



**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

### **Thèse : Développement de nouvelles réactions click séquentielles appliquées à la synthèse contrôlée par la cible d'inhibiteurs de protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer**

Poste à pourvoir en octobre 2017.

Contexte et objectifs des travaux: La synthèse contrôlée par la cible biologique (Target-Guided Synthesis, TGS)<sup>1</sup> est une approche émergente pour la conception de ligands enzymatiques, dans laquelle la protéine cible d'importance thérapeutique catalyse la formation de son propre ligand, à partir de fragments déjà présents dans le milieu biologique. Cette stratégie, qui permet l'identification de ligands enzymatiques très affins, constitue donc une alternative rationnelle aux plateformes de criblage à haut débit utilisées en chimie combinatoire classique dont les taux de succès demeurent très faibles.

Suite aux contraintes imposées par le milieu biologique, peu de possibilités existent pour figer l'auto-assemblage de ces ligands. D'autre part, suite à l'empoisonnement de la protéine cible par le ligand formé *in situ*, l'approche TGS nécessite actuellement d'importantes quantités d'enzymes difficilement accessibles afin de former des quantités détectables de ligand. Afin de pallier à ces limites, on se propose de développer de nouvelles réactions click dites « séquentielles » biocompatibles pour à terme mettre en évidence de nouveaux inhibiteurs de protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer (AChE,  $\beta$ -sécrétase...).

Profil recherché: Le candidat devra posséder de solides connaissances en chimie organique, avec de bonnes aptitudes en méthodologie de synthèse, synthèse multi-étape et avoir un intérêt tout particulier pour le travail à l'interface chimie organique – biochimie (dosages enzymatiques, réactions biocatalysées).

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; pierre-yves.renard@univ-rouen.fr

---

<sup>1</sup> a) *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 2043-2045 ; b) *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 12158-12169 ; c) *Future Med. Chem.* **2016**, 8, 381-404.