



Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse, France

<https://www.lcc-toulouse.fr/en/>

Equipe ALAMBIC

<https://hureaulab.wixsite.com/equipeflcc>

Encadrante : Dr. Emilie MATHIEU

+33 5 61 33 31 21 / emilie.mathieu@lcc-toulouse.fr

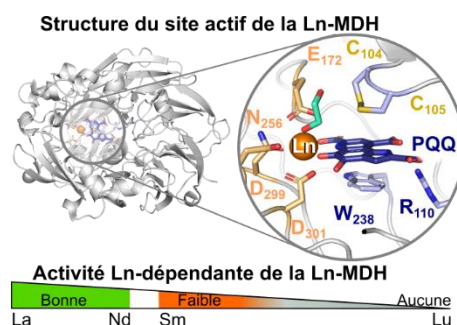
Financement de l'Agence
Nationale de la Recherche
(ANR)

Offre de thèse

Synthèse de catalyseurs Ln-peptide bio-inspirés

Mots-clés: synthèse organique, synthèse peptidique, complexes de lanthanide, chimie bio-inorganique

Projet: Les lanthanides (Ln) ont récemment rejoint la famille des éléments essentiels aux organismes vivants.^[1] La première enzyme à lanthanide, une méthanol déshydrogénase, a été identifiée. En plus du cofacteur redox pyrroloquinoléine quinone (PQQ), la Ln-MDH contient dans son site actif un ion Ln^{3+} lié à la PQQ (**Figure**). De manière surprenante, l'activité de l'enzyme dépend fortement du Ln^{3+} . Elle est la plus active avec les premiers Ln^{3+} de la série (La-Nd) et n'a aucune activité détectable avec les derniers. EN raison de la difficulté d'étudier l'enzyme elle-même, deux approches alternatives ont été explorées : (i) la synthèse de complexes moléculaires mimant le complexe Ln-PQQ ;^[2] (ii) L'utilisation de protéines modifiées par bio-ingénierie.^[3] Dans les deux cas, les activités catalytiques étaient faibles à modérées.



La stratégie proposée dans ce projet est de combiner les avantages des deux approches, grâce à la synthèse de bibliothèques de peptides liant les Ln^{3+} . En effet, l'utilisation d'un échafaudage peptidique permet une synthèse rapide et modulaire (comme pour les complexes moléculaires) et facilement modifiable en sélectionnant les acides aminés appropriés (comme pour les protéines). L'objectif principal de ce projet est d'obtenir des mimes structuraux de l'enzyme. Le travail sera divisé en trois parties :

- (i) **Synthèse d'acides aminés non naturels** par synthèse organique soit pour lier le Ln^{3+} , soit pour coupler la PQQ
- (ii) **Synthèse de bibliothèques de peptides** de complexité croissante par synthèse peptidique en phase solide
- (iii) **Analyses physico-chimiques** (UVvis, luminescence, dichroïsme circulaire, RMN) pour caractériser la sphère de coordination du Ln^{3+} et la stabilité et la structure des peptides.

Environnement : Le/la candidat.e retenu.e travaillera dans un environnement stimulant, dynamique et international au Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS à Toulouse, France, dans l'équipe [ALAMBIC](#). L'environnement technique et scientifique est de grande qualité et parfaitement adapté à la réalisation du projet.

Profil : Nous recherchons un.e étudiant.e très motivé.e ayant une formation en chimie moléculaire, de solides compétences en synthèse et d'excellentes notes. Le/la candidat.e doit avoir un fort intérêt pour les projets dans le domaine de la chimie bio-inorganique. Il/elle doit également être capable de rédiger un rapport scientifique et de travailler en équipe.

Candidature : Merci de soumettre votre candidature sur la plateforme du CNRS :

<https://emploi.cnrs.fr/Offres/Doctorant/UPR8241-EMIMAT-004/Default.aspx>

Références

- [1] a. Daumann, L. J. Essential and Ubiquitous: The Emergence of Lanthanide Metallobiochemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (37), 12795–12802; b. Featherston, E. R.; Cotruvo, J. A. The Biochemistry of Lanthanide Acquisition, Trafficking, and Utilization. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* **2021**, *1868* (1), 118864.
- [2] a. McSkimming, A.; Cheisson, T.; Carroll, P. J.; Schelter, E. J. Functional Synthetic Model for the Lanthanide-Dependent Quinoid Alcohol Dehydrogenase Active Site. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (4), 1223–1226; b. Vetsova, V. A.; Fisher, K. R.; Lumpe, H.; Schäfer, A.; Schneider, E. K.; Weis, P.; Daumann, L. J. Pyrroloquinoline Quinone Aza-Crown Ether Complexes as Biomimetics for Lanthanide and Calcium Dependent Alcohol Dehydrogenases. *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27* (39), 10087–10098.
- [3] Thompson, P. J.; Boggs, D. G.; Wilson, C. A.; Bruchs, A. T.; Velidandla, U.; Bridwell-Rabb, J.; Olshansky, L. Structure-Driven Development of a Biomimetic Rare Earth Artificial Metalloprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2024**, *121* (33), e2405836121.