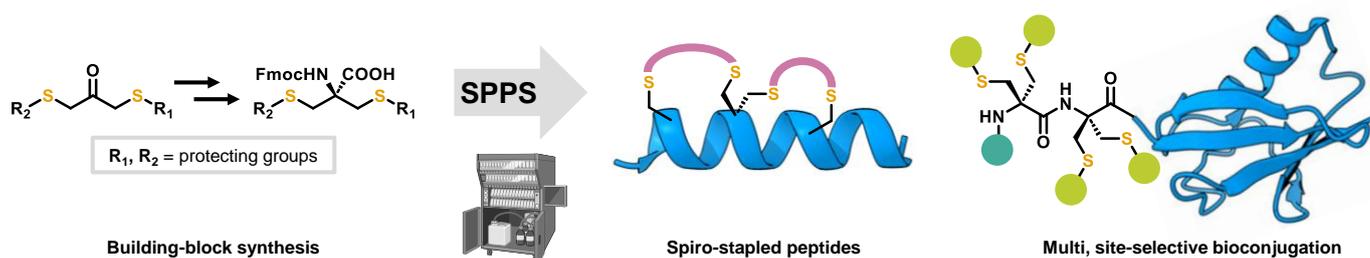


Offre de stage de Master 2

année universitaire 2024-2025

Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), CNRS, Orléans
équipe « Protéines de Synthèse et Chimie Bioorthogonale »

Synthèse d'un acide aminé non naturel pour la conception de peptides spirocycliques et la multi-conjugaison de protéines



L'objectif du stage est l'optimisation de la synthèse à l'échelle multigramme et la caractérisation d'un acide aminé α -tétrasubstitué non naturel utilisable en tant que *building block* pour la synthèse peptidique en phase solide (SPPS). Cet acide aminé non naturel peut être vu comme un analogue de la cystéine dont la chaîne latérale aurait été dupliquée. Sa synthèse implique une réaction de Bucherer-Bergs à partir d'un dérivé protégé de la 1,3-dimercaptoacétone. L'utilisation de fonctions thiols munis de groupements protecteurs orthogonaux ($R_1 \neq R_2$) sera exploitée pour générer de nouvelles architectures spirocycliques (« *stitched peptides* ») hélicoïdales en tant qu'inhibiteurs de la kinase LIMK2. La version symétrique ($R_1 = R_2$) sera exploitée pour des approches de multi-conjugaison site-sélective sur des protéines synthétiques (*affibody-drug conjugates* ciblant le récepteur HER2). Un financement de thèse sur le sujet est acquis pour la rentrée 2025.

Encadrants : Dr. Vincent Aucagne (aucagne@cnrs-orleans.fr), Dr. Carlo Pifferi (carlo.pifferi@cnrs-orleans.fr).

Principales techniques expérimentales abordées : synthèse organique et caractérisation par spectrométrie de masse et RMN, analyse et purification par HPLC, synthèse peptidique sur support solide (SPPS) automatisée.

Profil recherché : Le candidat devra posséder de solides bases en synthèse organique ainsi qu'un fort intérêt pour la synthèse et caractérisation de biomolécules.

Date limite de candidature : 15 novembre 2024. Les candidatures seront examinées au fil de l'eau (entretiens planifiés en octobre et novembre 2024)

Exemples de travaux de l'équipe d'accueil dans le domaine de l'ingénierie chimique de peptides et protéines : (1) A. Novak, F. Kersaudy, S. Berger, S. Morisset-Lopez, F. Lefoulon, C. Pifferi, V. Aucagne. An efficient site-selective, dual bioconjugation approach exploiting N-terminal cysteines as minimalistic handles to engineer tailored anti-HER2 affibody conjugates, *Eur. J. Med. Chem.*, **2023**, 260, 115747 ; (2) S. A. Abboud, M. Amoura, J.-B. Madinier, B. Renoux, S. Papot, V. Pillier, V. Aucagne. Enzyme-cleavable linkers for protein chemical synthesis through solid-phase ligations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 18612 ; (3) V. P. Terrier, H. Adihou, M. Arnould, A. F. Delmas, V. Aucagne. A straightforward method for automated Fmoc-based synthesis of bio-inspired peptide crypto-thioesters. *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 339 ; (5) V. Aucagne, I. E. Valverde, P. Marceau, N. Dendane, M. Galibert, A. F. Delmas. Towards the simplification of protein synthesis: iterative solid-supported ligations with concomitant purifications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11320 ; (6) I. Valverde, F. Lecaille, G. Lalmanach, V. Aucagne, A. F. Delmas. Synthesis of a biologically active triazole-containing analogue of cystatin A through successive peptidomimetic alkyne-azide ligations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 718.