

**Proposition de stage Master 2**  
**Chemobiologie et ADN G-quadruplexes**  
**Eric Defrancq & Thomas Lavergne**  
**Contact : [eric.defrancq@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:eric.defrancq@univ-grenoble-alpes.fr)**

**Département de Chimie Moléculaire de Grenoble**  
**Website : <https://dcm.univ-grenoble-alpes.fr/research/i2bm-team/research-areas/synthesis-oligonucleotide-conjugates-and-applications>**

### **Contexte**

La présence de structures particulières d'ADN de type G-quadruplex au niveau des télomères (cf Prix Nobel de médecine 2009) et leur rôle prépondérant dans un certain nombre de processus et/ou dysfonctionnements biologiques suscitent un intérêt considérable. Cependant, les ADN G4 adoptent des topologies variées et leur caractère polymorphe complique l'évaluation de leur rôle biologique et le développement de ligands permettant leur ciblage spécifique. Dans ce contexte, nous avons développé le concept TASQ pour "*Template Assisted Synthesis of G4*" qui permet de stabiliser et de contrôler la topologie de ces G4 par l'association de brins d'ADN, précurseur de G4, sur une plateforme peptidique rigide. Cette approche a déjà permis de synthétiser un certain nombre de systèmes G4 contraints en une topologie unique.<sup>1</sup>

### **Objectifs**

Le sujet de stage vise à préparer des conjugués oligonucléotides-peptides capables de mimer des conformations particulières d'ADN G-quadruplexe (G4) et en particulier des structures d'intérêt biologique/thérapeutique. Ces systèmes mimes de G4 serviront d'outils pour répondre à des questions biologiques (protéines en interactions, production d'anticorps) dans le cadre de la Chémobiologie ou en Chimie Médicinale pour la découverte de nouveaux ligands de G4, potentiellement intéressant pour la lutte contre le cancer.

### **Travaux du stagiaire**

Le stagiaire sera amené à construire une nouvelle génération de mimes de G4 en s'appuyant sur le savoir-faire méthodologique du laboratoire et en explorant de nouvelles voies de synthèse. Ce travail consistera en la préparation de peptides et d'oligonucléotides poly-fonctionnalisés qui seront associés entre eux par chimie click. La formation de ces mimes de G4 d'intérêt biologique sera confirmée par des techniques chromatographiques et spectroscopiques classiques (HPLC, MS) et par des études de dichroïsme circulaire (CD).

### **Approches et matériels utilisés**

Synthétiseurs automatisés d'ADN et de peptides, Chimie click, Chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), dichroïsme circulaire (CD)

### **Domaines de compétences souhaitées du candidat**

Le candidat devra démontrer un attrait pour l'interface chimie-biologie mais également de bonnes connaissances en chimie (bio)organique.

### **Dates du stage : janvier-juin 2021**

---

<sup>1</sup> *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 6394-6406 ; *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 8726-8736 ; *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5602-5613 ; *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3139-3147.