

## Projet de Recherche, Stage de Master 2 (Février-Juillet 2021)

### Responsables du projet:

**TATIBOUET Arnaud**, Professeur, ICOA (UMR CNRS 7311), Orléans  
**AUCAGNE Vincent**, Directeur de Recherche, CBM (UPR CNRS 4301), Orléans  
Encadrant direct: **TOMAS Josip**, doctorant

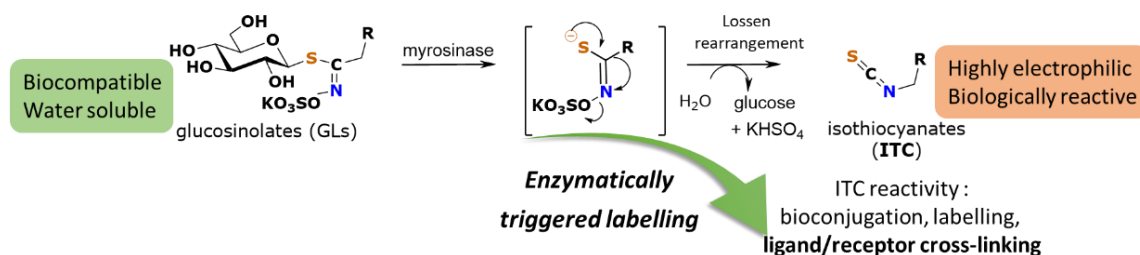
Collaborations : **BELTRAMO Massimiliano**, Directeur de Recherche, PRC (UMR INRA 0085), Nouzilly

Laboratoires d'accueil : ICOA – UMR CNRS 7311 et CBM – UPR CNRS 4301, Orléans

### Sujet :

Approches moléculaires des couplages croisés (« *cross-linking* ») peptide-récepteur, stratégies enzymatiques ?

L'objectif du projet est d'explorer le potentiel d'un système enzymatique pour réaliser *in vitro* des réactions de « *cross-linking* » peptide/récepteur à la surface de cellules vivantes. Cette approche serait une alternative aux techniques de couplage croisé actuellement utilisée pour l'identification et la visualisation d'un récepteur reconnu par un ligand spécifique. Parmi ces techniques, le « *photocrosslinking* » ou couplage croisé par photoirradiation s'appuie sur la formation *in situ* d'un nitrène ou carbène. Cette méthode a souvent pour défaut une trop grande réactivité avec l'eau et la nécessité du bon positionnement vis-à-vis du récepteur. La pré-incorporation d'une entité électrophile pour réagir avec un résidu nucléophile est une méthode plus récente. Elle permet un marquage sélectif par l'affinité protéine-ligand mais souffre de limitations : la vitesse de réaction du couplage est souvent faible et la synthèse et la stabilité du réactif sont souvent problématiques. Notre projet s'appuie sur une réaction naturelle (schéma) pour conduire à la formation d'un isothiocyanate dont la réactivité intermédiaire pourra être complémentaire des approches existantes.



Le candidat à ce projet, travaillera à la conception de l'entité réactive et à l'élaboration des séquences de synthèse. Il étudiera la réalisation de couplages modèles et l'incorporation de l'entité réactive dans un ligand peptidique. Le projet sera réalisé en partenariat entre l'équipe Glycochimie de l'ICOA où les premières séquences de synthèse seront effectuées et avec le groupe Chimie Bioorthogonale et Protéines de Synthèse du CBM où la préparation des ligands peptidique sera réalisée. L'évaluation biologique des molécules synthétisées sera réalisée en partenariat avec le Dr Massimiliano Beltramo.

Les candidats motivés & intéressés sont priés de faire parvenir un CV, une lettre de motivation, une lettre de recommandation et leurs relevés de notes de Master par e-mail au Pr. Arnaud Tatibouët ([arnaud.tatibouet@univ-orleans.fr](mailto:arnaud.tatibouet@univ-orleans.fr)).

Financement : Réseau Thématique de Recherche MotivHealth (Molecular and Technological innovation for health), gratification de stage

Principaux travaux publiés en relation avec le projet :

- M. Beltramo et al., J. Med. Chem. 2015, 58, 3459–3470. <https://doi.org/10.1021/jm5019675>
- C. Decourt et al., Sci. Rep. 2016, 6, 26908. <https://doi.org/10.1038/srep26908>
- G. Cutolo et al., Org. Biomol. Chem. 2018, 16, 4900–4913. <https://doi.org/10.1039/C8OB01128A>
- J. W. Fredy et al. Bioconjugate Chem. 2019, 30, 1385–1394 <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.9b00153>.