

## Développement d'une plateforme instrumentale nucléarisée et des méthodes associées d'analyse d'espèces actinides-peptides d'intérêt en toxicologie nucléaire

Comprendre et limiter l'impact des actinides (An) générés par la recherche et l'industrie sur l'homme est un enjeu fort qui repose sur une meilleure compréhension de leur toxicité, liée à la connaissance de l'affinité de ces An pour leurs protéines cibles. L'étude des propriétés complexantes de bibliothèques de peptides biomimétiques de ces protéines cibles avec les An est une voie prometteuse pour identifier les paramètres clés à l'origine de cette affinité et proposer des sites de coordination potentiels des An dans les protéines, encore inconnus à ce jour. Ces données sont également essentielles pour développer de nouveaux agents décorporants hautement sélectifs.

Dans ce projet, un dispositif instrumental nucléarisé sera développé dans une zone dédiée à la manipulation d'échantillons radioactifs, pour déterminer en une analyse unique, l'échelle d'affinité pour les An (Pu, Am, Cm...) de peptides biomimétiques. Les échantillons contenant des mélanges d'espèces An-peptides à l'état de traces, la stratégie repose sur la mise au point du couplage simultané de la séparation de ces espèces par chromatographie d'interaction hydrophile (HILIC), avec une détection par spectrométries de masse à source d'ionisation électrospray (ESI-MS) et à source plasma à couplage inductif (ICP-MS). La faisabilité de ce couplage simultané a été démontrée par le laboratoire d'accueil dans conditions non nucléarisées, en laboratoire conventionnel.

Le/la candidat(e) sera en charge de l'adaptation du couplage simultané HILIC-ESIMS/ICPMS à des équipements nucléarisés, en tenant compte des contraintes imposées par les boîtes à gants (BAG) ainsi que par les caractéristiques techniques de chaque instrument. Le projet porte en particulier sur l'implantation en BAG d'un ESI-MS en version nucléarisable et des systèmes chromatographiques associés, ainsi que la réalisation du couplage de cet ensemble à un ICP-MS déjà nucléarisé. La conception de cette plateforme instrumentale exige des modifications techniques, telles que l'adaptation des sources d'ionisation à l'interface de nucléarisation, la conception à façon d'interfaces de passage à travers la façade des BAG, pour les connectiques électriques et l'apport des fluides, les modifications du passeur automatique qui devront permettre son pilotage à distance etc... Cette étape de nucléarisation sera validée par l'analyse d'échantillons connus.

A son issue, les développements analytiques concernant les conditions de séparation des espèces An-peptides par HILIC, la caractérisation structurale des espèces par ESI-MS et la caractérisation élémentaire et isotopique des An par ICP-MS seront mis au point. La distribution quantitative des An ainsi déterminée dans chaque espèce par cette approche intégrée, permettra d'établir des échelles d'affinité en une analyse unique. Selon la même démarche, la sélectivité des peptides les plus affins sera évaluée vis-à-vis des ions compétiteurs endogènes ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ), en présence des An.

Ce projet post-doctoral (12 mois renouvelables) sera mené en collaboration entre deux laboratoires:

- Le LANIE (Laboratoire de développement Analytique Nucléaire, Isotopique et Élémentaire) :  
laboratoire d'accueil  
Département de Physico-Chimie - Service d'Etudes Analytiques et de Réactivité des Surfaces

Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives - Direction de l'Energie Nucléaire  
- Centre de Saclay

- Le CIBEST (Chimie Interface Biologie pour la Santé l'Environnement et la Toxicologie) : conception et synthèse de séries de peptides acides et phosphorés, biomimétiques de protéines de haute affinité pour les An  
Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé (SyMMES), UMR 5819 CEA – CNRS – UGA, INAC  
Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives – Direction de le Recherche Fondamentale - Centre de Grenoble

Le/la candidat(e) bénéficiera d'un parc analytique de pointe en laboratoire conventionnel mais aussi en zone contrôlée, dédiée à la manipulation d'échantillons radioactifs, ainsi que des compétences et de l'expérience des agents du LANIE dans le domaine de la nucléarisation d'instruments, de l'analyse de spéciation, des techniques séparatives couplées à différents spectromètres de masse, du traitement des signaux transitoires et de l'analyse élémentaire et isotopique de haute précision. Il bénéficiera également de l'expertise du CIBEST, dans le domaine de la chimie biomimétique, du design et de la synthèse de peptides pour la chélation des métaux.

Les compétences et l'expérience acquises par le/la candidat(e) au cours de ce projet post doctoral, en instrumentation et en chimie analytique, seront des atouts pour son projet professionnel. Il/elle pourra étendre ses connaissances à l'étude de l'interaction de nombreux éléments/métaux avec divers ligands organiques pour des applications variées, telles que l'évaluation de l'impact des radionucléides/métaux hautement toxiques sur l'homme et l'environnement, l'analyse de spéciation d'éléments dans des mélanges complexes, le développement de procédés de traitement pour le recyclage de métaux stratégiques ou de combustibles nucléaires usés...

#### **Profil recherché:**

Doctorat dans le domaine de la chimie analytique et instrumentation, avec une expérience solide dans le couplage de techniques séparatives avec la spectrométrie de masse. Une expérience de travail en boîte à gants sera un plus.

Le candidat sera en charge de la gestion du projet, couvrant le travail de nucléarisation des instruments, incluant l'interaction avec des entreprises et les agents du LANIE, la mise au point des développements analytiques avec ces instruments nucléarisés en interaction avec le CIBEST, la synthèse, l'interprétation et le compte rendu des résultats et leur valorisation sous forme de communications et de publications. Le candidat doit être autonome et force de proposition, mobile, démontrer une aptitude à rédiger, communiquer et à travailler dans une démarche interdisciplinaire.

#### **Prise de fonctions :**

Premier trimestre 2019 – Centre de Saclay, à 20 km de Paris

#### **Contacts:**

Merci d'envoyer un email avec un CV détaillé, la liste de vos publications et une lettre de motivation à : [carole.bresson@cea.fr](mailto:carole.bresson@cea.fr), DPC/SEARS/LANIE, CEA Saclay – Tel : +33 1.69.08.83.48 et [pascale.delangle@cea.fr](mailto:pascale.delangle@cea.fr), CIBEST, SyMMES, UMR 5819 CEA – CNRS – UGA, INAC, CEA Grenoble – Tel : +33 4 38.78.98.22

#### **References**

- 1 : M. Starck, F. A. Laporte, S. Oros, N. Sisommay, V. Gathu, P. L. Solari, G. Creff, J. Roques, C. Den Auwer, C. Lebrun, P. Delangle, Chemistry – A European Journal 23 (2017) 5281.
- 2 : C. Lebrun, M. Starck, V. Gathu, Y. Chenavier, P. Delangle, Chemistry – A European Journal 20 (2014) 16566.
- 3 : L. Beuvier, C. Bresson, A. Nonell, L. Vio, N. Henry, V. Pichon, F. Chartier, RSC Advances 5 (2015) 92858.

4 : E. Paredes, E. Avazeri, V. Malard, C. Vidaud, P. E. Reiller, R. Ortega, A. Nonell, H. Isnard, F. Chartier, C. Bresson, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 113 (2016) 14007.

5 : E. Paredes, E. Avazeri, V. Malard, C. Vidaud, R. Ortega, A. Nonell, H. Isnard, F. Chartier, C. Bresson, Talanta 178 (2018) 894