

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. Thomas Lavergne](#)

HDR oui

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

Tél : 04 76 52 08 36 **email** : thomas.lavergne@univ-grenoble-alpes.fr (ORCID: 0000-0002-0029-0015)

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 : Chimie combinatoire encodée pour le développement de ligands d'ADN G-quadruplex

Objectifs visés du stage :

L'objectif du stage est de contribuer à la synthèse d'une librairie combinatoire de dérivés peptidiques conçus pour reconnaître de manière spécifique des structures ADN d'intérêts biologiques nommées G-quadruplex. Dans ce cadre, le/la stagiaire sera en charge de la synthèse combinatoire de peptoides modèles et de leurs conjugaisons avec des codes-barres moléculaires permettant de les identifier (ADN double brin). Ce travail de synthèse et d'assemblage moléculaire sera réalisé en collaboration avec un doctorant en s'appuyant sur les méthodes et techniques maîtrisées au laboratoire.

Intérêts pédagogiques et compétences visées:

Le projet est en adéquation avec les unités d'enseignement de bio-organique et chimie organique des parcours (CLS) et (SOIPA). Il permettra à l'étudiant de valoriser ses compétences théoriques et expérimentales (synthèse, méthode de purification et analyse) au contact de différentes classes de molécules organiques ainsi que des biopolymères oligonucléotides et pept(o)ides et, au besoin, de s'initier à la biologie moléculaire (PCR, ligation, etc).

Résumé :

Les acides nucléiques (ADN) peuvent adopter des structures secondaires dites G-quadruplex (G4) qui sont impliquées dans de nombreux processus pathologiques (cancers, infections virales, etc.). La conception de ligands et de candidats médicaments permettant de mieux comprendre le rôle des G4 in vivo et d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques suscite dès lors un très grand intérêt. Dans le cadre d'un projet financé par l'ANR puis le Labex ARCANÉ, nous avons mis au point une nouvelle stratégie permettant l'émergence de ligands spécifiques des G4. Le principe est de construire et d'évaluer de vastes bibliothèques combinatoires de molécules fonctionnellement enrichies pour la reconnaissance des G4. Dans le cadre du projet de stage, des peptoides constituant la librairie seront assemblés via l'association combinatoire (méthode "split & mix") d'unités peptidomimétiques (molécules organiques analogues aux acides aminés constituant les peptides mais présentant d'autres propriétés plus avantageuses pour une utilisation in vivo). L'utilisation de peptidomimétiques diversément fonctionnalisés sur leurs chaînes latérales et présentant des structures internes de tailles et de rigidités variées offrira aux peptoides de multiples possibilités d'interactions avec les G4 cibles. Afin d'identifier, au sein de la librairie combinatoire, les peptoides les plus spécifiques, isolés via leur affinité pour leur cible G4, chaque peptotide sera fonctionnalisé par un code-barres ADN double brin facilement identifiable. La mise au point de l'assemblage des peptoides et leur encodage par de courts fragments d'ADN sera l'objectif principal du stage. L'assemblage de la librairie encodée finalisée, la sélection des meilleurs ligands de G4 et leur évaluation pourraient faire l'objet d'une thèse suivant ces travaux de stage.

Approches & matériels utilisés:

Le travail d'assemblage moléculaire impliquant peptoides et ADN sera suivi par des outils dédiés tel que l'UPLC-MS et l'électrophorèse sur gel. Le stagiaire pourra ainsi se familiariser avec la synthèse et la purification d'oligonucléotides et de peptides (synthèse sur support) ainsi qu'avec les méthodes de conjugaison de ces biopolymères. Le projet pourra également impliquer un travail de synthèse organique (atmosphère inerte, analyse RMN). L'équipe, pluridisciplinaire, dispose d'une large variété de techniques de purification et caractérisation avec lesquels le/la stagiaire pourra se familiariser.

Domaines de compétences souhaitées du candidat :

Bon niveau théorique et compétences en chimie des biomolécules et/ou chimie organique. Forte motivation à participer à un projet collaboratif. Intérêt pour l'interface Chimie-Biologie. Intérêt à poursuivre le projet en thèse.

Dates du stage : janvier 2022- juin 2022