

Offre de stage M2

Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS – Directeur : Azzedine Bousseksou – Site web : <https://www.lcc-toulouse.fr>

Equipe F « Alzheimer et Amyloïdes, Chimie Bio-inorganique (équipe F) » dirigée par Dr. C. Hureau
<https://hureauulab.wixsite.com/equipeflcc>

Contact : Charlène Esmieu (charlene.esmieu@lcc-toulouse.fr, 05 61 33 31 20)

Synthèse et caractérisation de complexes de cuivre dans le contexte de la maladie d'Alzheimer

Contexte : La maladie d'Alzheimer (MA) est la principale cause de démence dans le monde car cette pathologie reste à ce jour toujours incurable. Entre 2003 et 2012, 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, il est urgent de développer de nouveaux outils d'études pour aider à la conception de candidats-médicaments efficaces.

Bien que les mécanismes sous-jacents à cette pathologie complexe ne soient pas complètement compris, un consensus attribue le développement de la MA à la cascade amyloïde. Ce processus présenté Figure 1 A. repose sur la production d'un peptide appelé β -amyloïde ($A\beta$) et son accumulation conduisant à la formation extracellulaire successive d'oligomères, de fibrilles et de plaques amyloïdes. De tels agrégats déclencheraient divers événements pathologiques liés à la MA.

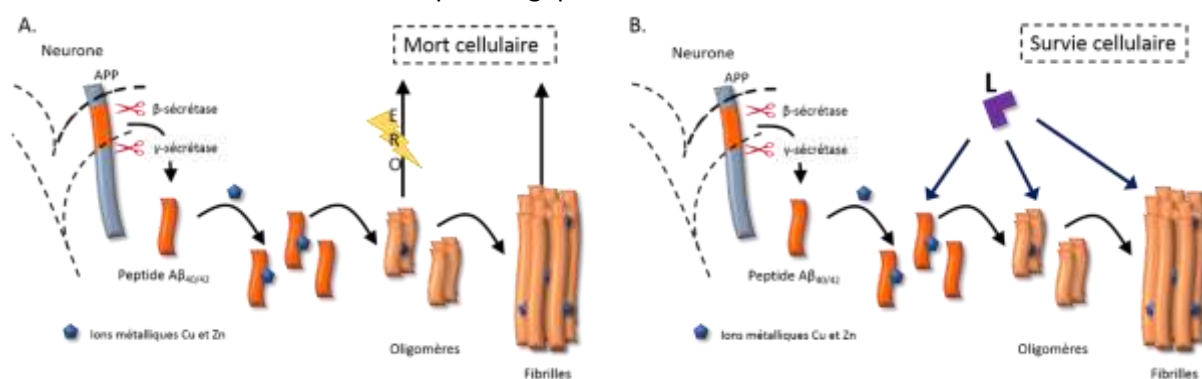


Figure 1 : (A) Représentation schématique de l'hypothèse de la cascade amyloïde et (B) approche thérapeutique par chélation

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. De nombreuses preuves ont associé la forte toxicité du Cu lié à $A\beta$ à sa capacité à favoriser 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 à la fois sur (i) la production d'ERO et sur (ii) la formation d'agrégats toxiques (*Inorganic Chemistry*, 2019, DOI: [10.1021/acs.inorgchem.9b00995](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b00995)).

Stage : Nous avons d'ores et déjà synthétisés et identifiés des ligands prometteurs capables d'extraire le Cu de $A\beta$ (Figure 1 B.) et d'arrêter la production d'ERO. Afin de mieux comprendre leur mécanisme d'action il est à ce jour nécessaire d'étudier les propriétés physico-chimiques de ces ligands et des complexes qu'ils forment avec les ions métalliques d'intérêts comme le Cu(I), le Cu(II) et le Zn(II).

Il s'agit d'un stage de chimie, le stagiaire devra re-synthétiser ces ligands (L) en quantité suffisante et synthétiser les complexes de Cu et de Zn correspondants. S'en suivra une phase de caractérisation physico-chimique des complexes visant à déterminer l'affinité des ligands pour les métaux, la sélectivité, les potentiels redox, grâce à des techniques spectroscopiques (UV-vis, fluorescence, RPE et RMN) ou électrochimique.

Si vous êtes intéressés merci de me faire parvenir un CV d'une page avec les coordonnées de vos tuteurs de stage de M1 ainsi que vos deux derniers bulletins de notes et une lettre de motivation expliquant clairement pourquoi vous avez choisi de postuler pour cette offre.