

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

Jeremy LAMARCHE

CANDIDAT(E) au DOCTORAT CHIMIE,
à **L'UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR**
SOUTIENDRA PUBLIQUEMENT sa THÈSE

le **16 décembre 2021 à 9h00**
à **L'UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR**
Amphithéâtre de l'IPREM

SUR LE SUJET SUIVANT :

"Etude des interactions de la sélénoprotéine P et de la vasopressine diséléniée en présence d'auranofine et de cisplatine"

JURY :

Katarzyna BIERLA, Ingénieur de Recherche - HDR, IPREM - UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR
Ewa BULSKA, Professeur, UNIVERSITÉ DE VARSOVIE (POLOGNE)
José-Luis GOMEZ-ARIZA, Directeur de Recherche, UNIVERSITÉ DE HUELVA (ESPAGNE)
Ryszard LOBINSKI, Directeur de Recherche CNRS, IPREM - UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR
Luisa RONGA, Maître de Conférences, UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR
Jorge RUIZ ENCINAR, Maître de Conférences, HDR, UNIVERSITÉ D'OVIEDO (ESPAGNE)

Pau, le 14 décembre 2021

Le Président et,
Par déléation, la Vice-Présidente de la Commission de la
Recherche

p.o. Isabelle BARAILLE



Avenue de
l'Université
BP 576
64012
PAU Cedex

S. Mercier
Directrice ED 211

Directeur de thèse :

R. LOBINSKI, L. RONGA (IPREM)

Résumé :

Le sélénium est connu pour être un oligo-élément essentiel aux activités antioxydantes. Son rôle physiologique est principalement dû à son incorporation co-translationnelle dans les sélénoprotéines comme la sélénocystéine (SeCys), appelée 21^e acide aminé. La sélénoprotéine P (SELENOP) est la principale sélénoprotéine plasmatique avec jusqu'à 10 SeCys dans sa séquence. En raison de la complexité chimique de la matrice sérique, de la faible abondance de la sélénoprotéine P et de l'apparition de ses isoformes multiples putatives et des modifications post-translationnelles (par exemple, glycosylation, pont Se-S et Se-Se), la caractérisation de la sélénoprotéine P nécessite sa préconcentration et l'optimisation sur mesure de la méthodologie analytique.

Contenant 10 résidus SeCys, SELENOP est une cible potentielle pour les métallo-drogues (auranofine, cisplatine). Les interactions n'ont pas encore été étudiées au niveau moléculaire, malgré des preuves considérables que les sélénols libres sont des sites d'interaction pour l'auranofine dans une autre sélénoprotéine, la thiorédoxine réductase. Le manque d'études sur la sélénoprotéine P est probablement dû au fait que la protéine ne peut pas être exprimée de manière hétérologue et doit être purifiée à partir du sérum où elle est présente à une concentration de ng/g (sous forme de Se).

Alors que les effets de détoxification du sélénium par son action sur les métaux, tels que par ex. Hg et les effets inhibiteurs des sélénoenzymes ont été largement démontrés, les preuves moléculaires de ses liaisons ont été relativement rares. Les études visant à sonder la liaison du sélénium par des techniques moléculaires, telles que la spectrométrie de masse ou, par des techniques spécifiques aux liaisons chimiques, telles que la spectroscopie à structure fine d'absorption étendue des rayons X (EXAFS), ont été largement limitées à la thiorédoxine réductase. Par conséquent, le développement de méthodes permettant d'avoir un aperçu du site de liaison aux métaux et du type de liaison induite par une telle liaison est d'un intérêt considérable pour étudier plus avant les mécanismes liant le sélénium à la détoxification des métaux lourds ou à l'action thérapeutique des métallomédicaments.

La question la plus importante est que le sélénium se présente en biologie sous plusieurs formes, telles que les sélénols (SeH), les diséléniures (-Se-Se-) et les ponts -Se-S- chacun en compétition potentielle avec les analogues soufrés, tels que les thiols (-SH) et des disulfures (-SS-). La situation est compliquée par le rôle joué par la disponibilité stérique des sites contenant Se ou S et la présence d'autres motifs de liaison (Lys, His, Met) au sein de la structure protéique qui peuvent lier le métal et entrer en compétition avec les sites contenant Se.

Le sélénium dans le sang et les tissus humains est présent à des niveaux inférieurs au nM. Ce fait ainsi que la complexité de la matrice font que les études moléculaires *in vivo* ne peuvent être menées avec succès que par un petit nombre de techniques instrumentales avancées, et notamment par spectrométrie de masse. Les développements récents de la sensibilité de la chromatographie avec détection spécifique du sélénium (ICP MS) et de la résolution et de la sensibilité de l'électrospray MS offre un certain nombre d'outils intéressants pour sonder les interactions sélénium métal. Même ainsi, les études de composés modèles, soit isolés du sérum, soit synthétisés ont leur place dans les études moléculaires des interactions Se-métal.

Les métallomédicaments, tels que les composés Pt et Au, ont récemment suscité un intérêt considérable en tant que ligands du sélénium. Comme indiqué ci-dessus, les études se sont presque tous limités à une enzyme, la thiorédoxine réductase et à ses proxies. Un facteur important facilitant ces études, outre