



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **23 octobre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **RAINGEVAL Claire**

Titre de la thèse : « *Méthodes RMN pour la découverte de nouveaux ligands ciblant les récepteurs couplés aux protéines G* ».



Résumé

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs), constituent la plus grande famille de protéines membranaires dans le génome humain. Ces protéines de signalisation exercent leur action à la surface des cellules, en réponse à une grande variété de stimuli extérieurs. Elles jouent un rôle primordial dans de nombreuses fonctions physiologiques et constituent la plus importante famille de cibles thérapeutiques, responsables de pathologies diverses telles que les maladies cardiovasculaires, métaboliques, neurodégénératives, psychiatriques et oncologiques. Ainsi, 30% des médicaments actuellement disponibles sur le marché exercent leur action via un RCPG. Cependant, la découverte de nouveaux ligands reste un challenge pour ces protéines membranaires peu stables et aux modes d'activation complexes. L'objectif de la thèse a été de développer des approches basées sur la RMN à l'état liquide pour permettre l'identification de molécules de bas poids moléculaires, appelés fragments, se liant à ces récepteurs. La méthode des fragments, développée et appliquée aux cibles pharmaceutiques solubles, est en effet considérée comme une approche innovante pouvant impacter la recherche de nouveaux ligands de RCPGs. Ces approches permettent non seulement de découvrir de nouveaux châssis moléculaires mais aussi de nouveaux sites de liaison. Pour faire la démonstration de la faisabilité des expériences RMN sur un RCPG, le récepteur A2A de l'adénosine a été choisi. Le criblage d'une chimiothèque de 700 fragments a été réalisé sur deux types d'échantillons, le premier correspondant au récepteur entier solubilisé en micelles de détergent, et le second correspondant au récepteur enchâssé en bicouches lipidiques natives. Les avantages, inconvénients et artéfacts des expériences pour l'identification de fragments sont présentés et discutés, démontrant l'intérêt de la RMN pour le criblage de fragments sur les RCPGs.