

Ecole Doctorale des Sciences Fondamentales SUJET DE THESE

Titre de la thèse : Vers l'obtention de structures tertiaires de type peptoïde : Conception d'hélices fonctionnelles et étude des propriétés d'auto-assemblage.

Directeurs de thèse : Pr. Claude Taillefumier et Dr. Sophie Faure
Unité de rattachement : Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (ICCF)
Equipe : Chimie Organique et Médicinale (COM)
Etablissement de rattachement : UCA
Courriel et téléphone : claudette.taillefumier@uca.fr; sophie.faure@uca.fr 04 73 40 54 27
Co-encadrant : Dr. Olivier Roy
Unité de rattachement : ICCF
Etablissement de rattachement : Université Clermont Auvergne

Résumé :

Les interactions protéine-protéine (IPP) jouent un rôle essentiel à tous les niveaux de l'organisation cellulaire, ce qui en fait des cibles thérapeutiques extrêmement précieuses. Pour concevoir des inhibiteurs sélectifs et efficaces, il est important de pouvoir mimer le segment de reconnaissance protéine-protéine qui peut être une hélice α , un feuillet β ou des structures plus complexes telles que des faisceaux d'hélices, notamment des dimères d'hélices largement présents aux interfaces protéine-protéine.¹

Les peptoïdes sont des peptidomimétiques qui suscitent un intérêt grandissant en raison de leurs propriétés intrinsèques, notamment leur stabilité en milieu biologique et leur facilité de synthèse avec une grande diversité chimique accessible.² En s'appuyant sur l'expertise du groupe d'accueil dans le domaine des peptoïdes³ et plus particulièrement en terme de synthèse et de contrôle de leurs propriétés de repliement,⁴ ces travaux de thèse visent à concevoir des peptidomimétiques ayant une propension à adopter des structures complexes telles que des structures tertiaires. En effet, la mise en évidence et la caractérisation à l'échelle atomique de structures tertiaires telles que des faisceaux d'hélice demeure un challenge dans le domaine des peptoïdes, particulièrement en l'absence d'une assistance par des complexes métalliques.

Pour atteindre cet objectif, ce projet fait intervenir la conception et la synthèse de séquences spécifiques de structure bien définie et favorisant l'établissement d'interactions électrostatiques et/ou hydrophobes inter- ou intramoléculaires. Les propriétés de repliement en structure tertiaire des oligomères synthétisés ainsi que leur capacité d'auto-assemblage seront étudiés, notamment par résonance magnétique nucléaire, diffraction rayon X, dichroïsme circulaire, fluorescence, microscopie électronique et modélisation moléculaire.

Les travaux seront réalisés à l'Institut de Chimie de Clermont-Fd (ICCF) au sein de l'équipe Chimie Organique et Médicinale (COM)⁵ qui développe des projets à l'interface Chimie-

¹ A. M. Watkins, M. G. Wuo, P. S. Arora *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 11622.

² R. N. Zuckermann, T. Kodadek *Curr. Opin. Mol. Ther.*, **2009**, 11, 299.

³ Site internet : [thématique PEPTOÏD ICCF](#)

⁴ O. Roy, G. Dumonteil, S. Faure, L. Jouffret, A. Kriznik, C. Taillefumier *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13533

⁵ <https://iccf.uca.fr/recherche/chimie-organique-et-medicinale#/admin>

Ecole Doctorale des Sciences Fondamentales

Biologie par la conception, la synthèse et l'étude des propriétés structurales de molécules modulant des cibles thérapeutiques innovantes impliquées dans les domaines de la douleur, du cancer ou des maladies infectieuses.