
Protéine/Surface : vers une meilleure compréhension des interfaces à l'échelle moléculaire.

DIRECTEUR DE THESE : ARNAUD PONCHE

INSTITUT DE SCIENCE DES MATERIAUX DE MULHOUSE (IS2M-UMR CNRS 7361)

TEL : 03 89 60 87 11; E-MAIL : ARNAUD.PONCHE@UHA.FR

Les problèmes d'adsorption, de dénaturation ou d'agrégation de protéines au contact de surfaces sont des sujets en pleine effervescence du fait de la mise sur le marché de nouvelles protéines thérapeutiques conditionnées en contenants pré-remplis devant assurer une stabilité à long terme. Dans le milieu hospitalier, les poches de perfusion sont préparées et les molécules actives peuvent rester en contact avec le matériau de la poche pour une durée indéterminée en attendant l'administration au patient.

Plusieurs études ont montré que les interactions avec les surfaces pouvaient induire des phénomènes de dénaturation ainsi que d'agrégation des protéines^{1,2}. Ces phénomènes provoquent une perte sensible de la quantité de principes actifs disponible ainsi qu'une perte d'activité biologique. Ils réduisent également la durée de stabilité des formulations, conduisant à l'ajout d'additifs en concentrations non négligeables³. Des travaux de doctorat réalisés en partenariat entre les équipes « Biomatériaux & Bionterfaces » et « Transferts, Réactivité, Matériaux pour les Procédés Propres » (Collaboration Pr. Patrick Dutournié) au sein de l'institut ont mis en évidence que les processus utilisés lors de la production de protéines comme l'ultrafiltration^{4,5}, les traitements aux ultrasons ou encore les écoulements au contact de surfaces de chimie variable pouvaient induire des pertes d'activités et des changements conformationnels de la protéine^{6,7}. De la même façon, des écoulements laminaires ou turbulents n'induisent pas les mêmes modifications dans la solution lorsqu'elle est mise au contact de surfaces de chimie différente. Il est donc nécessaire de tenir compte à la fois des paramètres hydrodynamiques mais également de la chimie des surfaces de contact pour expliquer les phénomènes aux interfaces.

Le but de ce projet est d'apporter une compréhension au niveau moléculaire de l'interface entre les surfaces et les solutions de protéines dans un contexte d'écoulement. Pour ce faire, nous utiliserons des surfaces de type monocouches autoassemblées de chimie contrôlée installées dans des cellules fluidiques permettant le monitoring in situ des paramètres de la solution. L'idéal étant de pouvoir caractériser la fraction protéique adsorbée sur la surface (en termes de quantité mais également de modifications structurelles) en fonction du temps de séjour ou des paramètres hydrodynamiques. On s'attachera également à caractériser les modifications induites dans la solution avec un suivi des agrégats ou de l'activité des principes actifs par des techniques biochimiques, chromatographiques ou de fluorescence. L'objectif est donc, in fine, de pouvoir tester tous types de matériaux dans une cellule fluidique instrumentalisée et de prévoir la stabilité à plus long terme des formulations mises en contact.

[1] Nault, L.; Vendrely, C.; Bréchet, Y.; Bruckert, F.; Weidenhaupt, M. *FEBS Lett.* 2013, 587(9), 1281–1286.

[2] Ballet, T.; Bruckert, F.; Mangiagalli, P.; Bureau, C.; Boulangé, L.; Nault, L.; Perret, T.; Weidenhaupt, M. *Biochemistry* 2012, 51 (11), 2172–2180.

[3] Wang, W., *Int. J. Pharm.* 289, 1–30 (2005)

[4] Miron, S. M.; Dutournié, P.; Thabet, K.; Ponche, A. *Comptes Rendus Chimie*, 2019, 22 (2–3), 198–205.

[5] Miron, S.M; De Espindola, A.; Dutournié, P ; Ponche, A. *Scientific Reports*, 2021, 11(1) 2086

[6] De Espindola, A.; Dutournié, P ; Ponche, *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2023, 31, 100964

[7] De Espindola, A.; Miron, S.M; Dutournié, P ; Ponche, A. *Comptes Rendus. Chimie*, 2023, 26 (S1), 1-8