

Sujet de stage de Master 2

Laboratoire : Département de Chimie Moléculaire UMR CNRS 5250

Directeur : Dr Didier Boturyn

Intitulé de l'équipe : I2BM

Responsable : Dr. D. Boturyn

Nom et Qualité du Responsable du Stage : Dr. Didier Boturyn

HDR oui

Adresse : Bâtiment NanoBio, 570, rue de la Chimie, domaine universitaire

Tél : 04 56 52 08 32

email : didier.boturyn@univ-grenoble-alpes.fr

Parcours de Master 2 (*Rayer la/les mention(s) inutile(s)*) :

Chemistry for Life Sciences (CLS)

Polymers for Advanced Technologies (PTA)

Organic Synthesis (SOIPA)

Titre du sujet : Mise au point d'une stratégie de synthèse par étiquetage fluoré pour la purification de séquences peptidiques complexes.

Objectifs visés du stage :

L'objectif du stage, en collaboration avec l'entreprise « Smartox Biotechnology (CEO Rémy Bérout) », est de préparer des tags fluorés qui seront introduits lors de la synthèse peptidique sur support et qui permettront une optimisation de leur purification.

Intérêts pédagogiques et compétences visées :

Le stage permettra à l'étudiant(e) de se familiariser avec la synthèse de peptides sur support solide et le développement de nouvelles techniques de purification plus performantes. Il/elle aura aussi l'occasion de travailler en collaboration avec une société privée (Smartox Biotechnology), ce qui pourra déboucher sur un financement de thèse Cifre.

Résumé : Malgré les progrès considérables réalisés depuis plus d'un demi-siècle, notamment le développement de la synthèse peptidique sur support solide (SPPS) par Bruce Merrifield (Prix Nobel de chimie en 1984) et le développement de nouvelles techniques de purification, un des facteurs limitant en synthèse peptidique demeure les chromatographies longues, consommatrices de solvants et parfois particulièrement laborieuses. Depuis quelques années, l'utilisation de tags fluorés peut permettre de prévenir ce genre d'inconvénients. Le principe repose sur l'étiquetage de molécules organiques par une chaîne fluorée leur conférant ainsi une forte affinité pour les solvants fluorés ainsi que pour les phases solides fluorées (silice fluorée par exemple). Cela va permettre d'isoler rapidement et simplement les composés munis d'un tag fluoré de ceux qui ne le sont pas par extraction en phase solide ou par HPLC en phase fluorée. Il est donc envisageable grâce à cette technique de séparer les peptides désirés de ses éventuels sous-produits de dégradation post SPPS (de-amidation, oxydation de certains résidus, formation de pont disulfure, etc). Dans un premier temps, des groupes protecteurs fluorés de nature différente (dérivés du Fmoc ou de Msc) et comprenant des tailles de chaîne fluorée variables (C_5F_{11} à $C_{15}F_{31}$) seront préparés. Ils seront ensuite introduits lors de la SPPS selon deux stratégies différentes : fluorous capping (où seuls les peptides tronqués sont fluoro-étiquetés) et fluorous tagging (où seule la séquence peptidique désirée est fluoro-étiquetée). Finalement, la purification des peptides fluorés sera étudiée en explorant plusieurs paramètres, tels que l'influence de la taille du tag fluoré (nombre d'atome de fluor), la pertinence des groupements protecteurs sélectionnés (fluoro-Fmoc versus fluoro-Msc), et la mise point de la technique f-HPLC en phase inverse.

Approches & matériels utilisés :

Synthèse organique, synthèse de peptides sur support solide, purification HPLC, analyse LC/MS.

Domaines de compétences souhaitées du candidat :

Très bon niveau en chimie organique et notamment en synthèse de biomolécules.

Dates du stage : janvier 2022 - juin 2022