

Offre de thèse – Doctorat en nanomatériaux, protéomique et intelligence artificielle

Conception assistée par l'intelligence artificielle d'une bibliothèque de nanoparticules magnétiques pour l'exploration approfondie du protéome sérique humain

Financement : PEPR DIADEM – Matériaux avancés pour la médecine du futur

Durée : 36 mois

Localisation : Bordeaux, France

Début de thèse : à définir selon le calendrier de recrutement

Contexte

Le protéome circulant constitue une source majeure d'informations pour comprendre les mécanismes biologiques et identifier de nouveaux biomarqueurs de maladies. Son exploration reste toutefois limitée par l'extrême dynamique de concentration des protéines sériques : les protéines les plus abondantes, telles que l'albumine et les immunoglobulines, peuvent masquer des protéines beaucoup moins abondantes, potentiellement porteuses d'informations diagnostiques ou pronostiques.

Les nanoparticules (NPs) offrent une approche originale pour contourner cette limitation. Lorsqu'elles sont mises en contact avec un fluide biologique, elles adsorbent spontanément des protéines à leur surface et forment une **couronne protéique** (« **protein corona** »), dont la composition dépend étroitement de leurs propriétés physico-chimiques et de leur chimie de surface.

MAGNIPROT propose d'exploiter cette propriété pour développer une stratégie d'enrichissement du protéome sérique. L'ambition est de passer d'une sélection empirique des nanoparticules à une **conception guidée par les données**, afin de relier leurs caractéristiques physico-chimiques aux protéines capturées et d'identifier un panel restreint de nanoparticules complémentaires permettant d'explorer une fraction plus large du protéome sérique. Cette démarche permettrait, à terme, de développer un **kit standardisé d'enrichissement protéique** pour la protéomique biomédicale.

Objectifs de la thèse

La thèse aura pour objectif de développer et d'optimiser une bibliothèque de nanoparticules magnétiques capables d'enrichir sélectivement différentes populations de protéines sériques, puis de comprendre et prédire les relations entre leurs propriétés physico-chimiques, les profils protéomiques obtenus et les performances d'enrichissement.

Le projet s'articulera autour de trois axes complémentaires :

1. Développement et caractérisation d'une bibliothèque de nanoparticules. Une bibliothèque d'environ une centaine de nanoparticules magnétiques supracolloïdales sera développée à partir de nanostructures de maghémite. Le/la doctorant(e) participera notamment à leur fonctionnalisation post-PEGylation et à leur caractérisation physico-chimique afin de générer des identités de surface diversifiées et précisément décrites. L'objectif sera de construire une véritable **carte d'identité physico-chimique de chaque nanoparticule**.

2. Développement d'un workflow automatisé de protéomique haute résolution. Les nanoparticules seront incubées avec des sérums humains de référence afin de générer leurs couronnes protéiques. Le/la doctorant(e) contribuera à un workflow automatisé de préparation et d'enrichissement sur le robot **Biomek i5** de la plateforme OncoProt-TBMCore, avec séparation magnétique sur plaque 96 puits et analyse par nanoLC-MS/MS haute résolution (**Orbitrap Exploris 480**). Une attention particulière sera portée à la reproductibilité, à la quantification label-free et à l'enrichissement de protéines de faible abondance.

3. Intelligence artificielle et optimisation des nanoparticules. Les données physico-chimiques et protéomiques seront intégrées dans des approches de science des données, d'apprentissage automatique et d'intelligence artificielle explicable (XAI). Les analyses viseront à identifier des profils d'adsorption, à modéliser les relations entre propriétés des nanoparticules et couronnes protéiques, à mettre en évidence les déterminants physico-chimiques les plus influents et à optimiser un panel minimal de nanoparticules



maximisant la couverture du protéome. Les modèles pourront également guider la conception de nouvelles nanoparticules qui seront ensuite produites et testées expérimentalement.

Encadrement et environnement scientifique

La thèse sera conduite à Bordeaux dans un environnement interdisciplinaire réunissant trois expertises complémentaires :

- **ICMCB – Université de Bordeaux / CNRS / Bordeaux INP** : synthèse, chimie de surface et caractérisation des nanoparticules magnétiques. Encadrement : Stéphane Mornet (directeur de thèse).
- **OncoProt – TBMCore, Université de Bordeaux / Inserm / CNRS** : protéomique quantitative haute résolution, automatisation des préparations d'échantillons et workflows LC-MS/MS. Co-encadrement : Anne-Aurélié Raymond.
- **LaBRI – Université de Bordeaux / CNRS / Bordeaux INP / Inria** : science des données, bioinformatique, apprentissage automatique et intelligence artificielle explicable. Co-encadrement : Victoria Bourgeais.

Profil recherché

Nous recherchons un(e) candidat(e) titulaire d'un Master 2 ou d'un diplôme équivalent en biochimie, nano/bio-technologies, bioinformatique ou dans un domaine proche, souhaitant s'engager dans une thèse à l'interface entre expérimentation et analyse de données. Une formation ou une première expérience en protéomique, spectrométrie de masse, biologie moléculaire, nanomatériaux, bioinformatique ou apprentissage automatique sera appréciée, sans qu'une expertise préalable dans l'ensemble de ces domaines soit attendue.

Le/la candidat(e) devra montrer un intérêt pour les approches expérimentales et quantitatives, les projets interdisciplinaires et l'analyse de données biologiques, ainsi que de la rigueur et de l'autonomie. Des bases en statistiques ou en apprentissage automatique, des compétences en programmation (R ou Python) et un bon niveau d'anglais scientifique seront également appréciés.

Références sélectionnées

- Yamine E, Adumeau L, Abboud M, Mornet S, Nakhl M, Duguet E. Towards Polymeric Nanoparticles with Multiple Magnetic Patches. *Nanomaterials*. 2021;11:147. <https://doi.org/10.3390/nano11010147>
- Delamarre A, Decraecker M, Blanc JF, Di Tommaso S, Dourthe C, Dupuy JW, Moreau M, Allain N, Mahouche I, Giraud J, Bénard G, Lalou C, Pinson B, Bioulac-Sage P, Toulouse C, Morisset A, Boursier J, Le Bail B, Raymond AA, Saltel F. Proteomic profiling of advanced hepatocellular carcinoma identifies predictive signatures of response to treatments. *bioRxiv [Preprint]*. 2025 Jan 3:2025.01.03.631224. doi: 10.1101/2025.01.03.631224.
- Ezzoukhry Z., Henriët E., Cordelières F.P., Dupuy J.W., Maître M., Gay N., Di-Tommaso S., Mercier L., Goetz J.G., Peter M., Bard F., Moreau V., Raymond A.-A., Saltel F. Combining laser capture microdissection and proteomics reveals an active translation machinery controlling invadosome formation. *Nat Commun*. 2018 May 23;9:2031. doi: 10.1038/s41467-018-04461-9.
- Bourgeais V, Laurent T, Hanczar B. Going beyond the limited amount of transcriptomics through self-supervision. 20th IEEE Conference on Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology; 2023.
- Bourgeais V, Zehraoui F, Hanczar B. GraphGONet: A self-explaining neural network encapsulating the Gene Ontology graph for phenotype prediction on gene expression. *Bioinformatics*. 2022;38(9):2504–2512. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btac147>

Candidature

Les candidat(e)s intéressé(e)s sont invité(e)s à transmettre :

- un CV détaillé ;
- une lettre de motivation présentant leur intérêt pour le projet ;
- leurs relevés de notes de Master ;
- les coordonnées de deux personnes susceptibles de fournir une recommandation.

Contacts scientifiques : Stéphane Mornet (ICMCB) stephane.mornet@cnrs.fr ; Anne-Aurélié Raymond (OncoProt – TBMCore) anne-aurelie.raymond@inserm.fr ; Victoria Bourgeais (LaBRI) victoria.bourgeais@u-bordeaux.fr .