

Institut de Chimie de Clermont-Ferrand

ICCF - UMR 6296



Financement de thèse dans le cadre du projet ANR 2020 AmphiPep

Titre de la thèse : Conception bio-inspirée d'architectures moléculaires amphiphiles cationiques de type peptoïde pour combattre les infections bactériennes

Directeur de thèse : Dr. Sophie Faure

Co-encadrant: Dr. Olivier Roy

Unité de rattachement : Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (ICCF), thématique *PEPTOÏD* de l'équipe Chimie Organique et Médicinale (COM)

Etablissement de rattachement : CNRS

Ecole doctorale de rattachement : Ecole Doctorale des Sciences Fondamentales de l'Université Clermont Auvergne (EDSF UCA)

Contact: sophie.faure@uca.fr

Dans la lutte contre les infections bactériennes, l'émergence de résistances n'est pas la seule menace sérieuse pour les patients. Les infections associées à des modes de vie spécifiques des bactéries, telles que la sanctuarisation en biofilm ou à l'intérieur des cellules, sont également difficiles à traiter avec les antibiotiques actuellement disponibles. Par conséquent, il est non seulement nécessaire de développer de nouveaux agents antibactériens, mais également d'identifier des molécules capables de cibler les bactéries sous forme de biofilm ou à croissance intracellulaire. Dans ce contexte, les peptides antimicrobiens (PAMs) constituent une alternative thérapeutique intéressante. Cependant leur utilisation est freinée par des difficultés liées à leur isolement ou coût de synthèse, et à leur faible biodisponibilité. Néanmoins, ces peptides naturels sont une grande source d'inspiration pour le développement de nouvelles générations d'agents antimicrobiens efficaces et sécuritaires. Notamment, de nombreux peptidomimétiques et foldamères ont été conçus pour présenter la structure secondaire hélicoïdale amphipathique des AMP natifs, qui est un facteur déterminant pour leur activité par interaction avec la membrane bactérienne. Des études suggèrent que la structuration de l'oligomère amphiphile peut considérablement influencer le mode d'interaction avec la membrane et donc le mécanisme d'action.

Les oligoamides de type peptoïde sont une classe unique de foldamères qui de par leurs propriétés intrinsèques ne possèdent pas de structuration spécifique induite par un réseau de liaisons hydrogènes intramoléculaires.^[1] Les chimistes et notamment le groupe « *PEPTOÏD* » de l'ICCF, ont fait de la flexibilité conformationnelle du squelette peptoïde un atout en développant des outils de contrôle de la conformation qui permettent la conception personnalisée de structures secondaires variées.^[2]

Le travail de doctorat sera centré sur la conception, la synthèse et l'étude de nouvelles architectures moléculaires amphiphiles de type peptoïde présentant des structures secondaires variées (hélice, ruban...etc). Pour la conception de ces architectures, le projet s'appuie sur i) les propriétés intrinsèques de différents squelettes de type peptoïde (α -, β - ou α,β -peptoïdes et *ortho*-

Institut de Chimie de Clermont-Ferrand

ICCF - UMR 6296



méta- et *para*-arylopeptoides), ii) de nouveaux outils de structuration et iii) des résultats prometteurs concernant les activités antibactériennes de courts oligomères peptoides à base de triazolium.^[3] Pour la préparation des différents édifices, des méthodes de synthèse en solution ou sur support seront utilisées pour accéder à des oligomères linéaires ou cycliques. La mise en évidence des préférences conformationnelles de ces oligomères fera intervenir des études de RMN 1D et 2D, diffraction rayons X, dichroïsme circulaire et modélisation moléculaire. La capacité des différents oligomères amphiphiles à éradiquer des bactéries Gram+ et/ou Gram- sous forme de biofilm ou intracellulaire sera évaluée et leur mécanisme d'action étudié par nos partenaires microbiologistes (LMGE-Clermont-Fd et CIRI-Lyon) et biophysiciens (IC-Strasbourg).

Cette thèse fait partie du projet ANR PRC 2020 AmphiPep «*Engineering antibacterial cationic amphipathic peptidomimetics for targeting biofilm-embedded and intracellular bacteria*» qui comprend quatre partenaires : 1) Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (ICCF), UMR CNRS 6296 – UCA ; 2) Laboratoire Microorganismes : Génome Environnement (LMGE) UMR CNRS 6023 – UCA ; 3) Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), INSERM U1111-CNRS UMR5308-ENS Lyon-UCBL1 et 4) Institut de Chimie de Strasbourg (IC) CNRS UMR 7177.

Profil du candidat : Master et/ou ingénieur(e) dynamique et motivé(e) avec une formation en Chimie Organique et un intérêt particulier pour la recherche à l'interface Chimie-Biologie. De solides compétences en synthèse organique sont demandées.

Pour candidater: <https://emploi.cnrs.fr/Offres/Doctorant/UMR6296-SOPROY-002/Default.aspx>

Références: [1] Zuckermann R., Kodadek T. *Curr.Opin. Mol. Ther.* **2009**, *11*, 299. www.ronznet.com/COMT_2009.pdf [2] Roy O., Dumonteil G., Faure S., Jouffret L., Kriznik A., Taillefumier C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13533. DOI: [10.1021/jacs.7b07475](https://doi.org/10.1021/jacs.7b07475) and references herein. [3] Shyam R., Charbonnel N., Job A., Blavignac C., Forestier C., Taillefumier C., Faure S. *ChemMedChem* **2018**, *15*, 1513. DOI: [10.1002/cmdc.201800273](https://doi.org/10.1002/cmdc.201800273)