



Thèse
chimie-biologie



Ligands de structures G-quadruplex d'acides nucléiques: modélisation, synthèse et activité antivirale

CNRS, Laboratoire de Chimie de Coordination, 205 route de Narbonne, Toulouse, France

Direction de thèse : Dr Geneviève Pratviel (genevieve.pratviel@lcc-toulouse.fr) et Dr Jean-Luc Stigliani (jean-luc.stigliani@lcc-toulouse.fr)

Financement : bourse MESR

Début : octobre 2018

Les acides nucléiques riches en guanines (G) (ADN et ARN) peuvent se replier et former des structures tri-dimensionnelles par association de quatre brins, appelées structures G-quadruplex. Quatre G se lient entre elles par des liaisons hydrogène de type Hoogsteen et forment des tétrades de G empilées les unes aux autres et ménageant un canal ionique central dans lequel se logent des ions potassium. Les G-quadruplex sont impliqués dans la régulation de processus fondamentaux du vivant (transcription, traduction, maintien des télomères,...). Ces structures particulières constituent des cibles pharmacologiques pertinentes pour le traitement de maladies comme le cancer ou les infections virales et peuvent être ciblées par des molécules de synthèse.

La présence de G-quadruplex dans le génome de certains virus comme HIV-1, papillomavirus (HPV), Epstein-Barr virus (EBV), Ebola, Marburg, a été mise en évidence récemment. Pour HIV-1 les G-quadruplex sont situés dans des zones cruciales pour le cycle viral (initiation de la reverse transcription, régulation du promoteur). L'équipe a montré que des ligands de G-quadruplex basés sur des métallo-porphyrines inhibent l'infection du virus HIV-1 *in vitro* avec une IC₅₀ similaire à celle de l'AZT, composé de référence, sans cytotoxicité vis-à-vis des cellules hôtes (brevet WO/2017 072319 A1).

En s'appuyant sur les métallo-porphyrines actives déjà identifiées et à l'aide de la modélisation moléculaire nous concevrons et préparerons des ligands de G-quadruplex viraux hautement spécifiques qui seront ensuite testés, *in vitro* puis *in vivo*. Un aller-retour constant entre la chimie et la biologie permettra d'optimiser les molécules et de mieux comprendre la relation structure – activité. Nous chercherons également à définir le mécanisme d'action des molécules en fournissant aux collaborateurs virologistes des ligands fonctionnalisés permettant de localiser leur cible pharmacologique dans les cellules infectées.

L'étudiant devra réaliser à la fois i) des études de modélisation moléculaire qui consisteront entre autre, à étudier l'interaction entre les ligands et les G-quadruplex par les techniques de docking et de dynamique moléculaire (classiques et QM/MD) ii) des synthèses de métallo-porphyrines (chimie organique et inorganique) ainsi que iii) des tests d'interaction ligand/cible *in vitro*.

Une compétence en chimie organique est nécessaire. Une connaissance en modélisation moléculaire et/ou chimie inorganique et/ou biologie serait un plus.

La thèse se déroulera dans un environnement à l'interface entre la chimie et la biologie, dans l'équipe « Agents Anti-infectieux Moléculaires et Macromoléculaires » dirigée par le Prof. Pierre Verhaeghe au Laboratoire de Chimie de Coordination comprenant à la fois des chimistes, des pharmaciens et des biochimistes.

Merci d'adresser une lettre de motivation, un CV, le relevé de notes du master, ainsi que les coordonnées de deux personnes susceptibles de donner une appréciation sur le (la) candidat(e).

References

- M. Métifiot, S. Amrane, S. Litvak, M.-L. Andreola, *Nucleic Acids Res.* 2014, 42, 12352
- R. Perrone, et al., *J. Med. Chem.* 2015, 58, 9639
- G. Pratviel and coll., *Dalton Trans.*, 2015, 44, 3701