



## Offre de thèse :



*Structure-activity relationships investigation of **POLyphenols** as **Inhibitors of TAU** protein **Fibrillation** using a novel *in vitro* **Fluorescence polarization** assay*

Etude des relations structure-activité des polyphénols en tant qu'inhibiteurs de la fibrillation des protéines Tau à l'aide d'un nouveau test de polarisation de fluorescence *in vitro*

### Laboratoires d'accueil :

Département de Pharmacochimie Moléculaire – Marine Peuchmaur (MCU, HDR)  
Département de Chimie Moléculaire – Sabine Chierici (MCU)

**Mots clefs** : dérivés de flavonoïdes, pharmacomodulation, fragments de Tau, fibres amyloïdes, polarisation de fluorescence

**Keywords** : *flavonoid derivatives, pharmacomodulation, Tau peptide fragments, Amyloid fibers, Fluorescence polarization*

### Résumé :

Les polyphénols sont reconnus depuis de nombreuses années pour leur intérêt biologique. Notre équipe s'intéresse depuis quelques années à une famille de flavonoïdes, les aurones, moins étudiées jusqu'alors. Différentes activités biologiques ont pu être mises en évidence pour divers analogues d'aurones. En particulier, une cible thérapeutique des aurones impliquée dans les maladies neurodégénératives, telle que la maladie d'Alzheimer, a été identifiée. Des études

de pharmacomodulation ont permis d'améliorer les propriétés de nos composés en mettant en évidence des substituants cruciaux pour l'activité biologique ciblée. Les études de pharmacomodulation sont à poursuivre afin d'optimiser encore nos composés pour la cible choisie, la protéine Tau. En parallèle, nous chercherons à mettre au point des composés multicibles (inhibiteurs de l'AChE, anti-oxydants), ce qui semble tout à fait compatible avec notre famille de composés.

### **Summary:**

*Polyphenols have been recognized for many years for their biological interest. Our team has been focusing on a family of flavonoids, aurones, which have been less studied until now. Various biological activities have been highlighted for several aurone analogues. In particular, a therapeutic target of aurones involved in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease has been identified. Pharmacomodulation studies have improved the properties of our compounds by identifying crucial substituents for targeted biological activity. Pharmacomodulation studies need to be continued to further optimize our compounds for the studied target, Tau protein. In parallel, we will seek to develop multi-target compounds (AChE inhibitors, antioxidants), which seems entirely compatible with our compound family.*

### **Objectifs :**

L'objectif de cette thèse est de synthétiser de nouvelles séries de polyphénols en se basant sur les résultats obtenus précédemment en série aurone et/ou indanone lors des travaux initiés dans le cadre d'une collaboration entre le DPM (Marine Peuchmaur) et le DCM (Sabine Chierici). La partie synthèse se fera au DPM et la partie évaluation biochimique se fera au DCM. Pour cette évaluation, nous proposons d'utiliser des peptides fluorescents pour suivre la fibrillation de la protéine Tau et de peptides amyloïdes par polarisation de fluorescence.

### **Contexte :**

Le sujet proposé se situe à l'interface de la chimie (synthèse de petites molécules – DPM – et synthèse de peptides fluorescents – DCM) et de la biochimie (DCM). Différentes compétences dans ces deux domaines seront développées au cours de cette thèse. Les techniques mises en œuvre pour les diverses synthèses (solution, support solide, micro-ondes) et les évaluations biochimiques (tests d'inhibition en microplaques par fluorescence et anisotropie de fluorescence, dichroïsme circulaire, microscopie à force atomique...) seront variées.

**Approches et techniques :**

Utilisation du matériel et des techniques classiques de laboratoire de synthèse des molécules (manipulations en conditions anhydre, purification par recristallisation, chromatographie flash, caractérisation par RMN 1D et/ou 2D, analyses de masse...), et de synthèse et analyse de peptides (SPPS, HPLC, MS).

Utilisation des techniques de fluorescence et polarisation de fluorescence / Tests en microplaques / Analyses en dichroïsme circulaire et microscopie à force atomique.

**Profil du candidat :**

Le candidat devra avoir une expérience et des connaissances approfondies en synthèse organique et de peptides (théorie et pratique), ainsi qu'un intérêt pour l'étude de composés bioactifs.

**Candidate profile:**

The ideal candidate should possess in-depth experience and expertise in organic synthesis and peptide chemistry, encompassing both theoretical understanding and practical skills. Additionally, a keen interest in investigating bioactive compounds is essential.

**Financement de these :**

Bourse du labex Arcane (début 01/10/2024) qui sera obtenue après audition du candidat retenu sur ce sujet fin Avril 2024.

**Contacts :**

[marine.peuchmaur@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:marine.peuchmaur@univ-grenoble-alpes.fr)

[sabine.chierici@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:sabine.chierici@univ-grenoble-alpes.fr)

**Date limite de candidature :**

29 Mars 2024