



Thèse de l'Université de Bordeaux :
programme « recherches inter-pluri-disciplinaires »

**Sujet : Analyses Electrochimiques de l'Etat Redox des Quinones Cellulaires
Pour l'Etude de l'Effet Warburg en Cancérogène**

Laboratoires d'accueil à l'Université de Bordeaux : **Institut de Chimie et Biologie des Membranes et Nano-objets (CBMN, CNRS UMR 5248)**, pôle Multi-Scale Biophysics (MSB), Pessac ; et **l'Institut de Biologie et Génétique Cellulaire (IBGC, CNRS UMR 5095)**, Bordeaux.

Directeurs de Thèse : **Dr Stéphane ARBAULT** (DR CNRS), CBMN. stephane.arbault@u-bordeaux.fr; tel : 0540006851 ; **Dr Anne DEVIN** (DR CNRS), IBGC. anne.devin@u-bordeaux.fr; tel : 0556999035.

Profil des candidat(e)s : Niveau M2 recherche - Ingénieur, ou diplôme équivalent (moyenne > 12) ;
Compétences souhaitées : formation en chimie du vivant, biophysique ou chimie analytique, expérience en électrochimie ou bioanalyses ou biochimie souhaitée.

Contexte et Objectifs de la thèse : La thèse rentre dans le cadre d'un projet inter-disciplinaire entre deux laboratoires bordelais (Chimie au CBMN, Biologie à l'IBGC), avec de fortes implications biomédicales. Elle aura pour but de développer des méthodes et capteurs électrochimiques pour mesurer l'état redox des quinones mitochondriales et cellulaires. Le contexte biologique sera celui du contrôle et de la régulation du métabolisme énergétique cellulaire, notamment dans la cancérogénèse. Ce métabolisme décrit l'ensemble des processus impliqués dans la synthèse d'ATP, incluant la glycolyse au niveau du cytosol et les oxydations phosphorylantes (OXPHOS) au niveau de la membrane interne mitochondriale. Des réarrangements métaboliques ont lieu dans les cellules cancéreuses ; une répression des oxydations phosphorylantes mitochondriales associée à une activation de la fermentation et de la prolifération cellulaire ; ce processus global a été rassemblé sous le terme d'effet Warburg. Les quinones de type ubiquinone (ex. Q₁₀) sont des petites molécules lipophiles intégrées à la membrane interne mitochondriale, et mobiles au sein de la chaîne respiratoire afin d'y transporter les électrons. L'état redox des quinones dépend des capacités de réoxydation de la chaîne respiratoire en fonction des substrats, dont la quantité d'oxygène dans l'environnement cellulaire. Une réduction incomplète de l'oxygène conduit à la formation des espèces réactives de l'oxygène (ROS : O₂⁻, H₂O₂, HO·...) induisant un stress oxydant mitochondrial et cellulaire. Ainsi, **l'état redox des quinones pourrait se révéler être un excellent marqueur de l'état redox et du stress oxydant cellulaire dans des conditions physio- et physiopathologiques.**

Notre projet est de **développer une méthode analytique originale pour étudier l'état redox des quinones mitochondriales** à divers niveaux d'intégration : de la mitochondrie isolée à la cellule unique vivante.

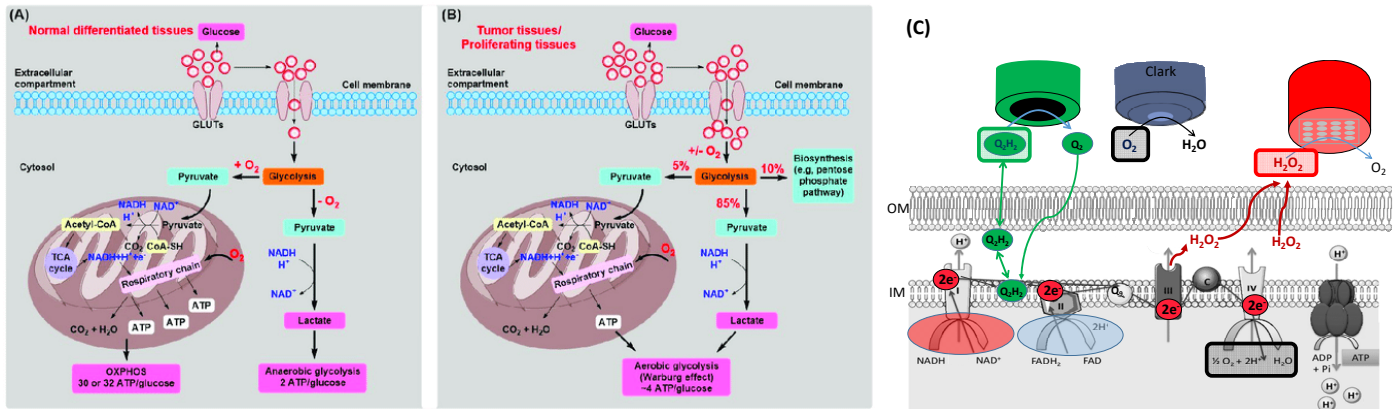


Figure 1 : Schémas décrivant : (A) les voies de biosynthèse de l'ATP, (B) la mise en place de l'effet Warburg dans les cellules tumorales (Fan T_u et al, *Cancers*, **2019**, 11, 317) ; (C) l'analyse multiparamétrique de l'état redox mitochondrial.

Des travaux préliminaires ont été menées entre les deux équipes, ayant montré la possibilité d'une analyse redox des quinones sur mitochondries isolées (levures *Saccharomyces cerevisiae*). Sur cette base, **nous développerons dans le projet une mesure électrochimique de l'état redox sur des cellules entières**. Notre étude sera fondée sur le développement de capteurs et de méthodes électrochimiques (Figure 1c) pour l'analyse des quinones (électrode sélective) couplées à la mesure de la respiration cellulaire (oxygraphie par une électrode de type Clark) et de la production de ROS (microélectrode sélective et spectroscopie de fluorescence avec le système amplex red). La caractérisation de l'état redox des quinones mitochondriales sera corrélée à celui d'autres molécules antioxydantes (glutathion GSH ou GSSG) ou dans des conditions d'induction d'un stress oxydant, ou encore de levée du stress original. **Dans un second temps, le rôle de cet état redox dans le processus physiopathologique qu'est « l'effet Warburg » sera analysé et modulé, afin de déterminer son importance et sa relevance en tant que cible thérapeutique, i.e.** pour répondre à la question : une diminution de l'état redox des quinones dans le cadre d'un effet Warburg permet-elle de ralentir la prolifération cellulaire ? Cette mesure pourrait ainsi servir de cible pharmacologique.

Les fondements techniques, analytiques (couplage microélectrochimie-microscopie) et biologiques (souches de levures et lignées cellulaires), requis pour l'accomplissement de ce projet ont été établis par les deux laboratoires travaillant ensemble depuis environ 10 ans, offrant un gage de réussite potentielle élevée du projet. Par ailleurs, Un accent particulier sera mis sur la formation/insertion professionnelle du ou de la doctorant.e. Le ou la candidat.e pourra acquérir des compétences interdisciplinaires par des formations dans certaines sous-disciplines, afin de mener à bien son projet de thèse et être l'élément fédérateur entre les deux équipes.

Sélections de publications des équipes en relation avec le sujet :

Analytical Chemistry, **2013**, 85, 5146 ; *Angewandte Chemie-Inter. Edit*, **2014**, 126, 6773 ; *Analytical & Bioanalytical Chemistry*, **2014**, 406, 931 ; *Electrochimica Acta*, **2014**, 126, 171 ; *Analytical Chemistry*, **2016**, 88, 6292 ; *Integrative Biology*, **2016**, 8, 836 ; *J. Biol. Chem.*, **2018**, 33, 12843 ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 14753 ; *Biosensors & Bioelectronics*, **2019**, 126, 672 ; *Cells*, **2019**, 4, 287 ; *Cellular Molecular Life Sciences* **2020**, 3, 455 ; *Frontiers In Oncology*, **2020**, 10, 1333 ; *Mitochondrial Medicine: Methods and Protocols*, **2021**, in press.