



Proposition de thèse : Nouveaux inhibiteurs fluorés de peptidases aspartiques : étude et mise en place d'une technique de screening par RMN du fluor.

Les peptidases aspartiques jouent un rôle important dans plusieurs maladies affectant la population : hypertension, maladie d'Alzheimer, ou sida. A ce titre, un effort de recherche conséquent est fourni pour contrôler et inhiber l'activité de ces enzymes.^[1,2] Mais à ce jour, peu d'inhibiteurs cliniquement efficaces de la cathepsine D, impliquée dans l'apparition des métastases du cancer du sein, ont été développées.^[3] Dans ce contexte, l'utilisation de peptides incorporant un acide aminé non naturel fluoré en tant qu'inhibiteur constitue une stratégie innovante.^[4] En effet, il est reconnu qu'introduits en lieu et place d'acides aminés naturels, les acides aminés fluorés peuvent améliorer la biodisponibilité des composés,^[5] favoriser le passage de la membrane cellulaire^[6] et constituer une sonde RMN efficace pour la mise au point de tests d'inhibition.^[7] La faible abondance naturelle, la large fenêtre de déplacements chimiques ainsi que la bonne sensibilité de l'atome de Fluor ont été utilisés pour développer les expériences FABS^[8] (Fluorine atoms for Biochemical Screening) et FAXS^[9] (Fluorine shift Anisotropy eXchange for Screening) qui ont fait leurs preuves dans le développement de nouveaux médicaments. Les objectifs principaux de ce projet sont la synthèse et l'étude de peptides fluorés en tant qu'inhibiteurs de peptidases aspartiques, l'utilisation de la RMN du Fluor en tant qu'outils de suivi de la cinétique enzymatique (FABS) et le développement d'une méthode de screening de ligands par RMN du Fluor (FAXS). Ce projet de recherche s'appuie sur le savoir-faire reconnu du laboratoire dans la synthèse des acides aminés fluorés non-naturels^[10], et leur incorporation dans des séquences peptidiques^[6,10(c),11] ainsi que sur l'obtention récente du financement SESAME d'un nouveau spectromètre RMN 400 MHz.

Profil du candidat : De niveau Master 2^{ème} année obtenu avec mention, ou équivalent à l'international, le candidat devra avoir une bonne connaissance théorique et pratique de la synthèse organique ainsi que des méthodes de caractérisation et d'analyse des composés, une première expérience en chimie des composés fluorés, en synthèse peptidique et de bonnes connaissances en RMN pourront constituer un plus. Un CV, une lettre de motivation, le relevé de note de M2 ainsi qu'une lettre de recommandation devront être adressés à julien.pytkowicz@u-cergy.fr et evelyne.chelain@u-cergy.fr.

- [1] C. Dash, A. Kulkarni, B. Dunn, M. Rao, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *38*, 89–119.
- [2] H. V. Motwani, M. De Rosa, L. R. Odell, A. Hallberg, M. Larhed, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 462–490.
- [3] A. Lawer, J. Nesvaderani, G. M. Marcolin, L. Hunter, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 1278–1287.
- [4] M. Salwiczek, E. K. Nyakatura, U. I. M. Gerling, S. Ye, B. Kokschi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2135–71.
- [5] S. Huhmann, A. K. Stegemann, K. Folmert, D. Klemczak, J. Moschner, M. Kube, B. Kokschi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2869–2882.
- [6] C. Gadais, E. Devillers, V. Gasparik, E. Chelain, J. Pytkowicz, T. Brigaud, *ChemBioChem* **2018**, *19*, 1026–1030.
- [7] H. Chen, S. Viel, F. Ziarelli, L. Peng, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7971–7982.
- [8] C. Dalvit, E. Ardini, M. Flocco, G. P. Fogliatto, N. Mongelli, M. Veronesi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14620–5.
- [9] C. Dalvit, P. E. Fagerness, D. T. a Hadden, R. W. Sarver, B. J. Stockman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7696–7703.
- [10] J. Simon, T. T. Nguyen, E. Chelain, N. Lensen, J. Pytkowicz, G. Chaume, T. Brigaud, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 309–314.
- [11] E. Devillers, J. Pytkowicz, E. Chelain, T. Brigaud, *Amino Acids* **2016**, *48*, 1457–1468.

Cergy-Pontoise University
Laboratory of Chemical Biology
5mail Gay-Lussac, Neuville-sur-Oise, France
Tel : 01 34 25 70 66
Fax : 01 34 25 70 71
<http://www.u-cergy.fr/fr/laboratoires/lcb.html>

**UNIVERSITÉ
PARIS-SEINE**



PhD position: Synthesis of new fluorinated aspartic protease inhibitors: development of a ^{19}F NMR based screening assay.

Aspartic peptidases are involved in many pathologies affecting human population: hypertension, Alzheimer disease or AIDS. That's why controlling and inhibiting these enzymes is a major health issue.^[1,2] However, no clinically efficient inhibitor of the breast cancer metastasis development involved cathepsin D has been already discovered.^[3] In this context, the use of unnatural fluorinated amino acids incorporating peptides as inhibitors constitutes an innovative strategy.^[4] Indeed, fluorinated peptides could improve bioavailability,^[5] help the cellular membrane uptake^[6] and constitute an efficient NMR probe in order to implement inhibitory assays.^[7] The low natural abundancy, the wide chemical shift spectrum and high sensibility of the fluorine atom were used to develop FABS^[8] (Fluorine atoms for Biochemical Screening) and FAXS^[9] (Fluorine shift Anisotropy eXchange for Screening) experiments which were successfully employed in drug development. The main objectives of this research project are the synthesis and the study of fluorinated inhibitor peptides against aspartic protease, the use of fluorine NMR as an enzymatic kinetics monitoring tool and the development of a fluorine NMR based methods of non-fluorinated ligands screening. This project would lean on the solid and recognized know-how of the laboratory in the synthesis of fluorinated amino acids^[10] and their incorporation in peptides^[6,10(c),11] together with the recently obtained SESAME funding for the acquisition of a new NMR spectrometer.

Candidate profile: The candidate should have a Master in Chemistry with mention, be interested in biomedical research, and should have excellent skills in organic synthesis, purification and product characterization (NMR, MS, chromatography). A first experience in fluorine chemistry, peptide synthesis or NMR theory is not mandatory but could be appreciated. The ability to work in a multidisciplinary research project as well as strong oral and written communication skills and a good practice of English are essential. A cover letter, a CV, M2 marks and a letter of reference should be addressed to julien.pytkowicz@u-cergy.fr and evelyne.chelain@u-cergy.fr.

Références :

- [1] C. Dash, A. Kulkarni, B. Dunn, M. Rao, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *38*, 89–119.
- [2] H. V. Motwani, M. De Rosa, L. R. Odell, A. Hallberg, M. Larhed, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 462–490.
- [3] A. Lawer, J. Nesvaderani, G. M. Marcolin, L. Hunter, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 1278–1287.
- [4] M. Salwiczek, E. K. Nyakatura, U. I. M. Gerling, S. Ye, B. Kopsch, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2135–71.
- [5] S. Huhmann, A. K. Stegemann, K. Folmert, D. Klemczak, J. Moschner, M. Kube, B. Kopsch, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2869–2882.
- [6] C. Gadais, E. Devillers, V. Gasparik, E. Chelain, J. Pytkowicz, T. Brigaud, *ChemBioChem* **2018**, *19*, 1026–1030.
- [7] H. Chen, S. Viel, F. Ziarelli, L. Peng, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7971–7982.
- [8] C. Dalvit, E. Ardini, M. Flocco, G. P. Fogliatto, N. Mongelli, M. Veronesi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14620–5.
- [9] C. Dalvit, P. E. Fagerness, D. T. a Hadden, R. W. Sarver, B. J. Stockman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7696–7703.
- [10] J. Simon, T. T. Nguyen, E. Chelain, N. Lensen, J. Pytkowicz, G. Chaume, T. Brigaud, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 309–314.
- [11] E. Devillers, J. Pytkowicz, E. Chelain, T. Brigaud, *Amino Acids* **2016**, *48*, 1457–1468.