

ANALYSE DES INTERACTIONS DE PEPTIDES VECTEURS AVEC DES MODELES DE MEMBRANES

Encadrant: Isabel D. Alves (CR1 CNRS)
Financement de thèse par l'Université de Bordeaux 1

UMR 5248 CBMN- « Chimie et Biologie des Membranes et Nanoobjects », Université de Bordeaux 1
Tel. 05-40003698 ; courriel : i.alves@cbmn.u-bordeaux.fr

Les peptides vecteurs ou peptides pénétrants (CPP : cell penetrating peptides) sont capables de traverser les membranes de nombreux types cellulaires. Ils sont en général fortement chargés (positivement) et peuvent être utilisés en tant que vecteurs pour transporter des molécules bioactives à l'intérieur des cellules, d'où leur nom de « peptides de Troyes ». Parmi les plus utilisés, citons la pénétратine, la troisième hélice de l'homéoprotéine Antennapedia (Derossi *et al.*, 1994). Enfin, des peptides synthétiques sont souvent utilisés, comme des modèles simples, pour étudier les propriétés fondamentales des séquences d'un point de vue structural ou fonctionnel (rôle des charges, de la taille, de l'hydrophobie...). Les mécanismes moléculaires fondamentaux qui gouvernent la vectorisation de ces peptides ne sont pas encore clairement définis et sont sujets à controverses, malgré leur potentiel au niveau thérapeutique, du fait de la complexité cellulaire. Plusieurs mécanismes, qui rendent compte du passage d'une molécule de l'extérieur vers l'intérieur d'une cellule, ont été avancés comme mécanisme probable d'entrée de ces peptides. Indépendamment du mécanisme d'internalisation, la première étape reste l'interaction du peptide avec la cellule et son association avec la membrane.

Le but de ce sujet de thèse est d'étudier les relations entre les propriétés de peptides vecteurs et leurs effets sur les membranes. Pour cela des nouveaux peptide riches en arginine seront conçu a partir de deux peptides synthétiques amphipathiques : RW9 et RL9, (RRWRRWRR-NH₂ et RLLRRLRR-NH₂). Des études récents du laboratoire ont montré que RW9 est un bon peptide vecteur alors que RL9 est seulement capable de se lier à la membrane cellulaire sans la traverser (Walrant *et al.*, 2010). Pour cette étude, nous utiliserons des liposomes (vésicules formées de bicouches lipidiques) comme modèles membranaires simples pour mimer les membranes des cellules. Le principal avantage de ces systèmes est qu'ils sont facilement modulables aussi bien du point de vue de la taille que de la composition lipidique. Ils sont, en général, aisément manipulables et chaque type de liposome permet une approche expérimentale différente. La capacité de perméabilisation cellulaire et une éventuelle activité antimicrobienne de ces peptides seront mesurées. Plusieurs techniques biophysiques, comme la calorimétrie, le dichroïsme circulaire, l'IR et RMN seront utilisées pour analyser les structures de ces peptides en absence et présence de lipides et l'effet du peptide sur la structure et l'organisation des modèles lipidiques ainsi que leur éventuelle auto-association (Alves *et al.*, 2008, 2010; Joanne *et al.*, 2010). De plus, une nouvelle technique de résonance plasmonique aux ondes guidées, qui vient d'être installée au laboratoire et qui est unique en Europe, sera utilisée pour mesurer l'affinité de ces peptides pour des membranes lipidiques de composition variée ainsi que leur mode d'interaction (Alves *et al.*, 2010). La composition lipidique des modèles sera modulée pour essayer de comprendre le rôle des interactions électrostatiques, de la fluidité et de l'épaisseur de la bicouche, ainsi que la formation de domaines lipidiques, etc. sur l'interaction du peptide avec les lipides ainsi que le recrutement par les peptides d'un lipide particulier. Le candidat doit avoir une formation en Chimie ou Biochimie avec de préférence des connaissances en Biophysique.

Derossi D., Joliot A. H., Chassaing G. & Prochiantz A., (1994) *J. Biol. Chem.*, 269, 10444-10450. Alves ID, Goasdoué N, Correia I, Galanth C, Aubry S, Sagan S, Lavielle S, Chassaing G. (2008) *BBA* 1780, 948-59. I. D. Alves, C-Y. Jiao, S. Aubry, B. Aussedat, F. Burlina, G. Chassaing, S. Sagan (2010) *BBA* 1798, 2231-9. P. Joanne, C. Galanth, N. Goasdoué, P. Nicolas, S. Sagan, S. Lavielle, G. Chassaing, C. El Amri, I. D. Alves. (2009) *BBA Biom.* 1788, 1772-1781. Walrant A, Correia I, Jiao CY, Lequin O, Bent EH, Goasdoué N, Lacombe C, Chassaing G, Sagan S, Alves ID (2010) *BBA.* 1808, 382-93.