DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **1er décembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur GORNY Hubert**

Titre de la thèse : *« Conception de petites molécules ligands pour l'étude de la protéine VDAC1 »*

Résumé

Le canal anionique tensiodépendant VDAC1 (de l'anglais « voltage-dependent anion channel 1 ») est la protéine majoritaire de la membrane mitochondriale externe. Il permet le passage de tous les composés de masse inférieure à 5 kDa. Cette protéine est par conséquent le point de départ de nombreux processus métaboliques au sein de la mitochondrie. Son oligomérisation et ses interactions avec différents partenaires protéiques dont l'hexokinase en font aussi un régulateur essentiel de l'apoptose médiée par la mitochondrie.

Des modifications de son activité et de son expression sont retrouvées dans de nombreuses pathologies (cancers, maladies neurodégénératives, maladies cardiaques, lupus, diabète de type 2 …). VDAC1 représente donc une cible avec un fort potentiel thérapeutique. Malgré cela, le canal reste largement inexploité à ce jour. Cela est dû, entre autres, au caractère inciblable (de l'anglais « undruggable ») de la structure du canal.

Pour répondre à cette problématique, nous projetons de concevoir de nouveaux ligands avec une forte affinité et une forte spécificité pour VDAC1. Un criblage virtuel a été réalisé grâce à une approche dite « structure-based » utilisant la base de données ZINC15 comme chimiothèque. Les 54 molécules présentant les meilleurs scores ont été testées par NanoDSF et

thermophorèse microéchelle sur VDAC1 humain recombinant. À partir des ligands de VDAC1 identifiés, deux séries chimiques ont été mises en évidence puis confirmées à l'aide d'études de déplacements chimiques par RMN. Des analogues issus de ces 2 séries ont été synthétisés afin de réaliser des études préliminaires de relation structure-activité.