



CBH Graduate School
Université Grenoble Alpes



Offre de Thèse

DNAzyme artificielles pour des oxydations asymétriques

Directeurs de Thèse :

- Prof. Nicolas Spinelli ; Département de Chimie Moléculaire, Equipe I2BM, UMR 5250 CNRS/Université Grenoble Alpes
- Dr. Caroline Marchi-Delapierre ; Laboratoire de Chimie et Biologies des Métaux, Equipe BioCE, UMR 5249 CEA/CNRS/Université Grenoble Alpes

Financement : EUR Chimie Biologie Santé

Début de Contrat : Octobre 2024

Contact : Nicolas Spinelli : Nicolas.Spinelli@univ-grenoble-alpes.fr ; Tel : +33456520833

Mots Clés : Chimie Bioorganique, Catalyse asymétrique, Conjugaison.

Profil recherché : Le ou la candidat(e) devra posséder un bon cursus universitaire avec une formation en chimie organique et bioorganique. Des connaissances en chimie (bio)inorganique seraient appréciées.

Sujet :

Un domaine clé pour l'industrie est le développement de nouveaux catalyseurs pour la synthèse de molécules chirales.¹ Grâce à leur grande efficacité catalytique et à leur compatibilité avec les solvants aqueux, les biocatalyseurs,² qui sont des enzymes naturelles ou modifiées, sont particulièrement intéressants pour le développement de processus plus respectueux de l'environnement. Cependant, il existe des limites liées à la nature protéique de l'auxiliaire chiral. En effet, il est possible que les protéines se dénaturent de manière irréversible dans certaines conditions (chauffage, co-solvants...), ce qui rend leur utilisation plus difficile et entraîne des difficultés de stockage. De plus, elles sont généralement produites par des processus biologiques qui peuvent être sujets à des contaminations.

L'utilisation d'acides nucléiques en tant qu'auxiliaires chiraux représente une alternative intéressante. En effet, ils peuvent être produits chimiquement et si les structures tridimensionnelles qu'ils forment (comme les duplexes) sont également sensibles à la dénaturation, celle-ci est réversible. Il a été démontré que l'utilisation d'ADN double brin pour diverses transformations asymétriques était possible.³⁻⁶ L'utilisation en catalyse asymétrique de structures G4-quadruplexes (G4),⁷ basées sur l'empilement de tétrades de guanines a récemment suscité de l'intérêt.⁸⁻¹¹ L'une des caractéristiques de ces structures est qu'une même séquence d'ADN peut adopter plusieurs topologies (conformations) qui sont en équilibre les unes avec les autres (Fig 1, A).

En catalyse asymétrique, ces différentes topologies conduisent à des efficacités et des sélectivités différentes,¹² ce qui démontre l'intérêt de contrôler la conformation du G4. Cela peut être accompli en immobilisant des oligonucléotides riches en guanine sur un gabarit peptidique pour créer des mimes d'une topologie spécifique de G4. (RAFT, Fig 1, B).^{13,14} Nous avons montré que ces mimes pouvaient catalyser l'oxydation énantiosélective de thioéthers en combinaison avec un complexe de cuivre II (Fig 1, C).¹⁵ Cependant, les excès énantiomériques restent modérés à cause de l'interaction trop faible du G4 avec les différents réactifs. De plus, l'énantiomère obtenu dépend principalement de la région du G4 où la réaction se produit (Fig 1, C).

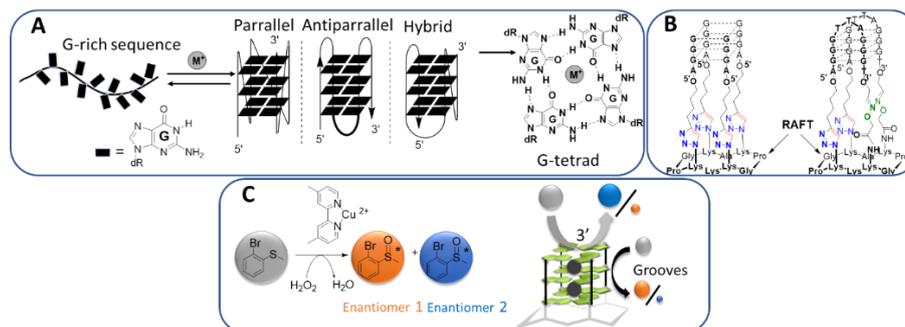


Figure 1 : A- équilibre conformationnel des G4, exemples de topologies et tétrade de guanine. B- exemples de mimes de G4. C- sulfoxydation asymétrique utilisant les mimes de G4 en tant qu'inducteur chiraux.¹⁵

Le projet de thèse, en collaboration entre le Département de Chimie Moléculaire (DCM) et le Laboratoire de Chimie et Biologie des Métaux (LCBM), vise à surmonter ces limitations en conjuguant le complexe métallique sur une région précise du mime de G4. Cette stratégie devrait permettre de (i) empêcher la réaction hors du G4, (ii) contrôler l'orientation de la réaction en contrôlant le site où elle a lieu et, (iii) ouvrir à d'autres transformations d'oxydations énantiosélectives comme l'époxydation d'oléfines.

Les missions du doctorant seront de synthétiser les G4 modifiés au DCM, les caractériser et les tester en catalyse d'oxydation asymétrique, en collaboration avec le LCMB.

Chaque candidat(e) doit transmettre avant le 12 Avril 2024 son CV détaillé, une lettre de motivation, ses résultats scolaires M2 (ou équivalent) avec classement et effectif de la promotion, et deux lettres de recommandation. A transmettre à Nicolas.Spinelli@univ-grenoble-alpes.fr.

- Bibliographie : 1 C. A. Busacca, D. R. Fandrick, J. J. Song and C. H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 1825–1864.
 2 J.-M. Choi, S.-S. Han and H.-S. Kim, *Biotechnol. Adv.*, 2015, **33**, 1443–1454.
 3 G. Roelfes and B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 3230–3232.
 4 D. Coquière, B. L. Feringa and G. Roelfes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 9308–9311.
 5 A. Rioz-Martínez, J. Oelerich, N. Ségaud and G. Roelfes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 14136–14140.
 6 A. J. Boersma, B. L. Feringa and G. Roelfes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 3346–3348.
 7 S. Burge, G. N. Parkinson, P. Hazel, A. K. Todd and S. Neidle, *Nucleic Acids Res.*, 2006, **34**, 5402–5415.
 8 S. Roe, D. J. Ritson, T. Garner, M. Searle and J. E. Moses, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 4309–4311.
 9 L.-X. Wang, J.-F. Xiang and Y.-L. Tang, *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357**, 13–20.
 10 J. H. Yum, S. Park and H. Sugiyama, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 9547–9561.
 11 M. Cheng, Y. Li, J. Zhou, G. Jia, S.-M. Lu, Y. Yang and C. Li, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 9644–9647.
 12 C. Wang, G. Jia, Y. Li, S. Zhang and C. Li, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 11161–11163.
 13 P. Murat, D. Cressend, N. Spinelli, A. Van der Heyden, P. Labbe, P. Dumy and E. Defrancq, *ChemBioChem*, 2008, **9**, 2588–2591.
 14 R. Bonnet, T. Lavergne, B. Gennaro, N. Spinelli and E. Defrancq, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 4850–3.
 15 Y. Colas, S. Ménage, C. Marchi-Delapierre and N. Spinelli, *ChemCatChem*, 2023, **n/a**, e202300914.