



**Dr. Cyrille SABOT**  
**Pr. Pierre-Yves RENARD**  
Equipe de chimie bioorganique  
Tel : + 33 (0)2 35 52 24 39  
cyrille.sabot@univ-rouen.fr  
pierre-yves.renard@univ-rouen.fr

Laboratoire COBRA  
UMR 6014 CNRS  
Université de Rouen  
Rue Tesnière  
FR-76130 Mont-Saint-Aignan

## Offre de Financement d'allocation doctorale Oct. 2020 - Sept. 2023

**Financement : allocation établissement (Université de Rouen-Normandie)**

### Titre du Projet :

**Chemical biology : Mise en place de nouvelles réactions éligibles à la chimie click *in situ* afin élargir le spectre d'utilisation de cette stratégie de découverte de molécules bioactives**

**Mots clés :** chemical biology, chimie click *in situ*, réaction biocompatible, synthèse organique, réaction enzymatique, inhibiteur.

Description du projet de thèse : Les avancées les plus importantes en chimie thérapeutique, imagerie et diagnostic moléculaire, sont étroitement liées à la disponibilité de ligands très affins capables de se lier spécifiquement à une cible biologique *via* des interactions supramoléculaires. La chimie combinatoire associée à des tests de criblage à haut débit ont permis l'identification de nombreuses molécules biologiquement actives, au prix toutefois, de la génération de chimiothèques de taille importantes au sein desquelles l'immense majorité des composés synthétisés sont inactifs.

Une stratégie alternative est en plein essor : l'approche par fragments (*fragment-based drug design*, FBDD). Elle repose sur l'identification de molécules (fragments) plus petites, de plus faibles complexités moléculaires, et hautement modulables pour une meilleure occupation de l'espace de liaison des cibles biologiques. Dans ce contexte, la synthèse contrôlée par la cible biologique (*Target-guided synthesis*, ou **chimie click in situ**, revues : *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 1215 ; *J. Med. Chem.* **2019**, <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01183>) est une approche par fragments particulièrement séduisante, car elle allie synthèse combinatoire et criblage en une seule étape, et limite drastiquement le nombre de molécules synthétisées à celles ayant des chances d'être bioactives.

Dans cette stratégie la cible biologique est utilisée comme gabarit pour synthétiser, parmi une petite collection de fragments connus, son propre ligand en sélectionnant les fragments les plus affins et en les liant de manière covalente et irréversible *via* une ou des réactions biocompatibles. Depuis sa conceptualisation y a presque 20 ans, seul un nombre extrêmement réduit de réactions s'est révélé éligible à la chimie click *in situ*, la principale étant la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen, appelée elle-même « réaction de click *in situ* », entre un fragment alcyne et un fragment azoture (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1053 ; *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 15). Néanmoins, de par la barrière énergétique élevée des réactions utilisées, cette approche souffre de nombreuses limitations, dont la récurrence de faux négatifs, c'est-à-dire des ligands qui ne sont pas formés *in situ*, bien qu'affins pour la cible biologique, et le nombre de cibles biologiques utilisées avec succès est également limitée à quelques protéines ou oligonucléotides particulièrement stables et isolables en grande quantité.

Dans le cadre de cette thèse il est envisagé d'élargir le spectre des réactions éligibles à la chimie click in situ en ciblant une nouvelle classe de réactions qui permette de diminuer fortement l'énergie d'activation requise et donc les temps d'incubation, afin de pouvoir utiliser des enzymes d'importance thérapeutique de faible stabilité *in vitro*.

Profil recherché : Le travail de thèse reposant sur en grande partie sur de la synthèse multi-étape et mise au point de stratégies de ligation, le candidat devra posséder de solides connaissances en chimie organique et avoir un intérêt tout particulier pour le travail à l'interface chimie organique – biochimie (réactions enzymatiques).

Pièces à fournir : CV, lettre de motivation et notes M2 et/ou classement à l'issue des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> années d'école d'ingénieurs. Deux lettres de recommandation, ou contacts susceptibles d'en fournir.

Contacts : [cyrille.sabot@univ-rouen.fr](mailto:cyrille.sabot@univ-rouen.fr); [pierre-yves.renard@univ-rouen.fr](mailto:pierre-yves.renard@univ-rouen.fr)