

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. Mélissa Degardin

HDR non

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

Tél : 04 76 52 08 37 **email** : melissa.degardin@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 : Synthèse d'une librairie et sélection de ligands peptidiques par « synthèse guidée par la cible » pour la conception d'agents de ciblage tumoral hautement spécifiques

Objectifs visés du stage :

L'objectif du stage est de contribuer à la conception de ligands peptidiques de ciblage tumoral hautement spécifiques. Le/la stagiaire sera en charge de la synthèse d'une librairie de peptides modifiés ; puis de la sélection, parmi ces librairies, de ligands de haute spécificité pour la cible protéique *via* un processus de synthèse guidée par la cible impliquant des ligations chimiques biocompatibles au motif RGD.

Intérêts pédagogiques et compétences visées:

Lors de ce stage, le/la stagiaire pourra se familiariser avec les techniques de synthèse (chimiques et bio-orthogonales), de purification et d'analyse, manuelles et automatisées, utilisées en laboratoire dans le domaine des biomolécules peptidiques.

Résumé :

Le ciblage tumoral d'agents de contraste et/ou cytotoxiques permet d'améliorer leur efficacité, et peut être réalisé *via* une reconnaissance sélective de protéines surexprimées à la surface des cellules cancéreuses, telle que l'intégrine $\alpha_v\beta_3$. La séquence peptidique Arg-Gly-Asp (RGD), reconnue par plusieurs intégrines, a été largement étudiée comme agent de ciblage *in vivo*. Dans le cadre d'un projet financé par l'IDEX, nous cherchons à améliorer la spécificité des agents de ciblage basés sur le motif RGD pour l'intégrine $\alpha_v\beta_3$. Les domaines extracellulaires des intégrines contiennent plusieurs sites d'associations et la présentation concomitante d'une séquence secondaire au motif RGD devrait permettre d'augmenter la spécificité du ligand. Nous proposons d'identifier, parmi des librairies, de courts fragments peptidiques ayant une affinité pour un domaine de liaison secondaire de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$; puis de les associer au motif RGD afin de concevoir de nouveaux ligands ciblant spécifiquement le récepteur intégrine $\alpha_v\beta_3$. Pour cela, nous souhaitons développer une méthodologie de synthèse biocompatible originale dirigée par la cible protéique. Ainsi l'association covalente de ces séquences affines, porteuses d'une fonction réactive (e.g. alcyne), au ligand primaire RGD porteur d'une fonction complémentaire (e.g. azide), sera catalysée par l'intégrine ciblée. L'objectif du/de la stagiaire sera de synthétiser des librairies de peptides puis de sélectionner les ligands les plus spécifiques pour l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ par chimie dirigée.

Approches & matériels utilisés:

Synthèse manuelle d'acides aminés modifiés, synthèse automatisée de peptides sur support solide, purification HPLC, analyse LC/MS ; méthodes de ligations bio-orthogonales ; chimie dirigée.

Domaines de compétences souhaitées du candidat :

Bon niveau en chimie organique et/ou chimie des biomolécules. Intérêt pour l'interface chimie-biologie.

Dates du stage : janvier 2023 - juin 2023