloP) impliquant 4 instituts de recherche (Chimie Physique et Chimie du Vivant (CPCV) - Sorbonne Université ; laboratoire de Photophysique et Photochimie Supramoléculaires et Macromoléculaires (PPSM) – ENS Paris Saclay ; Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) - Université d'Orléans ; Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) – Université de Montpellier). Le projet DynaCycloP vise à développer une stratégie innovante et économique pour l'accès rapide à de larges bibliothèques de peptides cycliques de conformations définies et biologiquement stables. Pour cela, la chimie combinatoire dynamique sera utilisée comme outil pour greffer les chaînes latérales d'acides aminés sur un squelette peptidique de structure 3D définie, permettant ainsi la synthèse et le criblage de nombreux peptides structurés en une unique étape. De nouvelles méthodes analytiques et synthétiques permettant la déconvolution de mélanges de composés multivalents dans une librairie dynamique (ou DCL) seront développées. Cette méthode originale devrait permettre un accès facile à de larges bibliothèques de peptides, de structures sophistiquées, qui ne seraient pas génétiquement encodables et pousser la découverte de nouvelles têtes de série peptidiques pour cibler des processus peu exploités à l'heure actuelle. La méthode sera appliquée au criblage de ligands de glycosaminoglycane pour le développement de nouvelles stratégies de ciblage et vectorisation cellulaire.

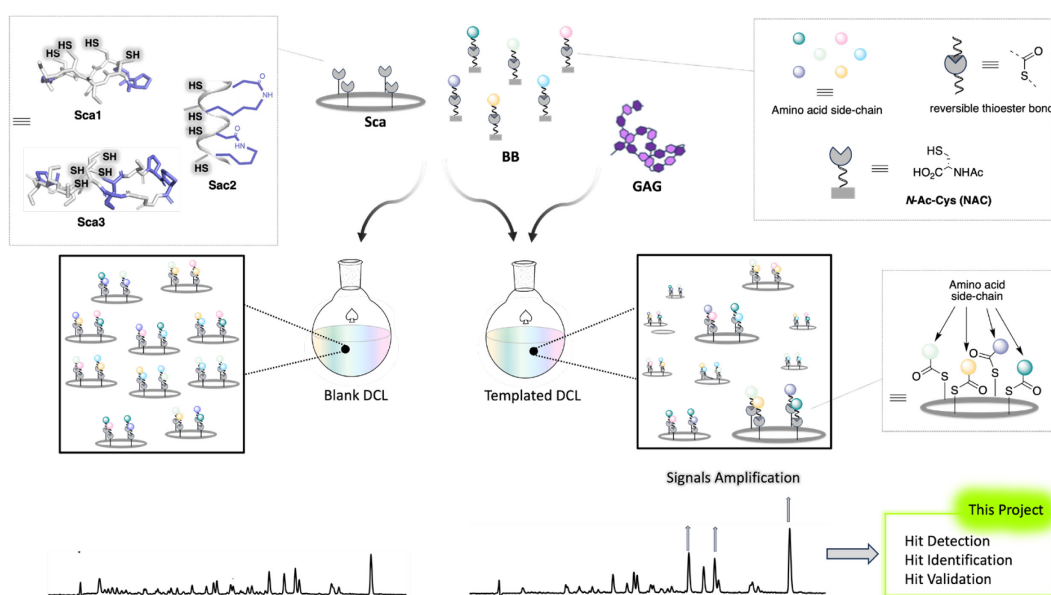


Figure 1. Principe du projet DynaCycloP: échange dynamique de chaînes latérales entre des cyclopeptides repliés en une structure fonctionnelle 3D (Sca) et un building block (BB) thioester. Amplification par des glycosaminoglycans (GAG), cibles d'intérêt biologiques dans le cadre de thérapies cellulaires ciblées. Illustration de l'amplification par le suivi des signaux observés en HPLC.

Sujet de thèse :

En rejoignant le projet DynaCyloP, vous développerez des approches analytiques originales et innovantes utilisant la chromatographie liquide ultra haute performance, l'électrophorèse capillaire, la mobilité ionique en couplage avec la spectrométrie de masse (MS, MS/MS) afin de séparer et caractériser des mélanges de DCL hautement complexes. En particulier, la séparation des différents isomères constituera un réel défi analytique.

Les travaux seront articulés autour de 4 axes de développement expérimentaux dont 3 axes analytiques complémentaires permettant de résoudre la complexité des mélanges peptidiques obtenus :

Tâche 1 : Synthèse peptidique

La synthèse d'une bibliothèque (DCL) modèle de peptides (sur laquelle seront réalisés les développements analytiques) sera réalisée. La bibliothèque sera composée de 81 composés avec jusqu'à 12 isomères parmi eux.

Tâche 2: Développement de méthodes LC-MS/MS

Développement de méthodologies analytiques innovantes pour la résolution de mélanges isomériques complexes de peptides cycliques incluant des approches d'HPLC innovantes telles que le mode HILIC en vue de leur caractérisation par MS/MS.

Tâche 3: Développement de méthodes par électrophorèse capillaire (CE) et CE-MS/MS

Développement de méthodologies analytiques électrophorétiques (CE) innovantes complémentaires et orthogonales à l'HPLC pour la résolution de mélanges isomériques complexes de peptides cycliques en vue de leur caractérisation par MS/MS.

Tâche 4: Développement de méthodes par mobilité ionique (IM) et IM-MS

Développements de méthodologies analytiques par mobilité ionique (IM)/MS. La mobilité ionique est une approche complémentaire des précédentes (HPLC, CE) permettant la discrimination d'isomères en phase gazeuse.

Egard aux nombreux résultats analytiques générés, un travail important de traitement des données devra également être réalisé.

Profil Recherché :

Nous recherchons un·e étudiant·e, **passionné·e par les sciences analytiques** et diplômé·e/futur·e diplômé·e d'un master 2 (ou ingénieur·e) dans le domaine. Le·a candidat·e doit posséder une expérience significative en **développement analytique** en techniques séparatives (chromatographie liquide, électrophorèse capillaire) et/ou spectrométrie de masse. Des connaissances/expériences ainsi qu'un attrait pour la synthèse organique est également un pré-requis pour ce projet de thèse. Si vous possédez des compétences en techniques séparatives (chromatographie et/ou électrophorèse capillaire), en spectrométrie de masse à haute résolution et en chimie de synthèse des peptides, cela constituera un atout précieux. Votre capacité à travailler de manière autonome, votre créativité et votre motivation à relever des défis scientifiques complexes seront hautement appréciées.

Début et durée de la thèse :

1^{er} octobre 2025 – 30 septembre 2028.

Particularité organisationnelle :

Dans le cadre du projet DynaCycloP, **une mobilité de 6 mois sur Paris** (Laboratoire Chimie Physique et Chimie du Vivant - CPCV, Sorbonne Université) **est requise** au cours de la première année de thèse pour la synthèse de cyclopeptides.

Conditions scientifiques matérielles & financières du projet de recherche :

Financement ANR (ANR-24-CE44-1605, projet DynaCycloP « Bibliothèques Combinatoires Dynamiques de Cyclopeptides, Responsable scientifique : Madame Roba Moumné).

Le·a candidat·e participera aux différentes réunions d'avancement du projet ANR. Il·elle sera amené à présenter ses résultats aux différents acteurs du consortium de l'ANR.

Le·a candidat·e bénéficiera du parc analytique séparatif propre à l'équipe (5 EC, 2 UPLC) et aura pleinement accès au parc analytique de la plateforme de l'Unité d'Appui à la Recherche Plateforme d'Analyses et Caractérisations de l'institut Balard (Mobilité ionique couplée à la spectrométrie de masse Synapt G2-S, spectromètre de masse haute résolution Orbitrap).

Le·a candidat·e aura l'opportunité de pouvoir présenter ses travaux de recherche sous de communications orales dans des congrès internationaux reconnus en particulier dédiés aux sciences analytiques (HPLC, MSB ...).

Comment Postuler :

Si cette opportunité de thèse vous inspire et que vous aspirez à contribuer à la recherche de pointe dans le domaine des sciences analytiques et des peptides d'intérêt thérapeutique, nous vous invitons à envoyer votre candidature comprenant votre CV, une lettre de motivation décrivant votre intérêt pour le projet, ainsi que vos relevés de notes et les coordonnées d'une personne référente, aux adresses e-mail suivantes avant le 30 Avril 2025 :

Dr Claudia Bich : claudia.muracciole-bich@umontpellier.fr

Pr Catherine Perrin : catherine.perrin@umontpellier.fr

Equipe F12 Sciences Analytiques des Biomolécules

Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR 5247 (UM CNRS ENSCM),

Campus CNRS - 1919, Route de Mende

34293 Montpellier Cedex 5, France