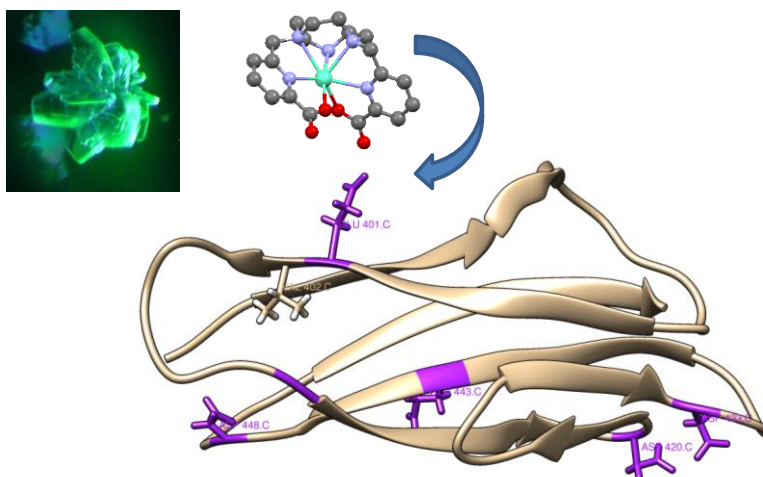


Conception de nouveaux Cristallographes, études de leurs interactions supramoléculaires avec les protéines.

Direction oliver.maury@ens-lyon.fr Laboratoire de Chimie, Ecole Normale Supérieure de Lyon ; UMR-CNRS 5182, 46 allée d'Italie, 69364 Lyon cedex 07,

L'introduction de complexes de lanthanides dans les cristaux de protéines est une approche efficace pour la détermination de structures protéiques à haute résolution en utilisant des techniques de diffraction des rayons X basées sur la diffusion anormale.^[1] Depuis une dizaine d'année notre groupe a montré que ces complexes peuvent également jouer le rôle de glue moléculaire et agir comme de véritable agent de nucléation favorisant la cristallisation des macromolécules biologiques et la résolution de leur structure par diffraction des rayons X. La nouvelle dernière génération de complexes a été baptisée cristallographe et fait actuellement l'objet d'une commercialisation par la société Polyvalan.^[2] Ces complexes sont capables d'induire de nouvelles conditions de cristallisation et d'améliorer la qualité cristalline des cristaux dérivés pour de nombreuses protéines.^[3] Cependant leurs mécanismes d'action demeurent encore mal connus. La compréhension de ces mécanismes implique l'étude des interactions supramoléculaires entre le complexe et la protéine à l'état solide dans les cristaux dont la structure a été résolue mais également en solution avant la nucléation. Ces études peuvent être réalisées par différentes techniques comme la RMN, la calorimétrie ou encore la spectroscopie et constituent le sujet de cette thèse.



Pour cela un nouveau cristallographe sera synthétisé possédant des antennes absorbant dans le visible permettant une excitation sélective en présence de protéines. L'étude des interactions avec une protéine modèle : le Lysozyme sera réalisée au laboratoire, les tests en présence d'autres protéines seront réalisés en collaboration avec nos collègues biologistes de l'IBS Grenoble (Dr. E. Girard). Les études spectroscopiques par fluorescence induite par absorption ou deux photons permettant une résolution tri-dimensionnelle, seront réalisées dans les cristaux de protéines et en solution. De plus l'interaction avec de protéines intrinsèquement chirales devrait induire une chiralité préférentielle sur

notre complexe (effet Pfeiffer), qui sera suivie soit par dichroïsme circulaire soit par luminescence polarisée circulairement en collaboration avec l'équipe de S. Guy (ILM, Lyon). Enfin ces composés cationiques devraient être capables de s'internaliser spontanément dans des cellules ou de bactéries^[4] et il serait intéressant d'étudier la cristallisation des protéines directement dans leur milieu de production.

Le (la) candidat(e) devra posséder des compétences en synthèse organique et chimie de coordination, un goût marqué pour les mesures spectroscopiques (absorption, émission..). Il (elle) sera amené(e) à interagir avec des équipes de biologie et à apprendre les techniques de cristallisation des protéines. Il (elle) devra avoir une forte motivation et une grande implication pour mener à bien ce projet pluridisciplinaire à l'interface entre la chimie et la biologie avec une application industrielle importante.

Toute candidature devra comporter un CV avec une description succincte des travaux de recherche réalisés au cours des stages antérieurs, une lettre de motivation et si possible une lettre de recommandation.

[1] a) G. Pompidor, A. D'Aléo, J. Vicat, L. Toupet, N. Giraud, R. Kahn, O. Maury, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3388; b) E. Dumont, G. Pompidor, A. D'Aléo, J. Vicat, L. Toupet, R. Kahn, E. Girard, O. Maury, N. Giraud *PhysChemChemPhys* **2013**, *15*, 18235-18242.

[2] a) S. Engilberge, F. Riobé, S. Di Pietro, L. Lassalle, N. Coquelle, C. Arnaud, D. Madern, C. Breyton, O. Maury, E. Girard *Chem. Science*. **2017**, *8*, 5909-5917; b) S. Engilberge, F. Riobé, T. Wagner, S. Di Pietro, C. Breyton, B. Franzetti, S. Shima, E. Girard, E. Dumont, O. Maury *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9739-9746.

[3] a) I. Bernhardsgrütter, B. Vögeli, T. Wagner, P. Dominik, N. S. Cortina, G. Bange, S. Engilberger, F. Riobé, O. Maury, E. Girard, S. Shima, J. Zarzycki, T. J. Erb *Nature Chem. Biol.* **2018**, *14*, 1127-1132; b) B. Vögeli, S. Engilberge, E. Girard, F. Riobé, O. Maury, T. J. Erb, S. Shima, T. Wagner *PNAS* **2018**, *115*, 3380-3385.

[4] a) A. T. Bui, M. Beyler, A. Grichine, A. Duperray, J.-C. Mulatier, C. Andraud, R. Tripier, S. Brasselet, O. Maury *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6005-6008; b) A.-T. Bui, A. Roux, A. Grichine, A. Duperray, C. Andraud, O. Maury *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3408-3412.