

**Proposition de Financement Doctorale
UPMC – Paris 6
pour la rentrée 2017-2018**

Titre de la thèse :

Structural characterization of a new class of fluorinated Pin1 inhibitors

Directeur de thèse : Emeric MICLET (emeric.miclet@upmc.fr)

Laboratoire d'accueil : Laboratoire des biomolécules - UMR 7203

Le sujet de thèse que nous proposons vise à démontrer que de nouvelles molécules peptidiques incorporant des atomes de fluor peuvent inhiber efficacement la protéine Pin1. En catalysant l'isomérisation cis-trans des liaisons peptidiques en amont des résidus proline, cette enzyme joue un rôle important en biologie. En effet, Pin1 permet de réguler la progression du cycle cellulaire, l'expression des gènes et la transduction du signal. Plus de 40 partenaires protéiques ont été décrits à ce jour, ce qui explique l'implication de la protéine Pin1 dans un nombre important de pathologie. Nous envisageons de tester l'affinité d'une bibliothèque de ligands fluorés (synthétisés à l'Université de Cergy-Pontoise) par différentes techniques biophysiques (RMN, CD, ITC, fluorescence). Pour les ligands de meilleure affinité, nous déterminerons leurs propriétés conformationnelles et thermodynamiques et caractériserons les structures des complexes formés avec la protéine Pin1.

Mots clés : NMR, Pin1, interaction, fluorinated peptides