

Stage Recherche Chimie – Février 2025

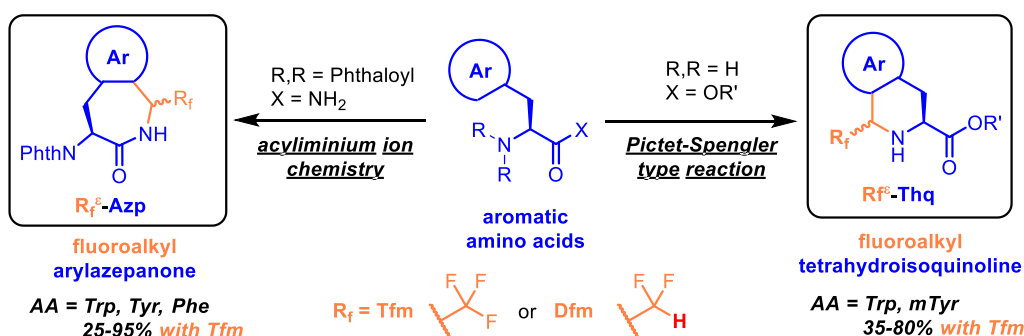
Acides aminés contraints difluorométhylés : synthèse, étude structurale et incorporation dans des analogues biaisés de Ang II

L'angiotensine II (**Ang II**) est un octapeptide (*H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH*) jouant un rôle crucial dans le système Rénine/Angiotensine, notamment dans la régulation de la pression artérielle.¹ Les **maladies cardiovasculaires** représentent aujourd'hui l'une des principales causes de mortalité dans le monde, l'**hypertension** en étant l'un des principaux facteurs de risque. **Ang II** et ses récepteurs constituent ainsi une cible thérapeutique de choix. **Ang II** exerce son activité via deux **récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs)**, AT1R et AT2R : si AT1R est responsable de l'augmentation de la pression artérielle, des études récentes montrent que le recrutement intracellulaire de la β -arrestine 2, plutôt que de la protéine G, entraîne des effets **cardioprotecteurs**.¹ Le développement de ligands induisant une telle **sélectivité fonctionnelle (ligands biaisés)** représente ainsi une nouvelle voie thérapeutique.

Dans le projet FALCon (financé par l'AAP ANR JCJC 2026), nous proposons d'étudier **l'influence du contrôle conformationnel de l'extrémité C-terminale d'Ang II sur sa sélectivité fonctionnelle**. Cette approche repose sur des **contraintes cycliques** (scaffolds **Thq** et **Azp**) et des **groupements fluoroalkyles** ($-\text{CF}_3/\text{Tfm}$ et $-\text{CF}_2\text{H}/\text{Dfm}$), afin de contrôler l'orientation de la chaîne latérale et la conformation de la liaison peptidique.² Des dérivés trifluorométhylés ont déjà été synthétisés via des réactions de type **Pictet-Spengler**.³ Le **Dfm**, avantageux par sa capacité à établir des liaisons H tout en conservant une forte hydrophobie, s'est révélé encore plus efficace que le **Tfm** pour contrôler la conformation de la liaison amide, comme nous l'avons montré sur des dérivés de Pro.⁴

L'objectif du stage sera **d'élargir cette méthodologie aux dérivés difluorométhylés**, qui seront dérivatisés pour étudier leur structure (RMN, RX), puis incorporés dans des analogues d'**Ang II** par synthèse supportée sur phase solide (**SPPS**).

Le stage se déroulera au laboratoire **BioCIS de CY Cergy Paris Université**, sous la direction du Dr Simon Gonzalez, avec l'appui d'un doctorant (Kaïs Ramounet). Durée : **6 mois**, avec **gratification financière**.



Compétences requises : L'étudiant(e) devra être motivé(e), posséder de solides **connaissances théoriques et pratiques en Chimie Organique**. En particulier, des compétences en chromatographie et en RMN seront attendues. Des connaissances en *Chimie du Fluor* et/ou *synthèse peptidique* seront appréciées.

Candidature : Les candidatures (**CV, lettre de motivation, relevés de notes L3, M1 ou équivalent**) sont à adresser au Dr Simon GONZALEZ (simon.gonzalez1@cyu.fr) et au Pr Grégory Chaume (gregory.chaume@cyu.fr) avant le **31/10/2026**.

Références :

¹ Delaitre, C., et al., *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 6738. ² (a) Van der Poorten, O., et al., *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 10865, (b) Chaume, G. et al. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 13602. ³ Loisons, L., et al., In *37th European Peptide Symposium*, Florence, Italy, 2024. ⁴ Malquin, N., et al., *Chem. Comm.* **2019**, 55, 12487.