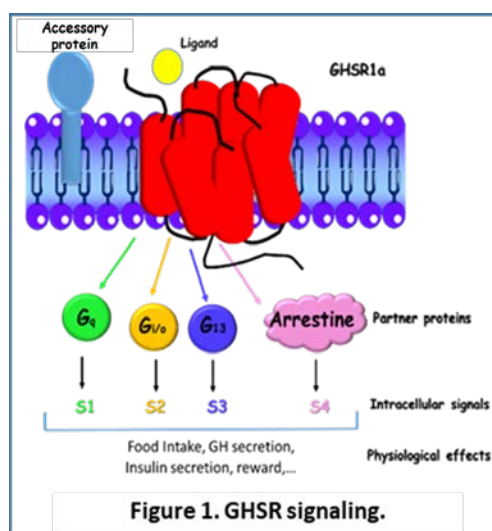


Stage 6 mois 2022-2023- Master 2 / Ingénieur 3^{ème} Année Chimie des Biomolécules

Equipe d'accueil/ Responsable Adresse	Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) - UMR 5247 Département Aminoacides Peptides et Protéines, Equipe F9 Responsable : Muriel Amblard Pôle Chimie Balard, 1919 route de Mende, 34293 Montpellier
Encadrant du stage /adresse/Téléphone/ e-mail	Sonia Cantel : sonia.cantel@umontpellier.fr (F9) Julie Kniazeff: julie.kniazeff@cnrs.fr (F13)
Titre du stage	Allosteric Modulators of GPCRs : Chemical Modulation of PP interaction in Ghrelin signaling pathway
Mots-clés	cyclic peptide– SPPS- GPCR - accessory protein - allosteric modulation

Les RCPG sont des cibles cruciales pour le développement de médicaments avec des applications dans de multiples sphères cliniques. Initialement, seul l'effet des ligands orthostériques a été exploité, donnant une image réductrice des conséquences sur la signalisation. En tenant compte des effets allostériques, l'équilibre conformationnel du récepteur est affecté, induisant un impact direct sur la signalisation. Par conséquent, la recherche de régulateurs sélectifs et de modulateurs des RCPG est l'un des principaux défis actuels en pharmacologie afin de développer de nouveaux composés présentant des propriétés pharmacochimiques améliorées et une meilleure efficacité *in vivo*. GHSR-1a est une protéine pléiotropique, affichant de nombreuses voies de signalisation différentes pour contrôler des fonctions biologiques centrales. La modulation allostérique par sa protéine accessoire MRAP2 est une caractéristique décisive mais encore sous-explorée de la signalisation induite. Dans ce contexte, nous avons pour objectif de concevoir, synthétiser, caractériser et tester pharmacologiquement des composés originaux qui cibleraient et perturberaient le complexe GHSR1a:MRAP2.



Les objectifs du stagiaire de niveau M2 focaliseront ici sur la synthèse de peptides et analogues contraints (peptides cycliques incluant d'autres modifications chimiques), de les caractériser (MS, CD,...) L'interdisciplinarité de ce programme de recherche associant la chimie et la biologie (évaluation biologique de l'action intracellulaire d'une biomolécule permettra à terme i) d'élucider divers mécanismes moléculaires restant encore aujourd'hui inconnus, ii) de concevoir des molécules actives pour améliorer la santé humaine sur la base de concepts pharmacologiques récents et d'une approche rationnelle de la synthèse chimique. Cela devrait conduire à la génération de composés originaux - modulateurs allostériques, ciblant une cible très recherchée (GHSR) qui pourrait ouvrir la voie à une nouvelle génération de composés thérapeutiques avec des applications telles que l'obésité et les troubles métaboliques, deux problèmes majeurs de santé publique dans lesquels la ghréline, ligand endogène agoniste de GHSR est impliquée.