

Stage de M1 et/ou Stage de M2

Titre du stage : Synthèse chimique d'inhibiteurs enzymatiques et bioconjugaison sur protéines pour cibler les maladies inflammatoires de l'intestin.

Equipe d'accueil : CORAIL

Responsable du stage :

Nom : Gouin Sébastien

Tél. : 0276645175

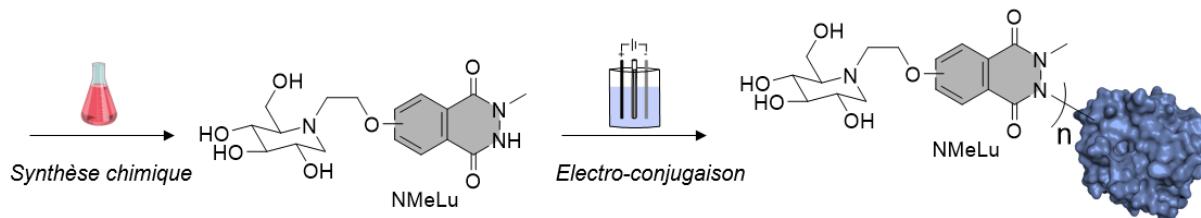
E-mail : sebastien.gouin@univ-nantes.fr

Description du stage proposé :

Les inhibiteurs de glycosidases bloquent l'action de ces enzymes et permettent ainsi de moduler le métabolisme des sucres. Au-delà de leurs applications établies (par ex. antidiabétiques), certains inhibiteurs sont activement explorés comme agents antiviraux ou anticancéreux. Notre groupe a récemment montré que des inhibiteurs de glycosidases bactériennes (notamment les sialidases) deviennent beaucoup plus efficaces lorsqu'ils sont multimérisés sur des charpentes chimiques ou biologiques, formant ainsi des inhibiteurs multivalents.¹

Le stage proposé portera sur la synthèse multi-étapes d'inhibiteurs de glycosidases ciblant les sialidases bactériennes, enzymes impliquées dans la dégradation de la paroi intestinale chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Une fois obtenus, les inhibiteurs seront fonctionnalisés par chimie click sur un groupement bioconjugable (NMeLu). La molécule ainsi préparée sera ensuite activée pour un couplage radicalaire sélectif sur les résidus tyrosine de protéines, en utilisant un protocole électrochimique récemment développé dans l'équipe.^{2,3} Le bioconjugué multivalent obtenu sera finalement évalué en collaboration avec nos partenaires biologistes pour déterminer sa capacité à inhiber les glycosidases et à réduire les réponses inflammatoires, *in vitro* et *in vivo*.

Le/la stagiaire recherché(e) devra manifester un vif intérêt pour la synthèse organique, la chimie thérapeutique et la chémobiologie.



- (1) Polyvalent Transition-State Analogues of Sialyl Substrates Strongly Inhibit Bacterial Sialidases**. *Chem.-Eur. J.* **2021**, chem.202004672..
- (2) Luminol Anchors Improve the Electrochemical-Tyrosine-Click Labelling of Proteins. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (46), 15374–15381.
- (3) *Nat. Commun.* **2023**, *14* (1), 5122.