



Offre de thèse en Chimie Organique

Foldamères trifluorométhylés : des structures peptidiques actives sur les membranes et l'inhibition de l'agrégation des protéines.

Etablissement : [CY Cergy Paris Université](#) **École doctorale :** [Sciences et Ingénierie](#) (n°417)

Unité de recherche : BioCIS, Equipe de Chimie Biologique – UMR 8076

Encadrement de la thèse : Thierry Brigaud et Grégory Chaume

Financement prévu : du 01-10-2021 au 30-09-2024, origine : Ministère ESR

Date limite de candidature : 12 juin 2021

Description du projet : Les structures secondaires des protéines, telles que les hélices- α et les hélices polyproline II (PPII) sont souvent stabilisées par des liaisons hydrogène $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ et par des interactions entre chaînes latérales telles que des interactions hydrophobes. Les peptides capables de mimer ces structures secondaires sont des molécules candidates très prometteuses pour moduler les interactions protéine-protéine et protéine-membranes [1]. Malheureusement, leur utilisation en thérapeutique reste très limitée du fait de leur faible résistance à la protéolyse. Les foldamères peptidomimétiques sont une classe de composés capables d'adopter des structures secondaires bien définies avec l'avantage d'être très stables vis-à-vis des protéases. Dans le même temps, l'emploi des composés fluorés en chimie médicinale s'est largement popularisé, l'incorporation d'atomes de fluor présentant un intérêt majeur pour moduler leurs propriétés [2]. Même si la combinaison du fluor et des foldamères apparaît comme une stratégie innovante pour le développement de nouveaux médicaments, les foldamères fluorés restent à ce jour des composés pratiquement inexplorés en chimie médicinale.

Objectifs : Dans ce projet de thèse, nous nous proposons d'étudier l'effet de l'introduction de motifs fluorés spécifiques dans des foldamères mimant des hélices α , des hélices 3_{10} et des hélices type polyproline II. Nous étudierons l'influence des groupements fluorés sur (i) leur structuration, (ii) leur stabilité vis-à-vis de la protéolyse, (iii) leur capacité à interagir avec des protéines amyloïdes pour inhiber leur agrégation, (iv) leur capacité à interagir avec des biomembranes pour agir en tant que peptides antimicrobiens (AMP) et peptides pénétrant dans des cellules (CPP).

Méthodologie : La première partie de la thèse sera consacrée à la synthèse de foldamères de type poly-Aib (poly-acide aminoisobutyrique) fluorés. Les peptides riches en résidus Aib, tels que les peptaibols, sont connus pour se structurer en hélice 3_{10} [3] et présenter une activité antimicrobienne [4]. Notre équipe de recherche a récemment montré que l'incorporation de la (R)- ou la (S)-trifluorométhylalanine dans une chaîne peptidique permet d'augmenter de façon significative l'hydrophobie local des peptides [5] et que leur introduction en lieu et place des résidus Aib présents dans le peptide antimicrobien Harzianine HK-VI préserve la structure secondaire hélicoïdale [6]. Par ailleurs, l'incorporation de cet acide aminé hydrophobe dans une petite chaîne peptidique permettait une inhibition de l'agrégation de l'amyloïde β [7].

La deuxième partie de la thèse sera consacrée à la synthèse de foldamères fluorés présentant une structure hélicoïdale de type PPII (polyproline II). Ils seront élaborés à partir de dérivés fluorés de prolines et pseudoprolines énantio-purs d'ores et déjà développés au laboratoire [8].

Les synthèses de ces foldamères seront effectuées selon les méthodologies mises au point au laboratoire ces dernières années [9]. L'étude structurale des foldamères synthétisés sera effectuée par RMN et par dichroïsme circulaire. Les études structurales RMN complexes ainsi que les études des propriétés biologiques des foldamères synthétisés seront réalisés en collaboration avec les partenaires académiques de l'équipe de recherche.

Profil du candidat : Master 2 (ou équivalent à l'international), le candidat devra avoir une bonne connaissance théorique et pratique de la synthèse organique ainsi que des méthodes d'analyse et de caractérisation des composés organiques. Une première expérience en chimie des peptides et de bonnes connaissances en RMN pourront constituer un plus.

Pour candidater : merci d'envoyer un CV détaillé, une lettre de motivation, vos relevés de notes de M1 et M2 à thierry.brigaud@cyu.fr et gregory.chaume@cyu.fr

Références:

- [1] Groß, A.; Hashimoto, C.; Sticht, H.; Eichler, J. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2016**, *3*, doi:10.3389/fbioe.2015.00211
- [2] Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633-10640.
- [3] Jones, J. E.; Diemer, V.; Adam, C.; Raftery, J.; Ruscoe, R. E.; Sengel, J. T.; Wallace, M. I.; Bader, A.; Cockroft, S. L.; Clayden, J.; Webb, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 688-695.
- [4] de la Fuente-Nunez, C.; Whitmore, L.; Wallace, B. A. *Handbook of Biologically Active Peptides* (2nd Edition) **2013**, 150-156.
- [5] Gadais, C.; Devillers, E.; Gasparik, V.; Chelain, E.; Pytkowicz, J.; Brigaud T. *ChemBioChem* **2018**, *19*, 1026-1030.
- [6] Grage, S. L.; Kara, S.; Bordessa, A.; Doan, V.; Rizzolo, F.; Putzu, M.; Kubar, T.; Papini, A. M.; Chaume, G.; Brigaud, T.; Afonin, S.; Ulrich, A. S. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4328-4335.
- [7] Botz, A.; Gasparik, V.; Devillers, E.; Hoffmann, A. R. F.; Caillon, L.; Chelain, E.; Lequin, O.; Brigaud, T.; Khemtémourian, L. *Biopolymers, Pept. Sci.* **2015**, *104*, 601-610.
- [8] (a) Chaume, G.; Barbeau, O.; Lesot, P.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4135-4145; (b) Lubin, H.; Pytkowicz, J.; Chaume, G.; Sizun-Thomé, G.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2700-2708. (c) Malquin, N.; Rahgoshay, K.; Lensen, N.; Chaume, G.; Miclet, E.; Brigaud, T. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12487-12490. (d) Sanchez, C. A.; Gadais, C.; Chaume, G.; Girard, S.; Chelain, E.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 382-387.
- [9] (a) Chaume, G.; Simon, J.; Caupène, C.; Lensen, N.; Miclet, E.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10144. (b) Devillers, E.; Pytkowicz, J.; Chelain, E.; Brigaud, T. *Amino Acids* **2016**, *48*, 1457-1468. (c) Simon, J.; Pytkowicz, J.; Lensen, N.; Chaume, G.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5381-5392. (d) Chaume, G.; Simon, J.; Lensen, N.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T.; Miclet, E. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13602. (e) Gadais, C.; Van holsbeeck, K.; Moors, S. L. C.; Buyst, D.; Feher, K.; Van Hecke, K.; Tourwe, D.; Brigaud, T.; Martin, C.; De Proft, F.; Pytkowicz, J.; Martins, J. C.; Chaume, G.; Ballet, S. *ChemBioChem* **2019**, *20*, 2513-2518.