Ecole doctorale 305 « Energie Environnement »

AVIS DE PRESENTATION DE TRAVAUX EN VUE DE L'OBTENTION DU DOCTORAT

Monsieur YAZID SOUF soutiendra sa thèse le **29 avril 2025** à **14H00** à **Amphi A1 - Bâtiment D , Université de Perpignan Via Domitia (UPVD) 52 Avenue Paul Alduy 66860 Perpignan**, salle **Amphi A1 - Bâtiment D**, un doctorat de l'Université de Perpignan Via Domitia, spécialité **Chimie**.

TITRE DE LA THESE : Synthèse et caractérisation de nouvelles conotoxines isolées de cônes polynésiens

RESUME : L'émergence de nouvelles maladies, qu'elles soient infectieuses, chroniques ou dégénératives représente un défi constant pour la médecine moderne. En réponse, la recherche de nouveaux médicaments est devenue une priorité mondiale. Bien que les traitements actuels restent efficaces, ils présentent souvent des limites, notamment avec l'essor des résistances aux antibiotiques et aux antiviraux. Depuis toujours, la nature constitue une source essentielle de médicaments, les plantes et les animaux offrant une multitude de composés thérapeutiques. De nombreux médicaments modernes sont issus de molécules naturelles, y compris celles dérivées de venins. Autrefois redoutés pour leur toxicité, les venins de serpents, scorpions, araignées et mollusques marins se révèlent être de précieux réservoirs de biomolécules agissant sur les systèmes nerveux et cardiovasculaire. Ainsi, des médicaments comme le captopril (inhibiteur de l'ECA), l'exénatide (analogue du GLP-1) et la ziconotide (analgésique) ont été développés à partir de molécules dérivées de venins. Parmi les organismes venimeux les plus étudiés, les cônes marins suscitent un intérêt particulier en raison de leurs toxines peptidiques uniques, appelées conotoxines. Ces molécules présentent un fort potentiel pour le traitement de la douleur chronique, des maladies neurodégénératives et même de certains cancers. Contrairement aux antalgiques classiques, tels que les opioïdes, qui présentent des risques d'addiction et d'effets secondaires sévères, les conotoxines offrent une alternative plus ciblée et potentiellement plus sûre. Les principaux objectifs de cette thèse sont la synthèse et le repliement de conotoxines issues de cônes marins endémiques de Polynésie française, présentant des niveaux de complexité structurale variés. L'objectif est d'obtenir plusieurs milligrammes de ces peptides afin de permettre leur caractérisation pharmacologique et structurale en collaboration avec d'autres chercheurs. En nous concentrant sur des espèces peu étudiées, nous avons cherché à découvrir de nouvelles séquences peptidiques aux activités biologiques inédites. Pour cela, nous avons mis en place des stratégies de synthèse innovantes et des outils d'analyse structurale afin de faciliter la production et la caractérisation de ces molécules complexes. Nos recherches débutent par une revue de l'état de l'art sur les venins, mettant en avant leur potentiel en tant que source de composés bioactifs. Une attention particulière est portée aux conotoxines, dont nous explorons la diversité structurelle et fonctionnelle, ainsi que les défis liés à leur synthèse. La deuxième partie présente nos travaux de recherche, structurés autour de trois articles scientifiques distincts. La première étude porte sur la synthèse de conotoxines à deux ponts disulfure, qui sont relativement simples à produire. En comparant les stratégies de synthèse récentes, nous identifions le schéma de protection le plus adapté pour une application plus large à d'autres conotoxines. Ce travail a été publié dans Marine Drugs. La deuxième étude aborde une conotoxine plus complexe possédant trois ponts disulfure. Nous analysons les difficultés rencontrées lors de la synthèse et de la formation des ponts disulfure, en évaluant différentes stratégies pour obtenir l'isomère natif. De plus, nous montrons comment l'intelligence artificielle, à travers la prédiction des structures tridimensionnelles, peut aider à optimiser la synthèse de ce type de peptide. Enfin, la troisième étude porte sur l'ingénierie de la conotoxine GVIIIA, particulièrement complexe avec ses cinq ponts disulfures. En exploitant les prédictions structurelles d'AlphaFold, nous avons exploré la possibilité de réduire le nombre de ponts disulfure tout en préservant l'activité biologique de la molécule.

Directeurs de thèse :
Nicolas INGUIMBERT, Centre de recherches insulaires et observatoire de l'environnement - Université de Perpignan Via Domitia
Sébastien DUTERTRE, IBMM - Institut des Biomolécules Max Mousseron - Université de Montpellier

Laboratoire où la thèse a été préparée : Centre de recherches insulaires et observatoire de l'environnement

Le jury sera composé de :

Mme Lidia Felieu , Maître de conférences, Université de Gérone **(Rapporteur)**
M. Sylvain BROUSSY, Professeur, Université Paris Cité **(Rapporteur)**
M. Nicolas INGUIMBERT, Professeur, Université de Perpignan Via Domitia **(Directeur de thèse)**
M. Sebastien DUTERTRE, Directeur de recherche, Université de Montpellier , CNRS-Montpellier **(CoDirecteur de these)**
M. Vicent AUCAGNE , Directeur de recherche, CNRS-Orleans **(Examinateur)**
M. Lubomir VENZEKOV, Maître de conférences, École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier **(Examinateur)**

Direction de la Recherche et de la Valorisation
52, avenue Paul Alduy - 66860 PERPIGNAN CEDEX 09
Téléphone : 04.68.66.17.36 - Email : emilie.vegara@univ-perp.fr