

Laboratoire de Chimie de Coordination, CNRS – Directeur : Azzedine Bousseksou
 Team F « Alzheimer, Amyloids and BioInorganic Chemistry » responsable d'équipe: Dr. C. Hureau – website :
<https://hureaulab.wixsite.com/equipeflcc>

Pour candidater, veuillez nous faire parvenir par email votre CV, lettre de motivation et relevés de notes aux adresses suivantes :

Margot Lefevre (margot.lefevre@lcc-toulouse.fr) 05 61 33 32 48)

Charlène Esmieu (charlene.esmieu@lcc-toulouse.fr), Christelle Hureau (christelle.hureau@lcc-toulouse.fr)

La maladie d'Alzheimer (MA), principale cause mondiale de démence, est une pathologie à ce jour incurable. En effet, plus de 200 molécules visant les causes de la maladie et non uniquement ses symptômes ont échoué à différentes étapes des essais cliniques. Dans ce contexte, le développement de nouveaux outils d'études pour aider à la conception de candidats-médicaments efficaces est primordial. Maladie multifactorielle, les mécanismes sous-jacents à cette pathologie ne sont pas entièrement élucidés, néanmoins, un consensus attribue son développement à l'hypothèse de la cascade amyloïde. Ce processus repose sur la production d'un peptide appelé β -amyloïde ($A\beta$) et son accumulation conduisant à la formation extracellulaire d'agrégats toxiques entraînant la mort prématurée des neurones. De plus, une dérégulation de l'homéostasie des ions métalliques, en particulier pour les ions cuivre et zinc, est également liée au processus de la cascade amyloïde. Le complexe Cu- $A\beta$ favorise le stress oxydant observé dans la MA via la production catalytique d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) toxiques (Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry, 2018, doi.org/10.1002/9781119951438.eibc2635). Pour ces raisons, le Cu est considéré comme une cible thérapeutique d'intérêt. Le retrait du Cu du complexe Cu- $A\beta$ par des ligands (L) est une approche particulièrement prometteuse car elle combine les avantages d'avoir un impact sur la production d'ERO et sur la formation d'agrégats toxiques (1. Inorganic Chemistry, 2019, 58, 20, 13509-13527 ; 2. Chem. Eur. J. 2018, 24, 5095 – 5099 ; 3. Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 11234 –11239).

C'est dans ce contexte que s'inscrit le sujet de stage proposé, sous la tutelle d'une doctorante de 2^{ème} année. **Le travail de la personne recrutée vise à synthétiser des ligands hybrides, comprenant une partie peptidique capable chelater le cuivre(II) et d'arrêter la production d'ERO associée et une partie organique capable de chelater le zinc.** Le projet proposé comprend (i) une phase de chimie de synthèse organique et peptidique afin de préparer les nouveaux ligands, (ii) une phase de caractérisation physico-chimique (détermination de l'affinité, de la sélectivité, des potentiels redox par UV-vis, fluorescence, RPE, électrochimie) des complexes métalliques (Cu, Zn) formés à partir de ces ligands, (iii) une phase d'étude de la capacité des ligands à extraire le Cu(II) de Cu- $A\beta$ et (iv) une phase d'étude de l'atténuation de la production d'ERO par ces ligands.

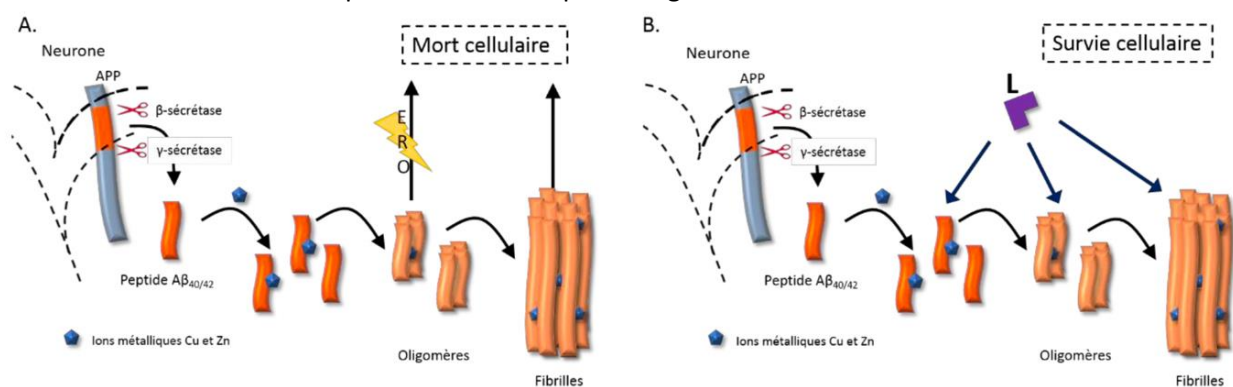


Figure 1 : A. Schéma représentatif de l'hypothèse de la cascade amyloïde. B. Thérapie par chélation du Cu(II)