



RECOB 18

REncontres de Chimie Organique Biologique  
18<sup>ème</sup> édition

Aussois du 15 au 19 mars 2020



## **BIENVENUE AUX RECOB 18**

*C'est avec grand plaisir que le comité d'organisation des 18<sup>èmes</sup> rencontres en chimie organique biologique vous accueille au centre Paul Langevin à Aussois.*

*Les RECOB demeurent un rendez-vous important pour tous les chercheurs travaillant à l'interface de la chimie et de la biologie, pour présenter leurs dernières avancées et échanger leurs idées, de sorte à mettre en place des collaborations fructueuses. Le cadre très convivial du centre Paul Langevin est propice à ces discussions, devant les séances de posters, mais aussi durant les pauses, les repas, les soirées.*

*En raison d'un nombre important de demandes de communications orales, nous avons ajouté une communication orale tous les jours en fin de matinée par rapport à l'édition précédente. Ainsi, nous vous proposons 36 communications orales en plus des 7 conférences plénières et des deux séances de posters.*

*L'organisation d'une telle manifestation ne peut se faire que grâce aux soutiens d'institutions publiques et d'entreprises ainsi que par la présence d'exposants. Le comité d'organisation tient à leur exprimer ses plus sincères remerciements.*

*Le comité d'organisation tient également à remercier les conférenciers et tous les participants pour l'animation de ces journées.*

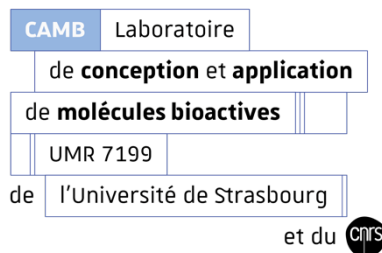
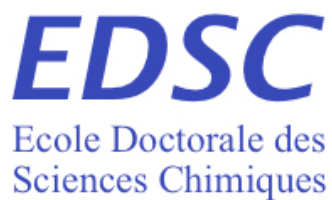
*Nous vous souhaitons un excellent séjour à Aussois.*

***Le comité d'organisation des RECOB 18***

**Alexandre Specht (président) ; Florence Mahuteau-Betzer (secrétaire), Jean-François Constant (Trésorier), Karine Alvarez, Patricia Melnyk, François Morvan, Pierre-Yves Renard, Virgil Hélaine.**



Un grand merci à nos Sponsors





# PROGRAMME

---

## Dimanche 15 mars 2020

17h30-20h00	Accueil des participants
18h45-20h00	Apéritif de bienvenue
20h00	Dîner

---

## Lundi 16 mars 2020

7h45	Petit déjeuner
8h30	Ouverture RECOB 18: introduction

### Session 1: Modérateur: Patricia MELNYK.

8h30-9h20	<b>CP1:</b> "Disrupting the metabolic adaptation of cancer cells with small molecules as a promising anticancer strategy", <u>Raphaël FREDERICK</u>
9h20-9h40	CO1 : "New A <sub>2A</sub> receptor antagonists and a promising dual ligands strategy targeting A <sub>2A</sub> and mGlu <sub>5</sub> receptors based on the quinazoline scaffold", <u>Raphaël BOLTEAU</u> .
9h40-10h00	CO2 : "Une approche par fragment pour développer de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme IspD de <i>Bacillus anthracis</i> ", <u>Philippe CHAIGNON</u> .
10h00-10h30	Pause café
10h30-10h50	CO3 : "Synthesis and antiviral evaluation of bis(POC)-(1,4-disubstituted-1,2,3 triazol)-(E)-2'-methyl-but-2'-enyl nucleosides phosphonate", <u>Tuniyazi ABUDUAINI</u>
10h50-11h10	CO4: "Synthesis of Simplified Analogs of Marine Metabolites for Aurora B Kinase Inhibition", <u>Charlotte JUILLET</u>
11h10-11h30	CO5: "Conception et évaluation de peptidomimétiques inhibiteurs de l'agrégation de protéines amyloïdes impliquées dans la maladie d'Alzheimer et le diabète de type 2", <u>Julia KAFFY</u> .
11h30-11h50	CO6: " Development of new antimalarial thienopyrimidinone derivatives", <u>Prisca LAGARDERE</u> .
11h50-12h10	CO7: " Pyrido-imidazodiazepinones for the treatment of metastatic melanoma: SAR studies and biotinylated probes design", <u>Yohan MALKI</u> .
12h30	Déjeuner puis temps libre

### Session 2: Modérateur: Alexandre SPECHT.

16h30-17h20	<b>CP2:</b> " Structural photophysics of fluorescent proteins for super-resolution microscopy", <u>Dominique BOURGEOIS</u> .
17h20-17h40	CO8: "Synthesis of TEAD ligands targeting the internal pocket", <u>Florine TOULOTTE</u> .
17h40-18h00	CO9: " New melagenogenesis modulators: Design, Synthesis and Modelisation", <u>Clarisse FAURE</u> .
18h00-18h20	CO10: "Folded $\gamma$ -Peptides for Enamine-type Catalysis", <u>Ludovic MAILLARD</u> .
18h20-18h40	CO11: "Nouveaux inhibiteurs bi-substrats analogues du SAM ciblant les ARN méthyltransférases de virus émergents", <u>Rostom AHMED-BELKACEM</u> .
19h30	Dîner
20h45-21h00	CO Industriel: <i>Société Anton Paar, Société Buchi, Société Interchim</i>
21h00	Session posters pairs

---





---

## Mardi 17 mars 2020

7h45 Petit déjeuner

### Session 3: Modérateur: Jean-François CONSTANT.

- 8h30-9h20 **CP3**: "Application of nanotechnology to medicine: novel approaches and barriers to cross", Simona MURA.
- 9h20-9h40 CO12: "Virus Adéno-Associés chimiquement modifiés pour le transfert de gènes", Mathieu MEVEL.
- 9h40-10h00 CO13: "Libération photo-induite de principes actifs *in vivo* à l'aide de Nano-vecteurs à conversion ascendante de photons", Juliane CHAUD.
- 10h00-10h30 Pause café.
- 10h30-10h50 CO14: "Mannose 6-phosphate receptor targeted with porphyrin-based periodic mesoporous organosilica nanoparticles for Rhabdomyosarcoma therapy", Christophe NGUYEN.
- 10h50-11h10 CO15: "Développement de biosenseurs à base de germanium pour la reconnaissance de protéines par spectroscopie FTIR et par microscopie à fluorescence", Pascale BLOND.
- 11h10-11h30 CO16: "Rôle des glycosaminoglycanes dans l'internalisation et la structure de l'homéoprotéine Engrailed-2", Yadira HERVIS.
- 11h30-11h50 CO17: "Eco-extraction et formulation de la curcumine dans des émulsions à partir de rhizome de *Curcuma longa*", Alice DALL'ARMELLINA.
- 11h50-12h10 CO18: "Helical aromatic oligoamide foldamer ligands for Cyclophilin A", Lucile FISCHER.
- 12h30 Déjeuner puis temps libre

### Session 4: Modérateur: Virgil HÉLAINE.

- 16h30- 17h20 **CP4**: "Advanced continuous-flow strategies for the preparation of high value-added targets", Jean-Christophe MONBALIU.
- 17h20-17h40 CO19: "Etude des modifications chimiques par l'anhydride phtalique dans les épidermes humains reconstitués", Minh Thuong KHONG.
- 17h40-18h00 CO20: "Design of Selective Inhibitors of Serine Protease involved in inflammatory processes by Dynamic Combinatorial Chemistry on Folded Peptidic Scaffolds", Taleen PEKER.
- 18h00-18h20 CO21: "Fluorocarbon-peptide conjugation (FPC) increase the metabolic stability of peptides for therapeutic applications ", Sridevi RAMANOUDJAME.
- 18h20-18h40 CO22: "Evaluation *in vitro* et *in ovo* de prodrugs de doxorubicine activable par les ROS", Charles SKARBEK.
- 19h30 Dîner.
- 20h45-21h15 Assemblée générale
- 21h15 Session posters impairs
-



---

### Mercredi 18 mars 2020

7h45 Petit déjeuner

#### Session 5: Modérateur: Florence MAHUTEAU-BETZER.

- 8h30-9h20 **CP5** : “Chemical modification of RNAs for Structural and Functional Studies of enzymatic targets”, Mélanie ETHEVE-QUELQUEJEU
- 9h20-9h40 CO23: “DNA encoded combinatorial chemistry for the identification of G-quadruplex binding ligands”, Pierre RIEBER.
- 9h40-10h00 CO24 : “ L’exploitation de la chimie combinatoire des acylhydrazones pour cibler les G-quadruplexes”, Oksana REZNICHENKO.
- 10h00-10h30 Pause café.
- 10h30-10h50 CO25 : “Marquage chemoenzymatique des substrats protéiques de la lysine méthyltransférase PR-Set7 à l’aide d’analogues de S-adenosyl-L-méthionine”, Alexandre DESERT.
- 10h50-11h10 CO26 : “Dual-Input Fluorescent Probes for Protein-Targeted Calcium Imaging”, Blaise DUMAT.
- 11h10-11h30 CO27 : “Borinic acids as new fast-responsive triggers for hydrogen peroxide detection in cellular context ”, Blaise GATIN-FRAUDET.
- 11h30-11h50 CO28 : “ Electrochemically Promoted Tyrosine-Click-Chemistry for Protein Labelling”, Dimitri ALVAREZ-DORTA.
- 11h50-12h10 CO29: “Inhibiteurs Photo-Contrôlables de la Famille TAM : Synthèse et Evaluation Biologique”, Julie LE BESCONT.
- 12h30 Déjeuner puis temps libre

#### Session 6: Modérateur: Karine ALVAREZ.

- 16h30-17h20 **CP6** : “Synthèse totale de substances naturelles: méthodes et opportunités à l'interface biologique”, Bastien NAY.
- 17h20-17h40 CO30 : “Utilisation d’une Modification Post-traductionnelle, la Formylglycine, pour la Synthèse d’Inhibiteurs : Application aux Endosulfatases”, Pauline QUELLIER.
- 17h40-18h00 CO31 : “Découverte d’un Transporteur Lysosomal d’OligoSaccharides (LOST) : quels outils pour l’étudier et l’isoler?”, Patricia BUSCA.
- 18h00-18h20 CO32 : “Développement d’un criblage d’extraits de plantes pour la recherche de nouveaux organocatalyseurs d’aldolisation”, Laura CARDOSO.
- 18h20-18h40 CO33 : “Récents développements dans la conception *de novo* de modulateurs d’un sous-type nicotinique orphelin”, Delphine JOSEPH.
- 19h30 Dîner : fondue savoyarde.
- 22h00 Soirée dansante.
- 
-



---

**Jeudi 19 mars 2020**

7h45            Petit déjeuner

**Session 7: Modérateur: Pierre-Yves RENARD.**

8h20-9h10    **CP7** : “Fluorescent molecules and nanoparticles: designing chemical toolbox for biology”, Andrey KLYMCHENKO

9h10-9h30    CO34: “Photophysical properties of quinoxalin-2(1H)-ones: application in the fluorogenic photoaffinity labelling of proteins”, Madelaine CAUWEL.

9h30-9h50    CO35 : “Organocatalyse bioinspirée d’enzymes thiamine-dépendantes: Quels sont les intermédiaires radicalaires?”, David MARTIN.

9h50-10h10   CO36 : “Molecular Life : le rôle des membranes lipidiques dans la formation de conjugués peptide-oligonucléotide”, Dimitri FAYOLLE.

10h10        Clôture des RECOB 18.

10h15        Pause-café et panier repas.

10h40        Bus pour Modane

---

---

**CONFÉRENCES  
PLÉNIÈRES  
(CP)**

---



### **Lundi 16 mars 2020**

8h30-9h20	CP1	<i>« Disrupting the metabolic adaptation of cancer cells with small molecules as a promising anticancer strategy »</i>	<u>Raphaël FREDERICK</u>	p. 8
16h30-17h20	CP2	<i>« Structural photophysics of fluorescent proteins for super-resolution microscopy »</i>	<u>Dominique BOURGEOIS</u>	p. 9

---

### **Mardi 17 mars 2020**

8h30-9h20	CP3	<i>« Application of nanotechnology to medicine: novel approaches and barriers to cross »</i>	<u>Simona MURA</u>	p. 10
16h30- 17h20	CP4	<i>« Advanced continuous-flow strategies for the preparation of high value-added targets»</i>	<u>Jean-Christophe MONBALIU</u>	p. 11

---

### **Mercredi 18 mars 2020**

8h40-9h30	CP5	<i>« Chemical modification of RNAs for Structural and Functional Studies of enzymatic targets »</i>	<u>Mélanie ETHEVE-QUELQUEJEU</u>	p. 12
16h00-16h50	CP6	<i>« Synthèse totale de substances naturelles: méthodes et opportunités à l'interface biologique »</i>	<u>Bastien NAY</u>	p. 13

---

### **Jeudi 19 mars 2020**

8h40-9h30	CP7	<i>« Fluorescent molecules and nanoparticles: designing chemical toolbox for biology»</i>	<u>Andrey KLYMCHENKO</u>	p. 14
-----------	-----	---	--------------------------	-------



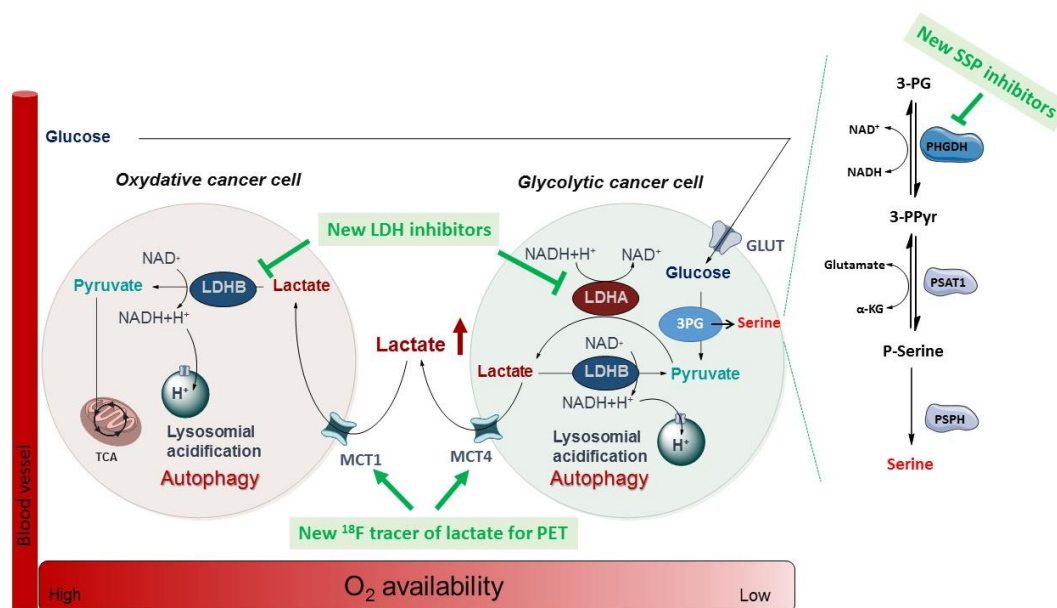
## Disrupting the metabolic adaptation of cancer cells with small molecules as a promising anticancer strategy

Raphaël Frédérick

Université Catholique de Louvain (UCL), Medicinal Chemistry Research Group, Louvain Drug Research Institute (LDRI), 73 avenue Mounier, B-1200 Bruxelles Belgium

email: [raphael.frederick@uclouvain.be](mailto:raphael.frederick@uclouvain.be)

Our current research efforts aim at providing some required pharmacological or diagnostic tools to detail important evolutionary metabolic strategies allowing cancer cells to cope with fluctuating resource availability and grow (Figure 1). In very recent years, we have been interested in 3 different axes: the design and study of serine synthetic pathway (SSP) inhibitors, the development of novel original diagnostic tools to study the exchange of lactate between hypoxic/glycolytic cancer cells, and more recently we have started to develop first-in-class lactate dehydrogenase B (LDHB) tetramerization inhibitors. Our last results in this field will be presented.



**Figure 1. Evolutionary metabolic strategies allowing cancer cells to cope with fluctuating resource availability**

- 1: Van Hée VF, Labar D, Dehon G, Grasso D, Grégoire V, Muccioli GG, Frédérick R, Sonveaux P. Radiosynthesis and validation of (±)-[18F]-3-fluoro-2-hydroxypropionate ([18F]-FLac) as a PET tracer of lactate to monitor MCT1- dependent lactate uptake in tumors. *Oncotarget*. 2017 11;8(15):24415-24428.
- 2: Ravez S, Corbet C, Spillier Q, Dutu A, Robin AD, Mullarky E, Cantley LC, Feron O, Frédérick R.  $\alpha$ -Ketothioamide Derivatives: A Promising Tool to Interrogate Phosphoglycerate Dehydrogenase (PHGDH). *J Med Chem*. 2017 23;60(4):1591-1597.
- 3: Ravez S, Spillier Q, Marteau R, Feron O, Frédérick R. Challenges and Opportunities in the Development of Serine Synthetic Pathway Inhibitors for Cancer Therapy. *J Med Chem*. 2017 23;60(4):1227-1237.
- 4: Brisson L, Bański P, Sboarina M, Dethier C, Danhier P, Fontenille MJ, Van Hée VF, Vazeille T, Tardy M, Falces J, Bouzin C, Porporato PE, Frédérick R, Michiels C, Copetti T, Sonveaux P. Lactate Dehydrogenase B Controls Lysosome Activity and Autophagy in Cancer. *Cancer Cell*. 2016 Sep 12;30(3):418-431





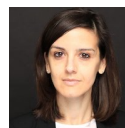
## STRUCTURAL PHOTOPHYSICS OF FLUORESCENT PROTEINS USED IN SUPER RESOLUTION MICROSCOPY

Bourgeois, D.

Institut de Biologie Structurale J-P. Ebel, 71 Avenue des Martyrs, 38044 GRENOBLE  
dominique.bourgeois@ibs.fr

Phototransformable fluorescent proteins (PTFPs) are widely used in many advanced fluorescence microscopy methods such as nanoscopy. A plethora of PTFPs have been engineered in recent years, which display a variety of photoactivation, photoconversion, photoswitching, photoblinking and photobleaching properties that can be used at advantage in many super-resolution schemes, but that are also at the origin of major complications and artifacts, making these fascinating genetically encoded labels still far from ideal.

In this talk, I will review how kinetic X-ray crystallography, optical spectroscopy and molecular dynamics simulations can be combined with single-molecule investigations to reveal phototransformation mechanisms of PTFPs at the near-atomic level.



## Application of nanotechnology to medicine: novel approaches and barriers to cross.

Simona Mura

Université Paris-Saclay, CNRS, Institut Galien Paris Sud, 92296, Châtenay-Malabry,  
[simona.mura@u-psud.fr](mailto:simona.mura@u-psud.fr)

In the context of severe diseases such as cancers, current treatments are generally little effective and associated to the occurrence of side effects as consequence of the necessity to administer a large quantity of drug to enable at least a few amount to reach the target. Hence, over the past 50 years, enormous attention focused on the development of nanoscale systems for drug delivery (*i.e.*, nanomedicines) as they hold the potential to overcome the limits of conventional chemotherapies and improve the drug therapeutic index. Still, despite the promising results, nanocarriers in which drugs are physically encapsulated face important obstacles such as the poor drug loading and the “burst” release of the drug simply adsorbed at their surface.

An alternative strategy to achieve a controlled and sustained release relies on the modification of the drug into an inactive precursor (*i.e.*, prodrug), from which it will be liberated after administration. Among the prodrugs, in our team, we largely focused on lipid derivatives obtained by conjugation of active molecules to terpenoids. We have demonstrated that they can specifically deliver drugs to the target cells indirectly, simply exploiting the endogenous lipoproteins as carriers. [1]

Together with the elaboration of novel nanomedicines it is essential to dispose of relevant models to accurately assess their therapeutic efficacy. Compared to conventional 2D cultures, the 3D methodologies are extremely interesting to mimic *in vitro* the diseased tissues and carry out a more predictive evaluation of nanomedicines. Among them, we are interested to the models obtained by assembly of cells in form of spheroids. [3-4] Herein, the most significant results we obtained in these research fields will be presented.

[1] **Conjugation of squalene to gemcitabine as unique approach exploiting endogenous lipoproteins for drug delivery.** D. Sobot, S. Mura, S. Yesylevskyy, L. Dalbin, F. Cayre, G. Bort, J. Mougín, D. Desmaële, S. Lepetre-Mouelhi, G. Pieters, B. Andreiuk, A.S. Klymchenko, J.L. Paul, C. Ramseyer, P. Couvreur. *Nature Communications* **2017**, 8, 15678.

[2] **Multicellular spheroid based on a triple co-culture: a novel 3D model to mimic pancreatic tumor complexity.** G. Lazzari, V. Nicolas, M. Matsusaki, M. Akashi, P. Couvreur, S. Mura. *Acta Biomaterialia*, **2018**, 78, 296.

[3] **Light sheet fluorescence microscopy versus confocal microscopy: in quest of a suitable tool to assess drug and nanomedicine penetration into multicellular tumor spheroids.** G. Lazzari, D. Vinciguerra, A. Balasso, V. Nicolas, N. Goudin, M. Garfa-Traore, A. Féher, A. Dinnyés, J. Nicolas P. Couvreur, S. Mura. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2019**, 142, 195.



## **Advanced and scalable continuous flow strategies toward high valued-added targets**

Monbaliu, Jean-Christophe M.

Center for Integrated Technology and Organic Synthesis, MolSys Research Unit,  
University of Liège  
Quartier Agora Allée du six Aout, 13, B-4000 Liège (Sart Tilman), Belgium

[jc.monbaliu@uliege.be](mailto:jc.monbaliu@uliege.be) - [www.citos.uliege.be](http://www.citos.uliege.be)

Our latest efforts for the design of scalable and efficient strategies under continuous flow conditions for the upgrading of biobased platform molecules towards active pharmaceutical ingredients and fine chemicals, for the handling and/or the neutralization of toxic and unstable intermediates as well as for the preparation of nanoparticles will be presented.

### **Highlights**

- Biobased strategies and upgrading of biobased chemicals
- Reaction concatenation for the handling of unstable/toxic material
- Scalable reactions with oxygen for the production of chemical intermediates and the neutralization of chemical warfare agents
- Innovative photochemical processes for the preparation of nanoparticles



## Chemical modification of RNAs for Structural and Functional Studies of enzymatic targets

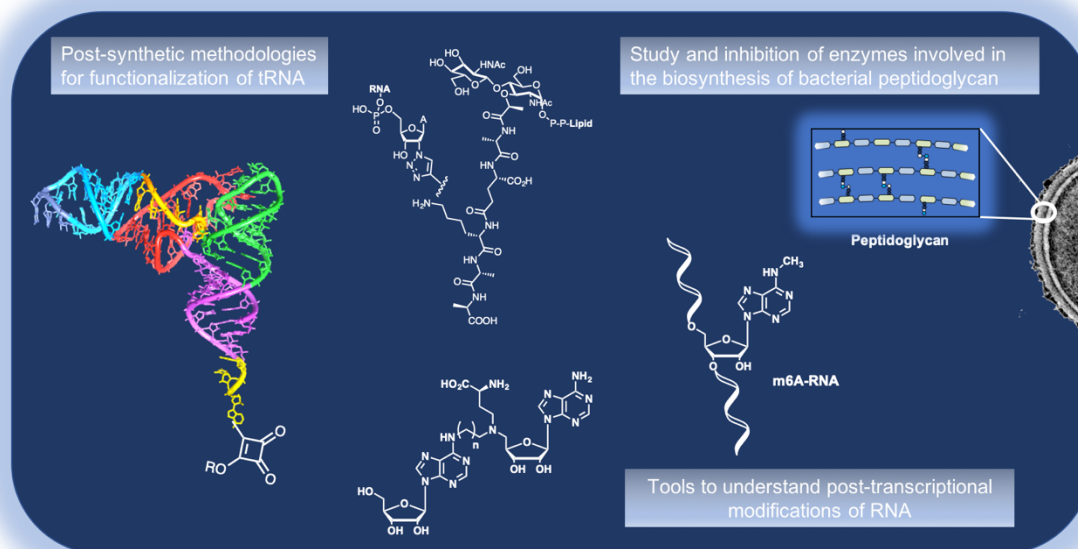
Mélanie Etheve-Quelquejeu<sup>1</sup>; Laura Iannazzo<sup>1</sup> et Emmanuelle Braud,<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMR 8601, CNRS, Université de Paris

Team : «Chemistry of RNAs, Nucleotides, Peptides & Heterocycles»

Melanie.etheve-quelquejeu@parisdescartes.fr

In addition to their key functions in protein synthesis, new RNA activities are constantly discovered. To study the enzymes that interact with RNAs, we have developed synthetic methodologies using nucleoside and nucleotides chemistry, solid support synthesis, enzymatic reactions or post-functionalization methods which allowed us to obtain a large variety of modified RNAs<sup>1</sup>. Here, we will present synthesis of lipid-carbohydrate-peptidyl-RNA conjugates to generate molecules mimicking the substrates of FmhB, an essential peptidoglycan synthesis enzyme of *Staphylococcus aureus*<sup>2</sup>. Synthesis of Cofactor-RNA conjugates as bisubstrate analogues for RNA methyltransferases (rMTases) will be also presented<sup>3</sup>. These bisubstrate analogues have been used to gain insights into RNA nucleotide methylation processes<sup>3b</sup>.



- [1] a) M. Fonvielle, I. Li de la Sierra-Gallay, A. El-Sagheer, M. Lecerf, D. Patin, D. Mellal, C. Mayer, D. Blanot, N. Gale, T. Brown, H. van Tilbeurgh, M. Ethève-Quelquejeu, M. Arthur, *Angewandte Chem.*, **2013**, 125, 7419-7422, b) L. Iannazzo, M. Fonvielle, E. Braud, H. Hrebabecky, E. Prochazkova, R. Nencka, C. Mathé, M. Arthur, M. Etheve-Quelquejeu, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 1903 - 1911. c) M. Fonvielle, N. Sakkas, L. Iannazzo, C. Le Fournis, D. Patin, D. Mengin-Lecreulx, A. El-Sagheer, E. Braud, S. Cardon, T. Brown, M. Arthur, M. Etheve-Quelquejeu, *Angewandte Chem.*, **2016**, 55, 13553–13557.
- [2] Fonvielle M., Bouhss A., Hoareau C., Patin D., Mengin-Lecreulx D., Iannazzo L., Sakkas N., El Sagheer A., Brown T., Ethève-Quelquejeu M., Arthur M., *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24:14911-14915
- [3] C. Atdjian, L. Iannazzo, E. Braud, M. Etheve-Quelquejeu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, doi.org/10.1002/ejoc.201800798. b) S. Oeruma, M. Catalaa, C. Atdjian, F. Brachetc, L. Ponchond, P. Barrauda, L. Iannazzo, L. D., E. Braud, M. Ethève-Quelquejeu and C. Tisné, *RNA Biology*, **2019**, doi: 10.1080/15476286.2019.1589360.



## Synthèse totale de substances naturelles: méthodes et opportunités à l'interface biologique

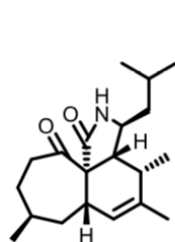
Bastien Nay

Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique, ENSTA-ParisTech, CNRS, Institut Polytechnique de Paris, Route de Saclay, 91128 Palaiseau, France  
 bastien.nay@polytechnique.edu

*Art is always a bonus to synthesis. It is marvelous that we have this bonus, but there is, I think, a kind of obligation of chemists to be serious about the question of what we are doing. An obligation towards the public.*  
 Albert Eschenmoser

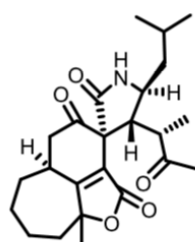
Faut-il rappeler que la synthèse totale permet de *préparer* des composés d'intérêt ? Les substances naturelles sont les cibles habituelles de la synthèse totale, posant souvent des défis stratégiques pour atteindre une complexité moléculaire biologiquement fonctionnelle.<sup>[1]</sup> Non seulement elle permet d'accéder à des composés souvent difficilement accessibles en vue d'études biologiques — parfois au profit de la préservation d'une espèce rare ou difficilement accessible — mais elle permet également de mettre au point de nouvelles méthodes de synthèse pour accéder à des motifs singuliers.

Notre but est de réaliser des synthèses totales non seulement associées à des développements méthodologiques, mais aussi avec des perspectives d'application biologiques ciblées.<sup>[2]</sup> Les méthodologies d'intérêt incluent la génération rapide de la complexité et de la diversité : stratégies bio-inspirées, fonctionnalisation tardive dans un contexte médicinal, cycloadditions ou réactions en cascade.<sup>[3]</sup> Des applications en chimie médicinale, en chémobiologie, ou encore en agronomie découlent naturellement de ces travaux. Cette conférence sera l'occasion de montrer quelques-unes de nos réalisations en synthèse totale de cytochalasines<sup>[3b,3d]</sup> ou de produits naturels à cycle oxépine,<sup>[3a]</sup> et les applications que nous en faisons en biologie.

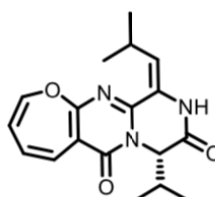


périconiasine G

(type cytochalasine)

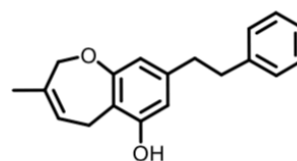


trichodermonone



cinereaine

(type oxépine)



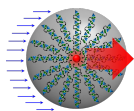
radulanine A

### Références:

[1] Chemical Synthesis: Gnosis to Prognosis, C. Chatgililoglu and V. Snieckus (eds.), 1996, Kluwer Academic Publishers, pp. 223-243 [retranscription du workshop de Ravello, Italy, 1994, par C. H. Heathcock: *As we head into the 21st century, is there still value in total synthesis of natural products as a research endeavour?*]

[2] <https://naygroup.wordpress.com>

[3] Exemples de réalisations récentes: (a) W. Zhang, E. Baudouin, M. Cordier, G. Frison and B. Nay, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8643-8648; (b) M. Zaghouni, O. Gayraud, V. Jactel, S. Prévost, A. Dezair, M. Sabbah, A. Escargueil, T.-L. Lai, C. Le Clainche, N. Rocques, S. Romero, A. Gautreau, F. Blanchard, G. Frison, B. Nay *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16686-16691; (c) S. Amand, M. Vallet, L. Guedon, G. Genta-Jouve, F. Wien, S. Mann, J. Dupont, S. Prado, B. Nay, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4038-4041; (d) M. Zaghouni, C. Kunz, L. Guédon, F. Blanchard, B. Nay, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15257-15260; (e) X.-W. Li, J. Herrmann, Y. Zang, P. Grellier, S. Prado, R. Müller, B. Nay, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1551-1558.

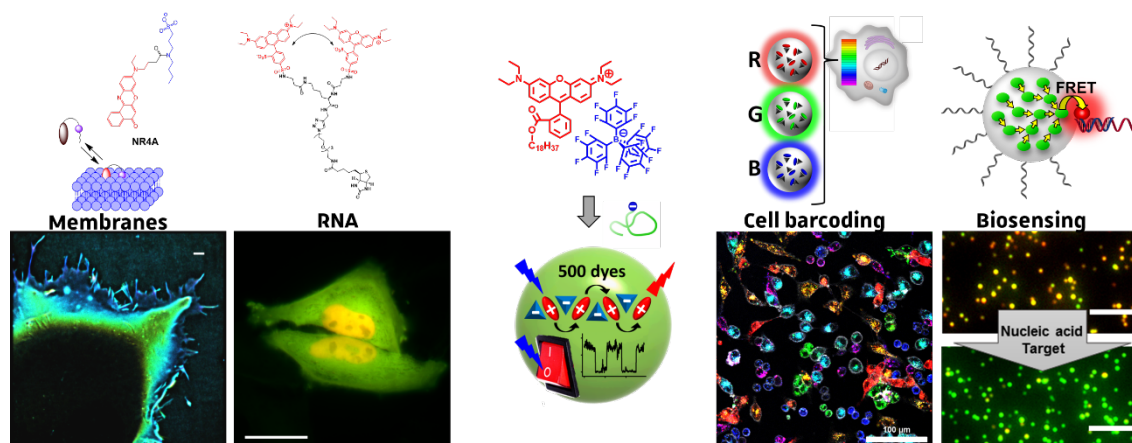


## Fluorescent molecules and nanoparticles: designing chemical toolbox for biology

Andrey Klymchenko

Nanochemistry and Bioimaging team, Lab. Bioimaging and Pathologies, CNRS UMR 7021,  
University of Strasbourg, Illkirch, France, e-mail: andrey.klymchenko@unistra.fr

Fluorescence sensing and imaging rely on the performance of fluorescent tools – molecular probes, which light up biomolecular processes and cellular structures. Of particular interest are advanced fluorescent molecular probes that change their color (solvatochromic dyes) or intensity (fluorogenic dyes) in response to cellular targets.<sup>1</sup> Probes based on solvatochromic dyes enable super-resolution imaging of plasma membrane organization,<sup>2</sup> polarity mapping of cells and small animals as well as monitoring response of cells to stress.<sup>3</sup> On the other hand, specially designed fluorogenic probes allow background free imaging of target G protein coupled receptors<sup>4</sup> and intracellular RNA.<sup>5</sup> To go beyond the limits of brightness of organic dyes, we also focused on fluorescent dye-loaded organic nanoparticles.<sup>6</sup> So far, we have already developed polymeric nanoparticles with size ranging from 7 till 100 nm and >100-fold higher brightness than semiconductor quantum dots of similar size.<sup>7</sup> Small size <23 nm was found essential for their free diffusion inside live cells.<sup>8</sup> Moreover, using nanoparticles of different color, we introduced a technique for long-term barcoding of living cells that allows tracking multiple cell populations in vitro and in vivo.<sup>9</sup> Finally, based on these ultrabright nano-objects as light-harvesting nanoantennas,<sup>7a</sup> we designed FRET-based color switching nanoprobe to detect and image target nucleic acids with single-molecule sensitivity.<sup>10</sup>



ERC consolidator grant BrightSens 648528 is acknowledged for the financial support.

### References

- (1) Klymchenko, A. S. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 366.
- (2) Danylchuk, D. I.; Moon, S.; Xu, K.; Klymchenko, A. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14920.
- (3) Ashoka, A. H.; Ashokkumar, P.; Kovtun, Y. P.; Klymchenko, A. S. *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 2414.
- (4) Karpenko, I. A.; Collot, M.; Richert, L.; Valencia, C.; Villa, P.; Mely, Y.; Hibert, M.; Bonnet, D.; Klymchenko, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 405.
- (5) Bouhedda, F.; Fam, K. T.; Collot, M.; Autour, A.; Marzi, S.; Klymchenko, A.; Ryckelynck, M. *Nature Chem. Biol.* **2020**, *16*, 69.
- (6) Reisch, A.; Klymchenko, A. S. *Small* **2016**, *12*, 1968.
- (7) (a) Trofymchuk, K.; Reisch, A.; Didier, P.; Frasc, F.; Gilliot, P.; Mely, Y.; Klymchenko, A. S. *Nature Photonics* **2017**, *11*, 657.  
(b) Reisch, A.; Didier, P.; Richert, L.; Oncul, S.; Arntz, Y.; Mely, Y.; Klymchenko, A. S. *Nature Commun.* **2014**, *5*, 4089.
- (8) Reisch, A.; Heimburger, D.; Ernst, P.; Runser, A.; Didier, P.; Dujardin, D.; Klymchenko, A. S. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*.
- (9) Andreiuk, B.; Reisch, A.; Lindecker, M.; Follain, G.; Peyrieras, N.; Goetz, J. G.; Klymchenko, A. S. *Small* **2017**, *13*.
- (10) Melnychuk, N.; Klymchenko, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10856.





18<sup>èmes</sup> REncontres en Chimie Organique Biologique

---

**COMMUNICATIONS  
ORALES  
(CO)**

---

Aussois, 15-19 mars

---

**Lundi 16 mars 2020**

9h20-9h40	CO1	« New A <sub>2A</sub> receptor antagonists and a promising dual ligands strategy targeting A <sub>2A</sub> and mGlu <sub>5</sub> receptors based on the quinazoline scaffold »	<u>Raphaël BOLTEAU</u>	p. 20
9h40-10h00	CO2	« Une approche par fragment pour développer de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme IspD de <i>Bacillus anthracis</i> »	<u>Philippe CHAIGNON</u>	p. 21
10h30-10h50	CO3	« Synthesis and antiviral evaluation of bis(POC)-(1,4-disubstituted-1,2,3 triazol)-(E)-2'-methyl-but-2'-enyl nucleosides phosphonate »	<u>Tuniyazi ABUDUAINI</u>	p. 22
10h50-11h10	CO4	“ Synthesis of Simplified Analogs of Marine Metabolites for Aurora B Kinase Inhibition ”	<u>Charlotte JUILLET</u>	p. 23
11h10-11h30	CO5	“ Conception et évaluation de peptidomimétiques inhibiteurs de l'agrégation de protéines amyloïdes impliquées dans la maladie d'Alzheimer et le diabète de type 2 ”	<u>Julia KAFFY</u>	p. 24
11h30-11h50	CO6	“Etudes de ligands de lésions de l'ADN en tant qu'inhibiteurs de la réparation de l'ADN”	<u>Coralie CARON</u>	p. 25
11h50-12h10	CO7	“Pyrido-imidazodiazepinones for the treatment of metastatic melanoma: SAR studies and biotinylated probes design”	<u>Yohan MALKI</u>	p. 26
17h20-17h40	CO8	“Synthesis of TEAD ligands targeting the internal pocket”	<u>Florine TOULOTTE</u>	p. 27
17h40-18h00	CO9	“ New melagenenesis modulators: Design, Synthesis and Modelisation”	<u>Clarisse FAURE</u>	p. 28
18h00-18h20	CO10	“ Folded $\gamma$ -Peptides for Enamine-type Catalysis”	<u>Ludovic MAILLARD</u>	p. 29
18h20-18h40	CO11	“Nouveaux inhibiteurs bi-substrats analogues du SAM ciblant les ARN méthyltransférases de virus émergents”	<u>Rostom AHMED-BELKACEM</u>	p. 30

**Mardi 17 mars 2020**

9h20-9h40	CO12 « Virus Adéno-Associés chimiquement modifiés pour le transfert de gènes »	<u>Mathieu MEVEL</u>	p. 31
9h40-10h00	CO13 « Libération photo-induite de principes actifs <i>in vivo</i> à l'aide de Nano-vecteurs à conversion ascendante de photons »	<u>Juliane CHAUD</u>	p. 32
10h30-10h50	CO14 « Mannose 6-phosphate receptor targeted with porphyrin-based periodic mesoporous organosilica nanoparticles for Rhabdomyosarcoma therapy »	<u>Christophe NGUYEN</u>	p. 33
10h50-11h10	CO15 “Développement de biosenseurs à base de germanium pour la reconnaissance de protéines par spectroscopie FTIR et par microscopie à fluorescence”	<u>Pascale BLOND</u>	p. 34
11h10-11h30	CO16 “ Rôle des glycosaminoglycanes dans l’internalisation et la structure de l’homéoprotéine Engrailed-2”	<u>Yadira HERVIS</u>	p. 35
11h30-11h50	CO17 “ Eco-extraction et formulation de la curcumine dans des émulsions à partir de rhizome de <i>Curcuma longa</i> ”	<u>Alice DALL’ARMELLINA</u>	p. 36
11h50-12h10	CO18 “Helical aromatic oligoamide foldamer ligands for Cyclophilin A”,	<u>Lucile FISCHER</u>	p. 37
17h20-17h40	CO19 “Etude des modifications chimiques par l’anhydride phtalique dans les épidermes humains reconstitués”	<u>Minh Thuong KHONG</u>	p. 38
17h40-18h00	CO20 “Design of Selective Inhibitors of Serine Protease involved in inflammatory processes by Dynamic Combinatorial Chemistry on Folded Peptidic Scaffolds”	<u>Taleen PEKER</u>	p. 39
18h00-18h20	CO21 “Fluorocarbon-peptide conjugation (FPC) increase the metabolic stability of peptides for therapeutic applications “	<u>Sridevi RAMANOUDJAME</u>	p. 40
18h20-18h40	CO22 “ Evaluation <i>in vitro</i> et <i>in ovo</i> de prodrogues de doxorubicine activable par les ROS”	<u>Charles SKARBEC</u>	p. 41

---

**Mercredi 18 mars 2020**

9h20-9h40	CO23 « DNA encoded combinatorial chemistry for the identification of G-quadruplex binding ligands »	<u>Pierre RIEBER</u>	p. 42
9h40-10h00	CO24 « L'exploitation de la chimie combinatoire des acylhydrazones pour cibler les G- quadruplexes »	<u>Oksana REZNICHENKO</u>	p. 43
10h30-10h50	CO25 « Marquage chemoenzymatique des substrats protéiques de la lysine méthyltransférase PR-Set7 à l'aide d'analogues de S- adénosyl-L- méthionine»	<u>Alexandre DESERT</u>	p. 44
10h50-11h10	CO26 “ Dual-Input Fluorescent Probes for Protein-Targeted Calcium Imaging”	<u>Blaise DUMAT</u>	p. 45
11h10-11h30	CO27 “ Borinic acids as new fast-responsive triggers for hydrogen peroxide detection in cellular context ”	<u>Blaise GATIN-FRAUDET</u>	p. 46
11h30-11h50	CO28 “ Electrochemically Promoted Tyrosine-Click-Chemistry for Protein Labelling“	<u>Dimitri ALVAREZ-DORTA</u>	p. 47
11h50-12h10	CO29 “Inhibiteurs Photo-Contrôlables de la Famille TAM : Synthèse et Evaluation Biologique”	<u>Julie LE BESCONT</u>	p. 48
17h20-17h40	CO30 “ Utilisation d'une Modification Post-traductionnelle, la Formylglycine, pour la Synthèse d'Inhibiteurs : Application aux Endosulfatases”	<u>Pauline QUELLIER</u>	p. 49
17h40-18h00	CO31 “Découverte d'un Transporteur Lysosomal d'OligoSaccharides (LOST) : quels outils pour l'étudier et l'isoler?”	<u>Patricia BUSCA</u>	p. 50
18h00-18h20	CO32 “Développement d'un criblage d'extraits de plantes pour la recherche de nouveaux organocatalyseurs d'aldolisation”	<u>Laura CARDOSO</u>	p. 51
18h20-18h40	CO33 “ Récents développements dans la conception <i>de novo</i> de modulateurs d'un sous-type nicotinique orphelin“	<u>Delphine JOSEPH</u>	p. 52



---

**Jeudi 19 mars 2020**

9h10-9h30	CO34 « Photophysical properties of quinoxalin-2(1H)-ones: application in the fluorogenic photoaffinity labelling of proteins »	<u>Madelaine CAUWEL</u>	p. 53
9h30-9h50	CO35 « Organocatalyse bioinspirée d'enzymes thiamine-dépendantes: Quels sont les intermédiaires radicalaires? »	<u>David MARTIN</u>	p. 54
9h50-10h10	CO36 « Molecular Life : le rôle des membranes lipidiques dans la formation de conjugués peptide-oligonucléotide »	<u>Dimitri FAYOLLE</u>	p. 55

---

## New A<sub>2A</sub> receptor antagonists and a promising dual ligands strategy targeting A<sub>2A</sub> and mGlu<sub>5</sub> receptors based on the quinazoline scaffold

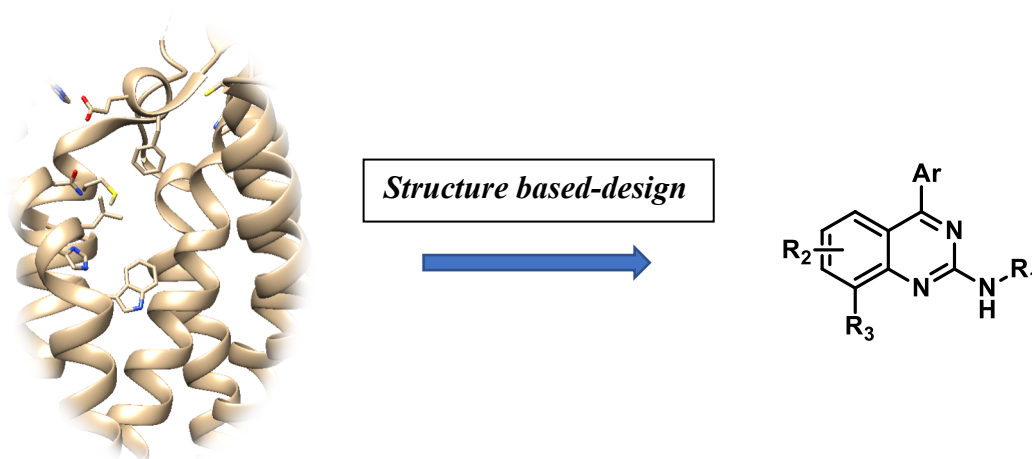
Bolteau, R.<sup>1</sup>; Liberelle, M.<sup>1</sup>; Melnyk, P.<sup>1</sup> and Yous, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, UMR-S 1172 – JPARc – Centre de Recherche Jean-Pierre AUBERT Neurosciences et Cancer, F-59000 Lille, France  
raphael.bolteau@univ-lille.fr

The past fifty years have been marked by the breakthrough of neurodegenerative diseases as Alzheimer and Parkinson<sup>[1]</sup>. Unfortunately, current treatments are symptomatic. Furthermore, facing these multifactorial diseases, the search for new and innovative therapeutic targets becomes a major challenge.

Among these targets, the adenosine A<sub>2A</sub> receptor (A<sub>2A</sub>R) has been the subject of much research in recent years. Indeed, it has been shown that A<sub>2A</sub> receptor antagonists such as caffeine improves memory performance as it reduces β-amyloid deposits and Tau-phosphorylation<sup>[2]</sup>. Though several A<sub>2A</sub>R antagonists have reached clinical trials, current research efforts focus on developing new antagonists with relevant ADME properties. On the other hand, negative allosteric modulators of the metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR<sub>5</sub>) also play an important role in the pathological conditions associated with Alzheimer's disease. It has been found that blocking the activity of mGlu<sub>5</sub> reduces the neurotoxicity and synaptotoxicity of the amyloid peptide *in vitro* but also *in vivo*<sup>[3],[4]</sup>.

In the aim of developing a new serie of A<sub>2A</sub>R antagonists with promising ADME properties and also a dual ligands strategy targeting both A<sub>2A</sub> and mGlu<sub>5</sub> receptors, a series of quinazoline compounds has been mainly developed. Hit to lead synthesis optimization lead to nanomolar affinity compounds for A<sub>2A</sub>R with a new co-crystallized structure. In addition, some hits compounds have been identified with micromolar affinities towards mGluR<sub>5</sub>.



- [1] M. Kiaei *et al.*; *Basic. Clin. Neurosci.*, 2013, 4, 3-4  
 [2] E. Faivre *et al.*; *Front. Mol. Neurosci.*, 2018, 11, 1-13  
 [3] V. Bruno *et al.*; *Neuropharmacology.*, 2000, 39, 2223-2230  
 [4] J. W. Um *et al.*; *Neuron.*, 2013, 79, 887-902



## Une approche par fragment pour développer de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme IspD de *Bacillus anthracis*.

Chaignon, P.<sup>1</sup>; Laborie, B.<sup>1</sup>; Borel, F.<sup>2</sup>; Ferrer, J-L.<sup>2</sup>; Seemann, M.<sup>1</sup>.

1. Equipe Chimie Biologique et Applications Thérapeutiques

Institut de Chimie UMR 7177

Université de Strasbourg/CNRS

4, rue Blaise Pascal, 67070 Strasbourg

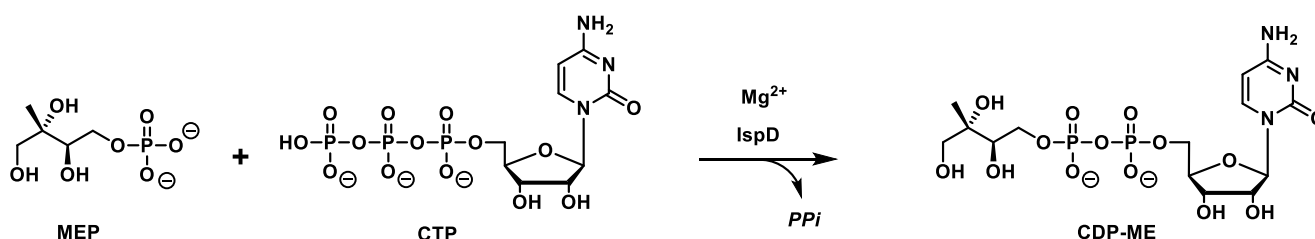
2. Institut de Biologie Structurale (IBS) Université Grenoble Alpes, CEA,

CNRS38044 Grenoble

p.chaignon@unistra.fr

Dans le contexte géopolitique actuel, *Bacillus anthracis* représente une menace bioterroriste. De plus, avec l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques, le développement de nouveaux antibiotiques est devenu un véritable enjeu de santé publique.

IspD, la 3<sup>ème</sup> enzyme de la voie du methylerythritol phosphate (MEP), est présente chez la plupart des bactéries mais absente chez l'homme et constitue donc une cible prometteuse pour le développement de nouveaux agents antimicrobiens<sup>1</sup>.



**Figure 1: Réaction enzymatique catalysée par IspD**

Ce projet consiste à développer des inhibiteurs de l'enzyme IspD de *Bacillus anthracis* en utilisant une approche par fragments. Les fragments sont de petites molécules (<300 Da) qui se lient aux protéines cibles avec des affinités faibles mais efficaces. Les fragments sont sélectionnés en utilisant une méthode de biophysique permettant de mettre en évidence leur interaction avec la cible. Les fragments qui se lient à l'enzyme peuvent ensuite être optimisés afin de concevoir des inhibiteurs efficaces et sélectifs.

Le criblage de 500 fragments et leur évaluation comme inhibiteur de IspD de *Bacillus anthracis* seront présentés.

1. Z. Baatarkhuu, P. Chaignon, F. Borel, J.-L. Ferrer, A. Wagner, M. Seemann (2018). *Synthesis and Kinetic evaluation of an azido analogue of methylerythritol phosphate: a Novel Inhibitor of E. coli YgbP/IspD*. **Scientific Reports** 8(1):17892 DOI:[10.1038/s41598-018-35586-y](https://doi.org/10.1038/s41598-018-35586-y)

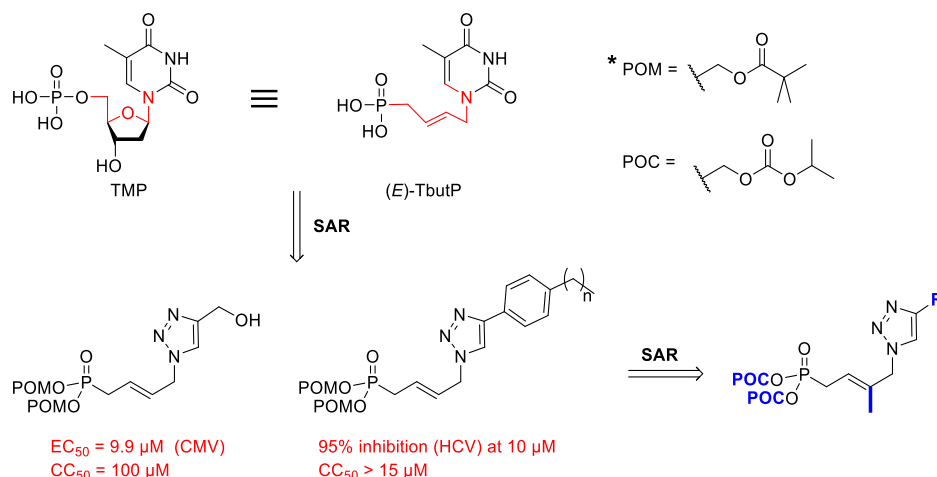
## Synthesis and antiviral evaluation of *bis*(POC)-(1,4-disubstituted-1,2,3-triazol)-(E)-2'-methyl-but-2'-enyl nucleosides phosphonate

Tuniyazi Abuduaini,<sup>1</sup> Vincent Roy,<sup>1\*</sup> Julien Marlet,<sup>2</sup> Catherine Gaudy-Graffin,<sup>2</sup> Denys Brand,<sup>2</sup> Luigi A. Agrofoglio,<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Institut de Chimie Organique et Analytique, UMR CNRS 7311, Université d'Orléans, 45067 Orléans, France, [luigi.agrofoglio@univ-orleans.fr](mailto:luigi.agrofoglio@univ-orleans.fr)

<sup>2</sup>Inserm U1259, Université de Tours, 37032 Tours, France

Acyclic nucleoside phosphonates (ANPs) are a key class of antiviral drugs.<sup>[1]</sup> Recently, our group has reported a new family of ANPs based on a *trans*-but-2'-enyl phosphonate scaffold.<sup>[2]</sup> Among them, the *bis*(POM) prodrug of (1,4-disubstituted-1,2,3-triazol)-(E)-but-2'-enyl nucleosides phosphonate emerged as a potent antiviral agent against human cytomegalovirus (CMV) and hepatitis C virus (HCV), representing a new potential antiviral lead compound.<sup>[3]</sup> Looking for more lead optimization, herein we report the synthesis of a series of *bis*(POC)-(1,4-disubstituted-1,2,3-triazol)-(E)-2'-methyl-but-2'-enyl nucleosides phosphonate.



**Figure 1. Rational of target molecules**

First, twelve compounds were synthesized by an olefin cross-metathesis reaction and the copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) as key synthetic steps. These twelve compounds were evaluated anti-HBV activities and among them three compounds showed significant anti-HBV activity at 10 μM without significant cytotoxicity. On the basis of these three molecules, five more compounds were designed and synthesized. All obtained compounds will be evaluated *in vitro* assay for their antiviral activities against a broad spectrum of DNA/RNA viruses.

### Références

- [1] E. De Clercq, A. Holý, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 928–940.  
 [2] D. Topalis, U. Pradre, V. Roy and L. A. Agrofoglio, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 222–232.  
 [3] M. Hamada, V. Roy and L. A. Agrofoglio, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 67, 398–408.

## Synthesis of Simplified Analogs of Marine Metabolites for Aurora B Kinase Inhibition

Juillet, C.<sup>1</sup>; Ermolenko, L.<sup>1</sup>; Baratte, B.<sup>2</sup>; Bach, S.<sup>2</sup>; Bignon, J.<sup>1</sup>; Ruchaud, S.<sup>2</sup> et Al-Mourabit, A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS UPR 2301, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 1 av. de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette

Station Biologique de Roscoff, UMR8227, Place Georges Teissier, 29680 Roscoff

charlotte.juillet@cnrs.fr

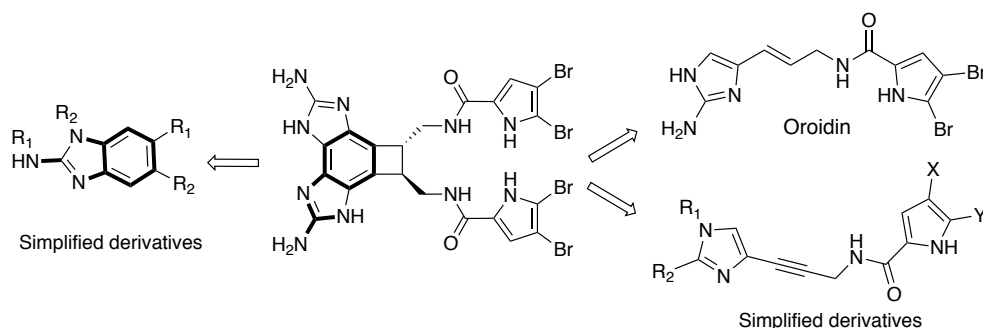
Natural products chemistry is crucial for drug discovery, indeed many successful drugs are bio-inspired from natural metabolites. Marine natural products constitute a tremendous source of bioactive compounds for pharmaceutical purposes.

The pyrrole-2-aminoimidazole (P-2-AI) alkaloids are exclusively isolated from marine sponges and well known for their high structural diversity, high nitrogen-to-carbon ratio and interesting biological activities.<sup>1</sup>

We focused our efforts on the synthesis of fragments of benzoscoperins<sup>2</sup> and oroidin<sup>3</sup> for their *kinase inhibitory activities*. Some of the numerous synthetic analogs of isolated P-2AI have been found to inhibit various kinases including Aurora B, CK1 or RIPK1.

Here we present new inhibitors of Aurora B which is essential for cell division via mitosis regulation, thus it plays a crucial role in tumorigenesis and has shown great promise over the past two decades as a new target for cancer therapy.<sup>4,6</sup>

The presentation will be devoted to the improvement of inhibitory potency and specificity of the selected scaffold. Some results of the characterization of the mechanism of action leading will be presented as well.



[1] Al-Mourabit, A.; Zancanella, M. A.; Tilvi, S.; Romo. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1229-1260

[2] a) Appenzeller, J.; Tilvi, S.; Martin, M.-T.; Gallard, J.-F.; El-bitar, H.; Huu Dau, E.-T.; Debitus, C.; Laurent, D.; Moriou, C.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4874-4877 b) Nguyen, T.B.; Nguyen, L.A.; Corbin, M.; Retailliau, P.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5861-5868

[3] Schroif-Grégoire, C.; Appenzeller J.; Debitus, C.; Zaparucha, A.; Al-Mourabit, A. *Tetrahedron.* **2015**, 71, 3609- 3613

[4] Pinel, S.; Barbault-Foucher, S.; Lott-Desroches, M.-C.; Astier, A. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* **2009**, 67, 69-77

[5] Borisa, A. C.; Bhatt, H. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 140, 1-19.

[6] Willems, E.; Dedobbeleer, M.; Digregorio, M.; Lombard, A.; Lumapat, P. N.; Rogister, B. *Cell Div.* **2018**, 13.

## Conception et évaluation de peptidomimétiques inhibiteurs de l'agrégation de protéines amyloïdes impliquées dans la maladie d'Alzheimer et le diabète de type 2

Kaffy, J.<sup>1</sup>, Berardet, C.<sup>1,2</sup>, L. Mathieu, L.<sup>3</sup>, Taverna, M.<sup>2</sup>, Halgand, F.<sup>4</sup>, Van Der Rest G.<sup>4</sup>, Maillard, L. T.<sup>3</sup>, Ongeri S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> BioCIS, <sup>2</sup> Institut Galien de Paris Sud,

CNRS, Université Paris-Saclay, 92290 Châtenay-Malabry, France,

<sup>3</sup> Institut des Biomolécules Max Mousseron, CNRS, Universités Montpellier I et II, 34093 Montpellier, France,

<sup>4</sup> Laboratoire de Chimie Physique, CNRS, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay, France.  
julia.kaffy@u-psud.fr

Actuellement, plus d'une vingtaine de maladies dégénératives humaines impliquant un repliement et un assemblage erronés de protéines ont été identifiées et appelées amyloïdoses.<sup>1</sup> Parmi ces pathologies, nous nous intéressons à la maladie d'Alzheimer (MA) et au diabète de type 2 (DT2) pour lesquelles il n'existe aucun traitement étiologique et qui entraînent la mort des cellules neuronales et pancréatiques, respectivement. Ces deux pathologies semblent être complètement distinctes mais des études cliniques suggèrent qu'elles seraient liées car le DT2 pourrait constituer un risque accru de développer la MA.<sup>2</sup> Par ailleurs, les agrégats de protéines amyloïdes A $\beta$ <sub>1-42</sub> et hIAPP, structures riches en feuillet  $\beta$ , impliqués respectivement dans AD et DT2, partagent un processus d'agrégation similaire.<sup>3</sup> En particulier, les espèces oligomériques solubles de A $\beta$ <sub>1-42</sub> et de hIAPP sont suspectées d'être impliquées dans la mort des cellules neuronales et pancréatiques. La stratégie visant à prévenir la présence de ces oligomères toxiques en maintenant les espèces monomériques de A $\beta$ <sub>1-42</sub> et de hIAPP, décrites comme non toxiques et plus facilement éliminées, nous a paru très attrayante.

Nos travaux de recherche visent à : *i-* concevoir rationnellement et synthétiser des dérivés peptidomimétiques ciblant A $\beta$ <sub>1-42</sub> ou hIAPP ; *ii-* mettre au point de nouvelles techniques biophysiques pour identifier et séparer les espèces principalement monomériques, mais aussi oligomériques et fibrillaires de A $\beta$ <sub>1-42</sub> ou de hIAPP<sup>4</sup>; *iii-* évaluer l'activité des composés peptidomimétiques synthétisés sur l'agrégation de A $\beta$ <sub>1-42</sub> et de hIAPP.<sup>5</sup>

Au cours de cette communication, une série de foldamers hélicoïdaux présentant une activité duale inhibitrice de l'agrégation des peptides A $\beta$ <sub>1-42</sub> et hIAPP sera présentée.

### References:

[1] M. Bartolini and V. Andrisano, *ChemBioChem*, **2010**, 11, 1018–1035.

[2] Y. Yang and W. Song, *Neuroscience*, **2013**, 250, 140–150.

[3] P. C. Ke, M.-A. Sani, F. Ding, A. Kaminen, I. Javed, F. Separovic, T. P. Davis and R. Mezzenga, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, 46, 6492–6531.

[4] a) D. Brinet, J. Kaffy, F. Oukacine, S. Glumm, S. Ongeri and M. Taverna, *Electrophoresis*, **2014**, 35, 3302–3309. b) C. Berardet, J. Kaffy, S. Ongeri and M. Taverna, *J. Chromatogr. A*, **2018**, 1578, 83–90. c) N. Tonali, V. I. Doderio, J. Kaffy, L. Hericks, S. Ongeri and N. Sewald, *ChemBioChem*, **2019**, cbic.201900652.

[5] a) J. Kaffy, D. Brinet, J.-L. Soulier, I. Correia, N. Tonali, K. F. Fera, Y. Iacone, A. R. F. Hoffmann, L. Khemtémourian, B. Crousse, M. Taylor, D. Allsop, M. Taverna, O. Lequin and S. Ongeri, *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 2025–2040. b) L. Vahdati, J. Kaffy, D. Brinet, G. Bernadat, I. Correia, S. Panzeri, R. Fanelli, O. Lequin, M. Taverna, S. Ongeri and U. Piarulli, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2017, 2971–2980. c) S. Pellegrino, N. Tonali, E. Erba, J. Kaffy, M. Taverna, A. Contini, M. Taylor, D. Allsop, M. L. Gelmi and S. Ongeri, *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 1295–1302. d) N. Tonali, J. Kaffy, J.-L. Soulier, M. L. Gelmi, E. Erba, M. Taverna, C. van Heijenoort, T. Ha-Duong and S. Ongeri, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 154, 280–293.

## Development of new antimalarial thienopyrimidinone derivatives

Lagardère, P.<sup>1</sup>; Cohen, A.<sup>2</sup>; Suzanne, P.<sup>3</sup>; Verhaeghe, P.<sup>4</sup>; Hutter, S.<sup>2</sup>; Mazier, D.<sup>2</sup>; Rault, S.<sup>3</sup>; Azas, N.<sup>2</sup>; Masurier, N.<sup>1</sup>; Lisowski, V.<sup>1</sup>

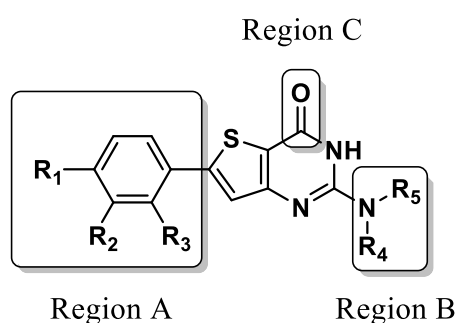
<sup>1</sup>Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR5247 CNRS, Université de Montpellier, ENSCM, Faculté de Pharmacie, Montpellier, France; <sup>2</sup>MD, Infections Parasitaires, Transmission, Pharmacologie et Thérapeutique, UMR MD3, Université Aix-Marseille, Marseille, France; <sup>3</sup>Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie, CNRS INC3M, Université de Caen Basse-Normandie, Caen, France; <sup>4</sup>Laboratoire de Chimie de Coordination, UPR-CNRS 824, Université Paul Sabatier, Toulouse, France; <sup>5</sup>INSERM, Immunité et Infection, UMR S945, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

[prisca.lagardere@etu.umontpellier.fr](mailto:prisca.lagardere@etu.umontpellier.fr)

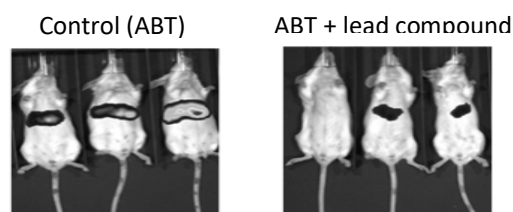
Malaria is a parasitic infection caused by *Plasmodium*. This infection is present in 89 countries with 228 thousands cases every year and more than 405 thousands deaths<sup>1</sup>. Malaria is still a major worldwide health issue. These last years have been mark by an upsurge of resistant strains of *P. falciparum* towards current antimalarial drugs, such as artemisinin. Consequently, innovative therapeutic strategies have to be developed. To bypass parasitic resistance, new drugs targeting both the sexual and asexual stages of the parasite is under study, in order to stop the propagation of malaria.

In this context, we have recently discovered a new family of compounds, based on 2-amino-6-arylthieno[3,2-*d*]pyrimidinone scaffold (Fig.1). These new derivatives demonstrate a good activity toward resistant strains of *P. falciparum* (IC<sub>50</sub> 45-300 nM)<sup>2</sup>. In addition, these compounds present a good *in vitro* activity on erythrocytic and hepatic stages and a strong effect on gametocytes by inhibiting the exflagellation stage and reducing the number of oocysts and sporozoites in *Anopheles* vector. These results demonstrate the good potential of these new compounds to block transmission. Preliminary *in vivo* studies proved that the lead compound, co-administered with 1-aminobenzotriazole (ABT), a non-selective inhibitor of cytochromes, is active (Fig.2).

We will present and discuss the synthesis and biological evaluations of these thienopyrimidinone derivatives.



**Fig.1 SAR studies**



**Fig.2 In vivo images obtain thanks to In Vivo Imaging System of luminescence show the liver of Balb/C mice infected by 10.000 sporozoites at 2 days.**

### References:

<sup>[1]</sup> WHO, World Malaria Report, 2019

<sup>[2]</sup> A. Cohen, P.Suzanne, J.-C. Lancelot, P. Verhaeghe, A. Lesnard, A, L. Basmaciyani, S. Hutter, M. Laget, A. Dumètre, L. Paloque, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 95, 16–28.

## Pyrido-imidazodiazepinones for the treatment of metastatic melanoma: SAR studies and biotinylated probes design.

Yohan Malki<sup>1</sup>, Paul Le Baccon-Sollier<sup>1</sup>, Pierre Cuq<sup>1</sup>, Laure-Anaïs Vincent<sup>1</sup>, Nicolas Masurier<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR 5247, CNRS, Universités Montpellier, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 15 Avenue Charles Flahault, 34093 Montpellier Cedex 5, France

Email: yohan.malki@umontpellier.fr

Melanoma is the most aggressive skin cancer and remains a therapeutic challenge. Its global incidence is increasing continuously, with 287,723 of new cases in 2018, growing up to 301,694 in 2020 and 466,914 in 2040. [1-2] Despite the introduction of new therapeutic strategies (kinases inhibitors and immunotherapies), initial resistance or emergence often occur leading to a partial patient benefit. [3] The development of new drugs acting against melanoma is still in demand. In this context, we reported the discovery of JMV5038, a pyrido-imidazo[1,3]diazepinone derivative, using a screening on the NCI-60 cancer cell line panel. [4-5] This compound showed a promising and an original activity on several cancer cell lines, with a growth inhibition of 50% (GI50) in the low micromolar range on melanoma cells. In one hand, we will report a structure-activity relationship (SAR) study on these series, in order to identify positions which could be modulated without the loss of the cytotoxic activity. In particular, the modulations of position 2 of the diazepine ring by introducing different aromatic/hetero-aromatic groups and, of position 4, with the introduction of different alkyl chains will be presented. The synthesis of these derivatives and the influence of two physicochemical parameters on the cytotoxic activity will be discussed.

In other hand, the synthesis of a series of probes (incorporating a biotin moiety or a clickable group) will be presented. Such compounds could be used to find compounds target, using a proteomic approach.

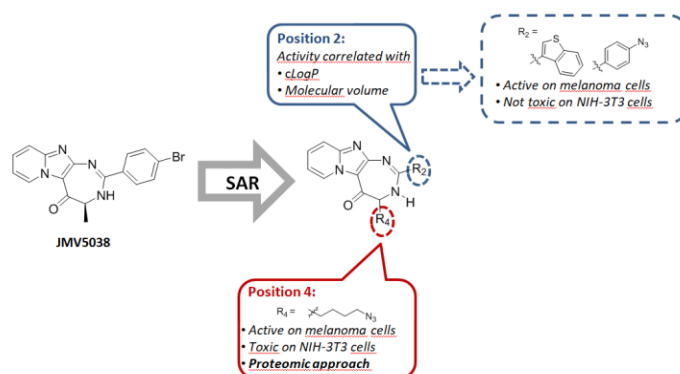


Figure 1 : SAR studies on pyrido-imidazodiazepinones

### Références

- [1] WHO | Skin cancers, WHO. (<http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/>) (accessed August 1, 2019).
- [2] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal, CA. Cancer J. Clin. 68 (2018) 394–424.
- [3] R. J. Sullivan, K. T. Flaherty, Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 49 (2013) 1297–1304.
- [4] A. Gallud, O. Vaillant, L.T. Maillard, D.P. Arama, J. Dubois, M. Maynadier, V. Lisowski, M. Garcia, J. Martinez, N. Masurier, Eur. J. Med. Chem. 75 (2014) 382–390.
- [5] V. Bellet, L. Lichon, D. P. Arama, A. Gallud, V. Lisowski, L. T. Maillard, M. Garcia, J. Martinez, N. Masurier, Eur. J. Med. Chem. 125 (2017) 1225-34.



## Synthesis of TEAD ligands targeting the internal pocket

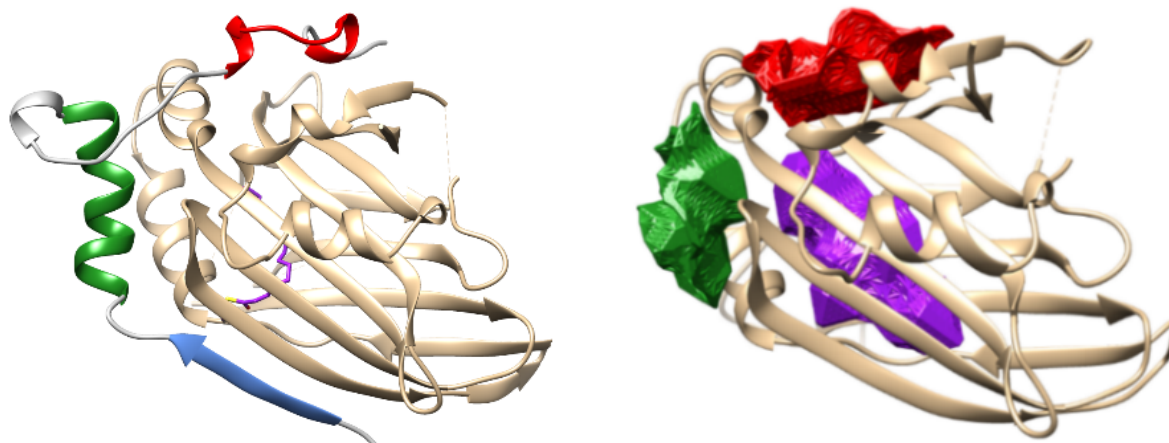
F. Toulotte<sup>1</sup> ; M. Coevoet<sup>1</sup> ; N. Renault<sup>2</sup> ; J.F. Guichou<sup>3</sup> ; P. Cotellet<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S 1172 - JPArC - Jean-Pierre Aubert research center, Cancer & Neurosciences, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France

<sup>3</sup> University of Montpellier, CNRS UMR5048, INSERM U1054, Centre de Biochimie Structurale, 29 rue de Navacelles, F-34090, Montpellier, France

The signaling Hippo pathway, highly conserved in the animal kingdom, has a fundamental role in the control of organ growth and cells proliferation, regeneration and stem cell functions. It controls the cellular localization of YAP and TAZ transcription co-factors.<sup>1</sup> In the nucleus, YAP and TAZ interact with transcription factors TEAD (Transcriptional Enhanced Associated Domain) to enable their transcriptional activity.<sup>2</sup> Four different genes code for the four members of the TEAD family that are expressed differently depending on the tissue and level of development. The regulation of this pathway is important in cancers as well as in regenerative medicine or neurodegenerative diseases.<sup>3</sup> The YAP/TAZ-TEAD interaction is well known. YAP (or TAZ) wraps around TEAD (Figure 1 left) through 3 highly conserved interfaces (in blue, green and red) and TEAD is stabilized and structured by S-palmitoylation.<sup>4</sup> Palmitic acid inserts into a hydrophobic pocket (Figure 1 right, in purple).<sup>5</sup>



**Fig 1. Left:** 3D structure of YAP-TEAD complex (superimposition of PDB code: 3KYS and 5EMV); **Right:** the 3 druggable sites of TEAD.

The objective of our work is to design TEAD modulators of the YAP (TAZ)-TEAD interaction, able to fit into internal pocket. We screened a small chemical library by TSA and crystallized the selected hits. One of them crystallized and we optimized through a molecular modelling directed chemical strategy. New synthesized leads are systematically crystallized and the selectivity is evaluated on a cells transfected with expression vectors for Gal4-TEADx.

<sup>1</sup> S. Piccolo, S. Dupont, M. Cordenonsi, *Physiol. Rev.*, **2014**, *94*, 1287.

<sup>2</sup> K.C. Lin, H.W. Park, K.L. Guan, *Trends in Biochem. Sci.*, **2017**, *42*, 862.

<sup>3</sup> a) R. Jonhson, G. Halder, *Nature Reviews Drug Discovery*, **2014**, *13*, 63; b) I. M. Moya, G. Halder, *Nature Reviews Molecular Cell Biol.*, **2019**, *20*, 211; c) M.R. Sahu, A.C. Mondal, *J. Neurosci. Res.*, **2019**, in press.

<sup>4</sup> a) P. Chan, X. Han, B. Zheng, M. DeRan, J. Yu, G. K. Jarugumilli, H. Deng, D. Pan, X. Luo, X. Wu, *Nature Chem. Biol.*, **2016**, *12*, 282; b) C.L. Noland, S. Gierke, P.D. Schnier, J. Murray, W.N. Sandoval, M. Sagolla, A. Dey, R.N. Hannoush, W.J. Fairbrother, C.N. Cunningham CN. *Structure*. **2016**, *24*, 179.

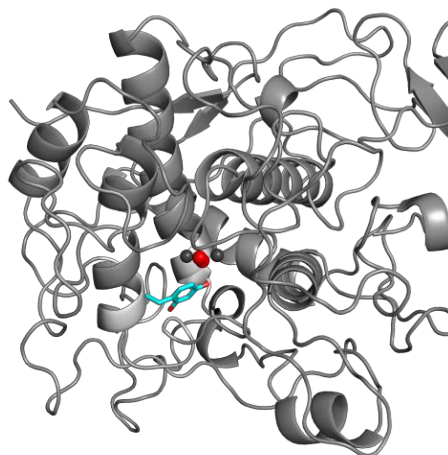
<sup>5</sup> F. Gibault, M. Sturbaut, F. Bailly, P. Melnyk, P. Cotellet, *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 5057.

## New melagenesis modulators: Design, Synthesis and Modelisation

Faure, C.<sup>1,2</sup>, Jamet, H.<sup>2</sup>, du Moulinet d'Hardemare, A.<sup>1</sup>, Belle, C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> DCM-CIRE, Université Grenoble Alpes, France <sup>2</sup> DCM-SiTH, Université Grenoble Alpes, France

Modulators of the skin pigmentation are commonly used to meet the criteria of ethnic beauty or to prevent hyperpigmentation problems<sup>[1]</sup>. However, many of these modulators are subject to uncontrolled cosmetic traffic and are often ineffective or sometimes very harmful (necrosis, etc.). It is therefore important to find new and effective modulators with less health risk. In this regard, Tyrosinase (Tyr), the key copper enzyme responsible for the synthesis of melanins, is a well-known approach against modulation of the production and accumulation of melanins. The molecules targeting the binuclear copper site of Tyrs represent a relevant strategy to achieve its modulation activity. In this communication, design, synthesis and studies of interactions with the Human Tyrosinase (TyrH) of resorcinol derivatives will be presented. Indeed, the resorcinol family<sup>[2]</sup> is very attractive since it has already shown interesting activity on Mushroom Tyr (TyrM). However, studies on TyrH are rare since no crystallographic structure of this enzyme exists, but are highly desirable since great difference exists between those Tyrs. The first molecules prepared contain un-natural amino-acids to increase water solubility. Docking studies validate the design of the targeted derivatives (Fig.1). Their synthesis and purification were chosen in order to obtain pure products with a minimum of steps. For example, un-natural amino-acids are obtained within 5 steps through the building of an azlactone by an Erlenmeyer-Plöchl reaction. Activities are tested against human MNT-1 cells and, when necessary, against TyrH. Results combined with docking and QM/MM simulations show that depending on different substituents or on the resorcinol position, these modulators are activators or inhibitors of the Tyr activity.



*Figure 1: Docking position of resorcinol derivative in TyrH model*

**Acknowledgement:** This work is supported by the French National Research Agency in the framework of the Investissements d'Avenir program (ANR-15-IDEX-02)

[1] Briganti, S.; Camera, E.; Picardo, M. *Pigment Cell Res.* **2003**, 16 (2), 101–110

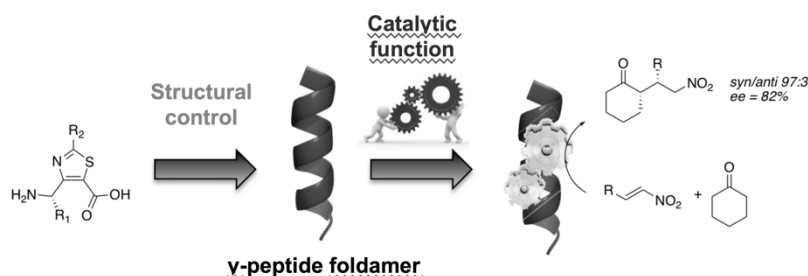
[2] Kolbe, L.; Mann, T.; Gerwat, W.; Batzer, J.; Ahlheit, S.; Scherner, C.; Wenck, H.; Stäb, F.. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2013**, 27, 19–23

## Folded $\gamma$ -Peptides for Enamine-type Catalysis

Maillard L.T.<sup>1</sup>; Aguesseau-Kondrotas J.<sup>1</sup>; Legrand B.<sup>1</sup>; Y. K. Kang<sup>2</sup>, Marcia de Figueiredo R.<sup>3</sup> et Campagne J.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>IBMM, Montpellier, <sup>2</sup>Dep. of Chemistry, Chungbuk National University, Cheongju, Republic of Korea., <sup>3</sup>ICGM, Montpellier  
 ludovic.maillard@umontpellier.fr

In recent decades, the advent of metal-free organocatalysis has opened up the prospect of (enantio-)selective transformations associated with a reduction of chemical waste. In this field, as highlighted by Moore, “biomolecules are the gold standard in selective catalysis due to their ability to produce large rate enhancements relative to the uncatalyzed reaction while maintaining high levels of regio- and enantioselectivity”.<sup>[1]</sup> It is now well accepted that these extraordinary catalytic functions emerge from the natural propensity of biopolymers to adopt well-defined three-dimensional conformations. The folding process is highly to contribute to the spatial organization of functional groups converging towards 1/ the creation of a specific molecular binding-site and 2/ a precisely positioning of cooperative reactive moieties. Unfortunately, enzymes are also some drawbacks, such as unsatisfactory stability and often need laborious and expensive isolation. Short peptides and peptide-based catalysts have also received strong interest as minimal enzyme mimetic biocatalysts.<sup>[2]</sup> Despite many success stories, the low conformational stability of small peptide sequences in solution may restrict their ability to recreate all the desirable characteristics of an enzyme catalyst. Because of the diversity of sizes, shapes and folding available with synthetic monomers, foldamer science offers many attractive features to address this issue. However, despite many examples of oligomer frameworks, studies of catalytic foldamers are fewer numbers. Over the last years, our group explored a class of constrained heterocyclic  $\gamma$ -amino acids built around a thiazole ring, named ATCs. ATC oligomers showed high propensity to adopt a helical structure in both organic solvents and water.<sup>[3]</sup> Because of the highly robust synthetic pathway that guarantees the access of a wide diversity of enantiopure ATCs,<sup>[4]</sup> these foldamers could be readily functionalized. Importantly, the structure of the  $\gamma$ -peptide backbone showed low dependency on the nature of the side chains and the facial anisotropy of the platform warrants a perfect control of the spatial orientation of the appended functionalities. Based on these properties, we herein considered ATC oligomers to template enamine organocatalysis.<sup>[5]</sup> A key aspect of the program was to emphasize the relationship existing between the size and the substitution pattern of the foldamer and its catalytic properties.



- [1] R. A. Smaldone, J. S. Moore, *Chemistry* **2008**, *14*, 2650-2657.  
 [2] E. A. Davie, S. M. Mennen et al. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5759-5812.  
 [3] L. Mathieu, B. Legrand, et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2013**, *52*, 6006-6010.  
 [4] L. Mathieu, C. Bonnel, et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2262.  
 [5] J. Aguesseau-Kondrotas, M. Simon et al. *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 7296.

## Nouveaux inhibiteurs bi-substrats analogues du SAM ciblant les ARN méthyltransférases de virus émergents

Rostom Ahmed-Belkacem<sup>1</sup>, Priscila Sutto Ortiz<sup>2</sup>, Etienne Decroly<sup>2</sup>, Jean-Jacques Vasseur<sup>1</sup>,  
Françoise Debart<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> IBMM, Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier.

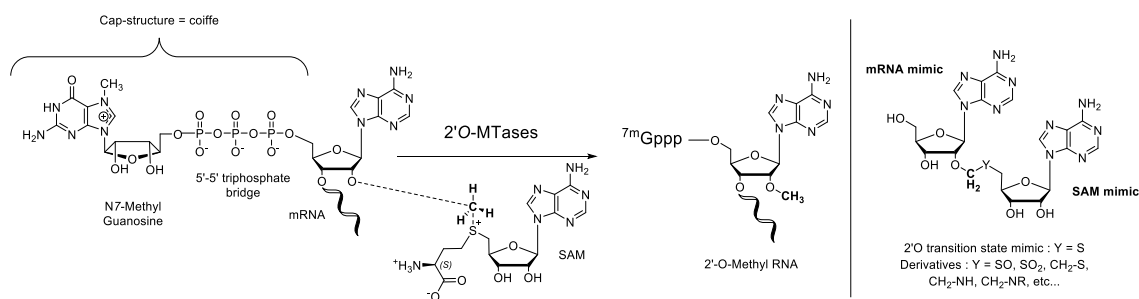
<sup>2</sup> AFMB, CNRS, Aix-Marseille Université, Marseille.

Email : rostom38240@gmail.com

Au cours des deux dernières décennies, les virus émergents à ARN (Ex : Dengue, Zika, Coronavirus) ont causé d'importants dommages économiques et sanitaires. Leur virulence est principalement due à leur fort taux de mutation et leur facilité à protéger leur ARN face au système immunitaire humain. Leur complexe de réplication / transcription virale contient des enzymes essentielles à la réplication du virus, qui sont impliquées dans la synthèse de l'ARN (polymérase) et les modifications épitranscriptomiques de l'ARN (enzymes de coiffage, ARN méthyltransférases). Une meilleure connaissance de ces enzymes clés virales facilitera la conception de médicaments antiviraux.

Ainsi, nos travaux ont pour objectif d'étudier et de cibler les ARN méthyltransférases (MTases) de ces virus. Ces enzymes catalysent la méthylation des coiffes des ARN messagers (ARNm), structures essentielles pour la traduction des ARNm en protéines en utilisant la *S*-adénylméthionine (SAM) comme donneur de méthyle. Les ARNm subissent ainsi des méthylations en position N7 de la guanosine de la coiffe et en position 2'O du premier nucléotide (adénosine ou guanosine) ou de nucléotides internes. Ces méthylations sont nécessaires pour la stabilité des ARN viraux et les protègent du système immunitaire de l'hôte. Certains inhibiteurs nucléosidiques de MTases virales ont déjà été décrits mais souffrent d'un manque de sélectivité. Ces composés inhibent en effet différentes classes de MTases, virales et endogènes.

Afin de résoudre ce problème de sélectivité, nous développons une approche bi-substrat en synthétisant des dinucléosides analogues du SAM mimant l'état de transition de la méthylation en 2'O des ARNm. Ces dinucléosides sont composés d'un analogue d'adénosine mimant l'ARNm et d'un analogue d'adénosine mimant le SAM. Les deux adénosines sont reliées par un lien de longueur et structure variables contenant divers hétéroatomes (S, N). Les activités inhibitrices des dinucléosides ont été déterminées sur plusieurs MTases virales. A ce jour, nous avons identifié une série de dinucléosides très prometteurs avec des IC<sub>50</sub> de l'ordre du micromolaire sur une MTase du SRAS coronavirus. Leurs interactions avec l'enzyme ont été validées par DSF et sont appuyées par des études de docking moléculaire.



Schematic representation of the 2'-*O*-methylation reaction of an adenosine in the cap structure of a mRNA / General structure of our Dinucleosides mimicking the transition state of the 2'-*O*-methylation.

[1] Ahmed-Belkacem, R. et al., *Eur. J. Org. Chem.* 2019, **38**, 6486-6495.

[2] Atdjian, C. et al., *Eur. J. Org. Chem.* 2018, **32**, 4411-4425.

[3] Decroly, E. and Canard, B., *Curr. Opin. Virol.* 2017, **24**, 87-96.

## Virus Adéno-Associés chimiquement modifiés pour le transfert de gènes

Mével, M.<sup>1-2</sup>, Bouzelha, M.<sup>1</sup>, Leray, A.<sup>1-2</sup>, Lalys P.A.<sup>1-2</sup>, Ayuso, E.<sup>1</sup>, Deniaud, D.<sup>2</sup>

1 INSERM / University of Nantes UMR 1089, Nantes, France, 2 LUNAM Université, CEISAM, UMR CNRS 6230, UFR des Sciences et des Techniques, Nantes, France.

mathieu.mével@univ-nantes.fr

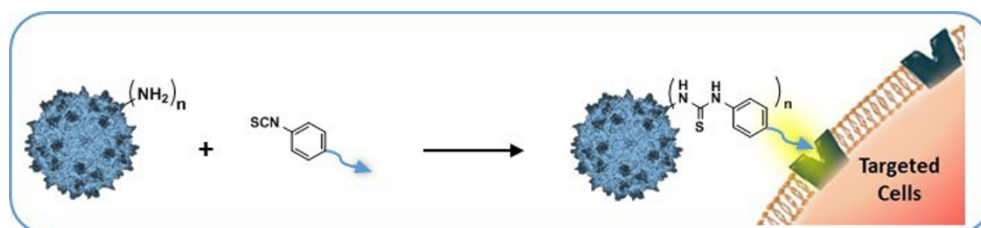
Les Virus Adéno-Associés (AAV) sont des outils thérapeutiques performants pour le transfert de gènes dans le cadre du traitement de maladies génétiques mais avec certaines limitations observées lors d'essais cliniques<sup>1</sup>.

L'objectif de notre travail est de répondre à cette problématique en développant des AAV chimiquement modifiés afin de renforcer la délivrance du gène d'intérêt en **ciblant spécifiquement un organe ou un tissu**.

Pour cela, nous avons fonctionnalisé un AAV2 par un ligand dérivé du *N*-acétylgalactosamine (GalNAc) permettant une reconnaissance spécifique des récepteurs aux asialoglycoprotéines présents à la surface des hépatocytes. L'objectif final étant d'avoir un **outil thérapeutique pour le traitement des maladies génétiques hépatiques** (hémophilie, maladie de Crigler-Najjar ou amarause de Leber). Cette fonctionnalisation a également été effectuée en utilisant un ligand dérivé du mannose pour un ciblage de la rétine.

Après un travail de synthèse et de caractérisation, les analyses biochimiques ont validé l'efficacité du **couplage covalent** AAV-Ligand. Une étude *in vitro* sur des hépatocytes primaires murins, a montré que l'utilisation des AAV modifiés avec le ligand GalNAc engendre une **augmentation significative des cellules transduites** comparé à l'AAV natif (non modifié chimiquement)<sup>2</sup>. Une étude *in vivo* réalisé chez le rat a également montré une **augmentation significative de l'efficacité** des AAV modifiés chimiquement avec le ligand mannose **au niveau de la rétine**.

Ces différents éléments (synthèse organique, couplage et aspect biologique) seront présentés et discutés.



[1] M. Moskalenko, *et al.*, J Virol 74(4) (2000) 1761-6. C.S. Manno, *et al.*, Nat Med 12(3) (2006) 342-7.

[2] M. Mével, *et al.*, Molecular Therapy 25(5S1) (2017) 258. M. Mével, *et al.*, EP16305681 (2016). M. Mével, *et al.*, Chemical Science (2020), doi.org/10.1039/C9SC04189C.

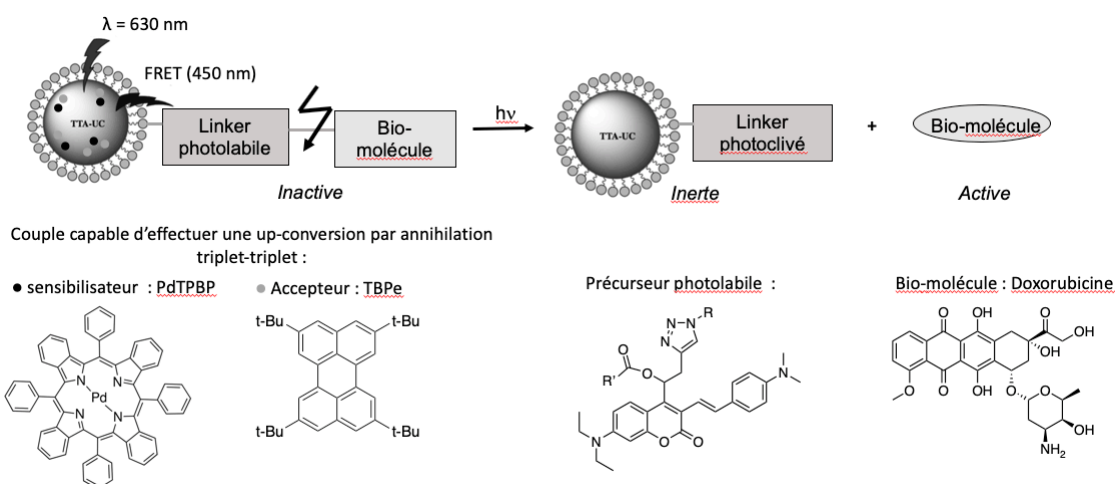


## Libération photo-induite de principes actifs in vivo à l'aide de Nano-vecteurs à conversion ascendante de photons.

Chaud, J.<sup>1</sup>; Specht, A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives, Equipe de Chimie et Neurobiologie Moléculaire, Université de Strasbourg, CAMB UMR 7199, 74 route du Rhin - CS 60024 67401 Illkirch Cedex.  
juliane.chaud@etu.unistra.fr

Un objectif de la médecine personnalisée est d'adapter chaque thérapie à la physiopathologie de chaque patient. Dans ce contexte, le développement de nanomatériaux « photoactivables », notamment dans le domaine biomédical, pourrait conduire à des avancées majeures dans le traitement de diverses pathologies. Ce type de système de délivrance de médicaments permettrait de contrôler de façon spatio-temporelle la libération du principe actif ainsi que sa concentration. Cela entraînerait donc une meilleure biodisponibilité et moins d'effets secondaires. La lumière est une source de stimulation particulièrement intéressante car il est possible d'en définir l'intensité, la focalisation et le temps d'application afin de permettre le contrôle spatial et temporel de la libération d'un effecteur biologique. A ce jour il existe de nombreux groupements photolabiles<sup>[1]</sup> et les plus performants effectuent une photolyse efficace en dessous de 500 nm. Or il n'est pas possible d'appliquer de tels stimuli lumineux sur des tissus biologiques car les excitations UV-Visibles sont nocives pour les cellules et ont une faible pénétration dans les tissus. Cependant, les excitations dans le rouge ou le proche infrarouge peuvent être une solution afin d'obtenir une meilleure pénétration de la lumière dans les tissus (car faible absorption par le sang, l'eau<sup>[2]</sup>...). Ainsi, dans le cadre de cette présentation, nous allons exposer le développement de nanoparticules capables d'effectuer une conversion ascendante de photons par annihilation triplet-triplet<sup>[3]</sup>. Nous présenterons également leurs utilisations pour la libération d'un principe actif à la surface d'une nanoparticule par photolyse (d'un bras espaceur photolabile) assistée par conversion ascendante de photons (figure 1).



**Figure 1** – Photolyse assistée par conversion ascendante de photons à la surface d'une nanoparticule.

[1] a) Klan P. *et al.*, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 119–191. b) Piant, S. Bolze, F., Specht, A., *Opt. Mater. Express*, **2016**, *6*, 1679–1691.

[2] Weissleder R., *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 316–317

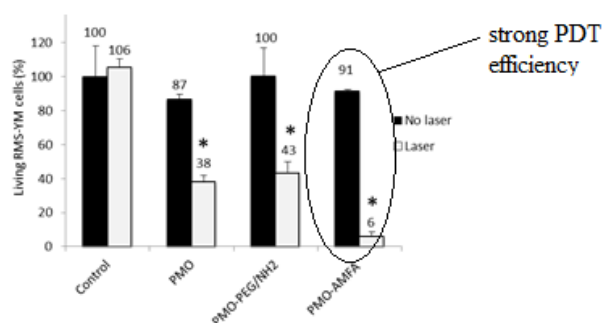
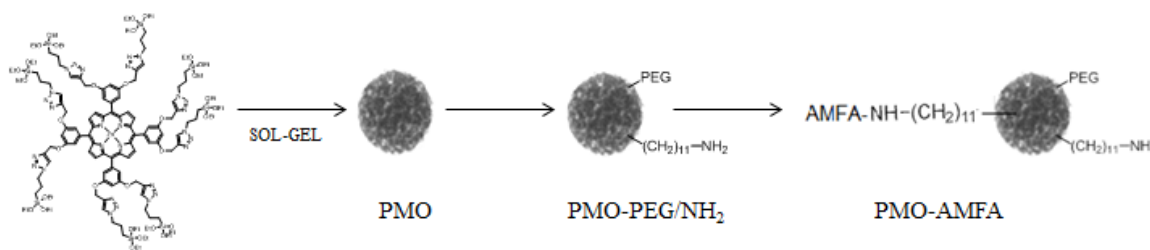
[3] Askes S. H. C. *et al. Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2015**, *17*, 27380-27390

## Mannose 6-phosphate receptor targeted with porphyrin-based periodic mesoporous organosilica nanoparticles for Rhabdomyosarcoma therapy

Christophe Nguyen\*, Morgane Daurat\*, Sofia Dominguez Gil\*, Vincent Sol, Vincent Chaleix, Clarence Charnay, Laurence Raehm, Khaled El Cheik, Alain Morère, Michele Bernasconi, Andrea Timpanaro, Marcel Garcia, Frédérique Cunin, Jochen Roessler, Jean-Olivier Durand, Magali Gary-Bobo

IBMM, UMR 5247 CNRS, Faculté de Pharmacie, Av. Flahault, 34093 Montpellier cedex 05  
E-mail: christophe.nguyen@umontpellier.fr

Recently, we described porphyrin-based periodic mesoporous organosilica (PMO) nanoparticles synthesized from a large functional octatriethoxysilylated porphyrin precursor<sup>[1]</sup>. The framework of the nanoparticles was formed by J-aggregates of porphyrins allowing two-photon excitation photodynamic therapy (TPE-PDT) and NIR imaging. In this study, we functionalized these PMO with polyethylene glycol (PEG) moieties and an analogue of mannose 6-phosphate functionalized on anomeric position (AMFA). These AMFA are known to efficiently target mannose 6-phosphate receptor (M6PR) which is over-expressed in various cancer cell lines (breast, prostate). Here we show that M6PR is also over-expressed in rhabdomyosarcoma (RMS) cell lines. We target this receptor with PMO-AMFA and efficiently performed TPE and TPE-PDT of RMS cells. Furthermore the same treatment did not affect healthy myoblasts which do not express M6PR demonstrating the specificity of the targeting toward cancer cells. Targeted TPE-PDT could be considered as a new promising therapeutic strategy for rhabdomyosarcoma.



<sup>[1]</sup>C. Mauriello Jimenez, and al., *Advanced Functional Materials*, 2018, **28**, 1800235.

\* these authors contribute equally to this work

## Développement de biosenseurs à base de germanium pour la reconnaissance de protéines par spectroscopie FTIR et par microscopie à fluorescence

Blond, P.<sup>1,2</sup>; Raussens, V.<sup>2</sup> et Jabin, I.<sup>1</sup>

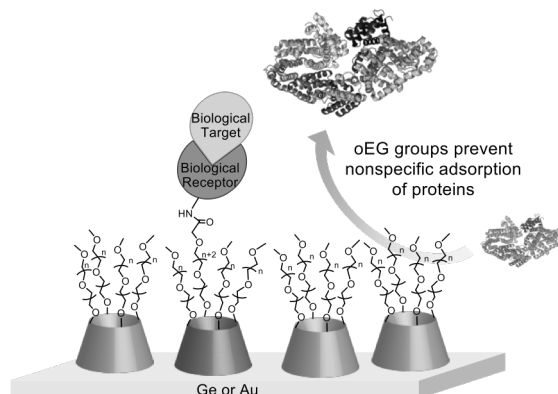
<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles (ULB), avenue F. D. Roosevelt 50, CP160/06, B-1050 Bruxelles, Belgique.

<sup>2</sup>Laboratory for the Structure and Function of Biological Membranes, Center for Structural Biology and Bioinformatics, Université libre de Bruxelles (ULB), avenue F. D. Roosevelt 50, CP206/02, B-1050 Bruxelles, Belgique.

pablond@ulb.ac.be

La mise au point de (bio)senseurs faciles à utiliser est un sujet d'étude important dans un grand nombre de domaines comme la médecine, la sécurité alimentaire et l'environnement. En général, l'objectif est de fournir une analyse quantitative ou semi-quantitative de traces d'analytes dans un milieu complexe. Dans ce contexte, il y a un intérêt croissant pour les surfaces de germanium, car ce matériau peut être utilisé en spectroscopie infrarouge en réflexion totale atténuée (ATR-IR).[1] À la différence d'autres méthodes, l'ATR-IR est une méthode qui demande peu de préparation de l'échantillon et qui permet la collecte simultanée d'un large éventail d'informations structurales sur l'analyte. Ainsi dans le cas de la détection de protéines, l'ATR-IR peut fournir des informations sur leur structure secondaire ou les modifications post-traductionnelles qu'elles ont subies.

Récemment, une méthodologie a été développée pour le greffage covalent de sels de calix[4]arène-tétradiazonium.[2] Cette méthodologie conduit à des monocouches organiques extrêmement stables et la fonctionnalisation du petit col des calix[4]arènes par des groupements fonctionnels permet d'envisager des réactions de bioconjugaison. Dans le but de développer des biosenseurs-ATR-IR, nous avons récemment publié l'utilisation de surfaces de germanium modifiées par des calix[4]arènes pour empêcher l'adsorption non-spécifique de protéines.[3] Lors de ce congrès, nous présenterons le greffage chimique de divers sels de calix[4]arène-tétradiazonium sur germanium et la bioconjugaison d'éléments de reconnaissance via des réactions de couplage de type peptidique. Ces surfaces modifiées peuvent être utilisées pour détecter la streptavidine par spectroscopie ATR-FTIR et microscopie à fluorescence. Ces résultats présentent des perspectives très intéressantes dans le domaine du diagnostic *in vitro*.



[1] Devouge, S. et al. *J. Colloid Interface Sci.* **2009**, 332, 408–415. [2] Mattiuzzi, A. et al. *Nat Commun* **2012**, 3, 1130-1138. (b) Troian-Gautier, L. et al. *Chem Commun* **2016**, 52, 10493-10496. (c) Troian-Gautier, L. et al. *J Phys Chem C* **2016**, 120, 22936-22945. [3] Blond, P. et al. *Langmuir* **2018**, 34, 6021-6027.



## Rôle des glycosaminoglycanes dans l'internalisation et la structure de l'homéoprotéine Engrailed-2

Hervis, Y.<sup>1</sup>; Cardon, S.<sup>1</sup>, Bolbach, G.<sup>1,2</sup>, Illien, F.<sup>1</sup>, Ravault, D.<sup>1</sup>, Joliot, A.<sup>3</sup>, Carlier, L.<sup>1</sup>, Sagan, S.<sup>1</sup>

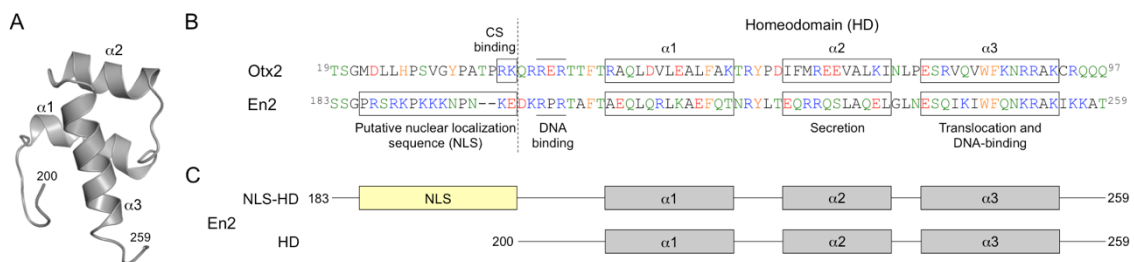
<sup>1</sup> Laboratoire des Biomolécules (LBM), Sorbonne Université, École normale supérieure, Université PSL, CNRS, 4 place Jussieu, 75005 Paris,

<sup>2</sup> Plateforme de Spectrométrie de Masse et Protéomique, Sorbonne Université, 75005 Paris

<sup>3</sup> CIRB, Collège-de-France, 11 place Marcelin Berthelot, 75005 Paris

[yadira.hervis\\_valdes@upmc.fr](mailto:yadira.hervis_valdes@upmc.fr)

Les homéoprotéines (HP) sont des facteurs de transcription ayant une activité paracrine et des fonctions intracellulaires qui impliquent un accès direct au cytosol et au noyau des cellules [1]. Les régions de sécrétion et d'internalisation des HP sont contenues dans l'homéodomaine (HD) de 60 résidus, structuré en trois  $\alpha$ -hélices [2]. Le mécanisme d'internalisation des HPs n'est pas complètement compris et dépend de la présence de glycosaminoglycanes (GAG) à la surface des cellules réceptrices [3]. Une séquence interagissant spécifiquement avec certains GAG et localisée en amont de HD a été proposée pour la protéine Otx2 [4]. Afin de mieux comprendre le rôle des GAG de la surface cellulaire dans la reconnaissance spécifique et l'internalisation des HPs, nous avons étudié l'influence des GAG sulfatés dans l'internalisation, la structure et la dynamique de la protéine Engrailed-2 (En2), une homéoprotéine active pendant le développement du cerveau chez les vertébrés. L'efficacité d'internalisation de différentes constructions d'En2 (Fig. 1) a été quantifiée par spectrométrie de masse dans des lignées cellulaires, avec des compositions différentes en GAG de surface. L'effet de l'interaction spécifique avec certains GAG sur la structure d'En2 a été étudié par RMN et la thermodynamique de cette interaction a été évaluée par calorimétrie (ITC). Nos résultats montrent que le type de GAG exprimé à la surface cellulaire contrôle l'internalisation d'En2.



**Fig. 1.** Structure and recognition sequences of En2 region 183-259.

- [1] Can transcription factors function as cell-cell signalling molecules? Prochiantz A, Joliot A. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003 Oct;4(10):814-9.
- [2] Investigation of homeodomain membrane translocation properties: insights from the structure determination of engrailed-2 homeodomain in aqueous and membrane-mimetic environments. Carlier L, Balayssac S, Cantrelle FX, Khemtémourian L, Chassaing G, Joliot A, Lequin O. *Biophys J.* (2013) 105(3):667-78.
- [3] Homeoproteins and homeoprotein-derived peptides: going in and out. Sagan S, Burlina F, Alves ID, Bechara C, Dupont E, Joliot A. *Cur Pharm Design* (2013) 19(16):2851-2862.
- [4] Otx2 binding to perineuronal nets persistently regulates plasticity in the mature visual cortex. Beurdeley M, Spatzza J, Lee HH, Sugiyama S, Bernard C, Di Nardo AA, Hensch TK, Prochiantz A. *J Neurosci.* (2012) 32(27):9429-37.

## Eco-extraction et formulation de la curcumine dans des émulsions à partir de rhizome de *Curcuma longa*

Dall'armellina, A.<sup>1</sup>; Letan, M.<sup>2</sup>; Duval, C.<sup>2</sup> et Contino-Pépin, C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Équipe CBSA, UMR 5247 IBMM, Avignon Université, Avignon, France

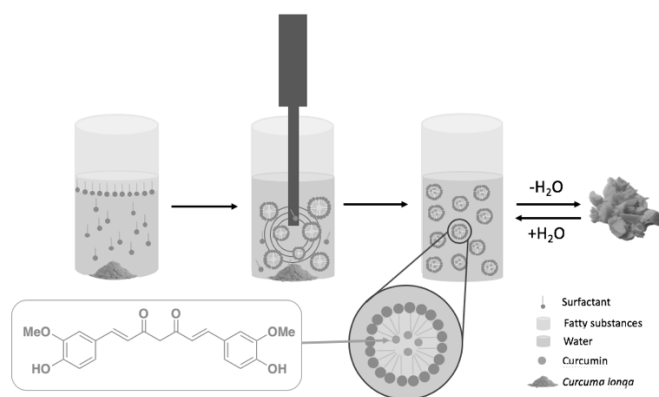
<sup>2</sup> Société Lyofal, Salon de Provence, France

christine.pepin@univ-avignon.fr

De nos jours, l'intérêt pour les méthodes d'extraction de composés bioactifs végétaux faciles à mettre en œuvre et respectueuses de l'environnement est en plein essor. L'extraction assistée par ultrasons est une technique qui présente de nombreux avantages, notamment la réduction du temps d'extraction, de traitement et de la quantité d'énergie délivrée au cours du procédé [1], [2], [3]. Un inconvénient persiste toutefois, dû à l'utilisation récurrente de solvants organiques purs ou de mélanges hydro-alcooliques. En effet, de nombreuses molécules bioactives d'origine végétale sont peu voire insolubles dans l'eau pure et nécessitent l'utilisation de ces solvants.

Dans ce contexte, un procédé d'extraction en milieu aqueux additionné d'huiles biocompatibles et d'un tensioactif GRAS (*Generally Recognized As Safe*) a été mis au point par notre équipe. Ce procédé novateur, baptisé « Extrémulsions » [4], permet d'aboutir, en un nombre limité d'étapes, à des formulations stables de type émulsions sèches enrichies en molécules bioactives lipophiles. La preuve de concept a été réalisée sur l'extraction et l'encapsulation simultanées de la curcumine à partir de rhizomes de *Curcuma longa*.

Cette communication présentera l'étude de solubilisation de la curcumine dans différentes huiles et l'utilisation de la meilleure candidate pour l'élaboration d'une série d'émulsions blanches. Les conditions optimales seront ensuite appliquées à l'extraction de la curcumine. Grâce à cette technique, des taux de curcumine comparables à ceux obtenus par la méthode traditionnelle au Soxhlet à reflux dans l'acétone ont pu être obtenus. La suppression de solvant organique ainsi que la limitation du nombre d'étapes font de ce procédé une méthode alternative prometteuse dans la quête de nouveaux procédés d'éco-extraction.



[1] Chemat, F.; Rombaut, N.; Sicaire, A.-G.; Meullemiestre, A.; Fabiano-Tixier, A.-S.; Abert-Vian, M. *Ultrason. Sonochem.* 2017, 34, 540–560.

[2] Azmir, J.; Zaidul, I. S. M.; Rahman, M. M.; Sharif, K. M.; Mohamed, A.; Sahena, F.; Jahurul, M. H. A.; Ghafoor, K.; Norulaini, N. A. N.; Omar, A. K. M. *J. Food Eng.* 2013, 117 (4), 426–436.

[3] Tiwari, B. K. *TrAC Trends Anal. Chem.* 2015, 71, 100–109

[4] Contino-Pépin C.; Dall'Armellina A.; Desgranges S.; Letan M.; Duval C. Patent FR1902826 (Mars 2019)

## Helical aromatic oligoamide foldamer ligands for Cyclophilin A

Fischer, L.<sup>1</sup>; Post S.<sup>1</sup>; Vallade M.<sup>1</sup>; Jewginski M.<sup>1</sup>; Langlois d'Estaintot B.<sup>1</sup>;  
Savko M.<sup>2</sup>; Mackereth. C.<sup>3</sup>; et Huc, I.<sup>4</sup>

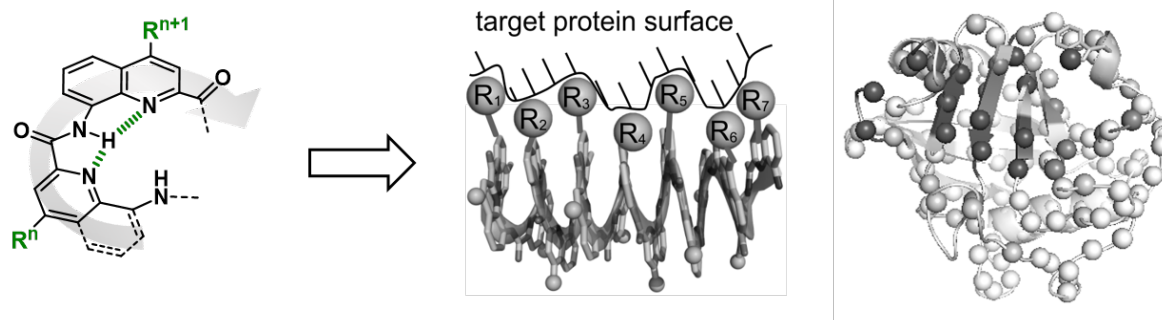
<sup>1</sup>CBMN, IECB, 2rue Robert Escarpit, 33600 Pessac; <sup>2</sup>Synchrotron SOLEIL, 91192 Gif-sur-Yvette; <sup>3</sup>ARNA, IECB, 2rue Robert Escarpit, 33600 Pessac;  
<sup>4</sup>Department Pharmazie, LMU, 81377 Munich  
l.fischer@iecb.u-bordeaux.fr

Inspired by naturally folding biomolecules, foldamers[1] emerge as a new class of shape-controlled synthetic oligomers that may be decorated with proteinogenic side chains to interact with proteins and eventually serve as modulators of protein-protein interactions (PPIs)[2]. More specifically our group is interested in aromatic oligoamide foldamers : with their stable, predictable, and medium-sized conformations compatible with the large surface areas involved in PPIs, they are indeed good candidates to interact with protein surfaces.

As first steps towards the design of protein surface ligands based on these scaffolds, we have explored an anchoring approach that consists in confining a foldamer at the surface of a protein to investigate foldamer-protein interactions even in case of weak binding. Following this strategy, we have identified several aromatic foldamers interacting with protein surfaces.[3]

Among these proteins, Cyclophilin A (CypA) that belongs to the immunophilin family, plays a key role in human diseases[4] including HIV infection as well as in immunosuppression activity. Thus finding new CypA ligands is therapeutically relevant for modulating CypA interactions with its protein partners.

Following a tethering approach via a disulfide bridge between the protein and the foldamer, we have then been able to identify ligands for CypA whose binding occur even if the absence of the disulfide linker. These interactions have been characterized by different techniques such as circular dichroism, X-ray crystallography or solution NMR whose analysis constitutes the basis of modeling studies towards the rational design of selective foldamer ligands.



[1] Guichard, G.; Huc, I.; *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5933-5941.

[2] Milroy, L.-G., Grossmann, T.N., Hennig S., Brunsveld L., Ottmann, C., *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4695-4748.

[3] Buratto, J. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 883-887; Jewginski, M.; Granier, T.; Langlois d'Estaintot, B.; Fischer, L.; Mackereth, C. D.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2928-2931; Jewginski, M.; Fischer, L.; Colombo, C.; Huc, I.; Mackereth, C. D. *ChemBioChem*, **2016**, 17, 727-736. Reddy, P.S., Langlois d'Estaintot B., Granier T., Mackereth C.D., Fischer L., Huc I., *Chem. Eur.J.* **2019**, 25, 11042-11047; Vallade M., Jewginski M., Fischer L., Buratto J., Bathany K., Schmitter J.-M., Stupfel, M., Godde F., Mackereth C.D., Huc I., *Bioconjugate Chem.* **2019**, 30, 54-62.

[4] Nigro P., Pompilio G., Capogrossi M.C., *Cell Death Dis* **2013**, 4, e888.

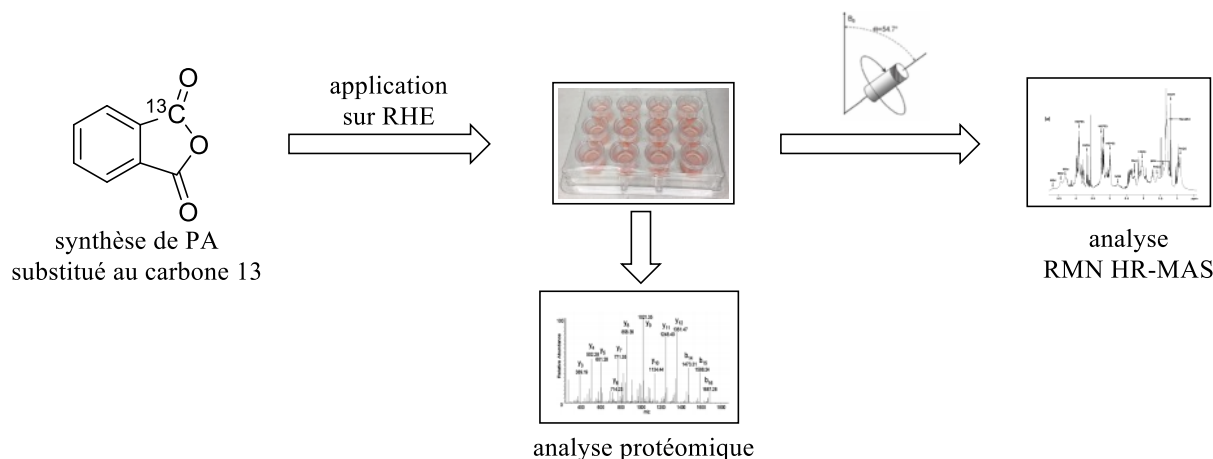
## Etude des modifications chimiques par l'anhydride phtalique dans les épidermes humains reconstitués

Khong, M.-T.<sup>1</sup>; Berl, V.<sup>1</sup>; Kuhn, L.<sup>2</sup>; Hammann, P.<sup>2</sup> et Lepoittevin, J.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Dermatochimie, Institut de Chimie de Strasbourg (UMR 7177), Université de Strasbourg, 4 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg, France

<sup>2</sup>Plateforme Protéomique Strasbourg-Esplanade, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Université de Strasbourg, 15 rue René Descartes, 67084 Strasbourg, France  
[khong@unistra.fr](mailto:khong@unistra.fr)

Au contact de la peau certains produits chimiques peuvent induire des réactions allergiques, principalement cutanées mais parfois respiratoires. Le rôle de la chimie dans les allergies cutanées / respiratoires est prédominant. En effet, ces pathologies résultent de la modification des protéines par de petites molécules réactives, les allergènes<sup>[1]</sup>. L'orientation de la réponse immunitaire pourrait être associée à la modification de protéines épidermique et / ou à la formation d'épitopes différents sur les mêmes protéines. Dans ce contexte, nous nous sommes proposés de combiner la RMN HRMAS<sup>[2]</sup> et la spectrométrie de masse<sup>[3,4]</sup> pour identifier les principales protéines / sites épidermiques modifiés par les sensibilisants cutanés et respiratoires. Nous présenterons ici la synthèse d'un allergène respiratoire, l'anhydride phtalique, substitué au carbone 13 ainsi que les études par RMN HRMAS et les études protéomiques du devenir de cet allergène dans les épidermes humains reconstitués (RHE).



[1]. Gerberick G.F., Vassallo J.D., Bailey R.E., Chaney J.E., Morrall S.W., Lepoittevin J.P. *Toxicol. Sci.* **2004**, *81*, 332–343.

[2]. Elbayed K., Berl V., Debeuckelaere C., Moussallich F.M., Piotto M., Namer I.J., Lepoittevin J.P. *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, *26*, 136–14.

[3]. Han X., Aslanian A., Yates J. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*(5), 483-490.

[4]. Parkinson E., Aleksic M., Cubberley R., Kaur-Atwal G., Vissers J. P. C., Skipp P. *Toxicol. Sci.* **2018**, *162*(2), 429-438.

## Design of Selective Inhibitors of Serine Protease involved in inflammatory processes by Dynamic Combinatorial Chemistry on Folded Peptidic Scaffolds

Taleen Peker,<sup>1,2</sup> Benjamin Zagiel,<sup>1</sup> Emmanuelle Sachon,<sup>1,3</sup> Chahrazade El Amri,<sup>2</sup> Roba Moumné<sup>1</sup>

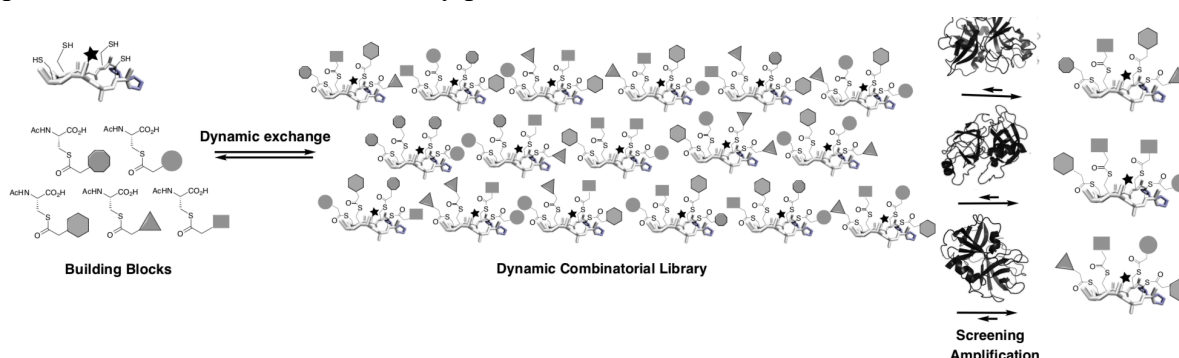
<sup>1</sup> Sorbonne Université, École Normale Supérieure, PSL University, CNRS, Laboratoire des Biomolécules, LBM, 75005 Paris, France

<sup>2</sup> Sorbonne Université, Faculty of Sciences and Engineering, IBPS, UMR 8256 CNRS-UPMC, ERL INSERM U1164, Biological Adaptation and Ageing, F-75252 Paris, France

<sup>3</sup> Mass Spectroscopy and Proteomic Facility, IBPS, Sorbonne Université, 75005 Paris, France  
[roba.moumne@sorbonne-universite.fr](mailto:roba.moumne@sorbonne-universite.fr)

Dynamic combinatorial chemistry (DCC) has demonstrated its efficiency to identify ligands for biological targets<sup>1</sup>. This strategy relies on a mixture of small molecules that can react reversibly with each other under physiological conditions. This is leading to a dynamic chemical library (DCL) where the products are in equilibrium and can interconvert with each other. Molecular recognition between a biological target and a member of the DCL will shift the equilibrium of the library and the ligand with the highest affinity will be amplified<sup>1,2</sup>.

We are currently exploiting this strategy in order to graft amino acids side-chain functionalities on a well-ordered peptide scaffold (see scheme below). Derived from proteins, small peptides are attractive and underexploited compounds that can closely reproduced their specific side chain arrangement. They incarnate the simplest protein mimicry. When removed from their biological context, they failed to adopt their bioactive conformation affecting their affinity for their targets. Strategies have been developed to overcome this phenomenon<sup>3-5</sup> but structural information are needed and cycles of optimization often required represent a challenging step of the process to obtain a nanomolar affinity hit. With our innovative strategy, we are hoping to overcome those limitations applying DCC to drive the identification of ligands that can selectively distinguish between several serine proteases involved in inflammatory processes.



(1) Huang, R.; Leung, I. K. H. Protein-Directed Dynamic Combinatorial Chemistry: A Guide to Protein Ligand and Inhibitor Discovery. *Molecules* **2016**, *21* (7).

(2) Herrmann, A.; Li, J.; Nowak, P.; Otto, S. Dynamic Combinatorial Libraries: From Exploring Molecular Recognition to Systems Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (25), 9222–9239.

(3) Hill, T. A.; Shepherd, N. E.; Diness, F.; Fairlie, D. P. Constraining Cyclic Peptides to Mimic Protein Structure Motifs. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (48), 13020–13041.

(4) Lau, Y. H.; De Andrade, P.; Wu, Y.; Spring, D. R. Peptide Stapling Techniques Based on Different Macrocyclisation Chemistries. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (1), 91–102.

(5) Wells, J. A.; McClendon, C. L. Reaching for High-Hanging Fruit in Drug Discovery at Protein–Protein Interfaces. *Nature* **2007**, *450* (7172), 1001–1009.



## Fluorocarbon-peptide conjugation (FPC) increase the metabolic stability of peptides for therapeutic applications

Ramanoudjame S. M.<sup>1</sup>, Esteouille L.<sup>1</sup>, Flahault A.<sup>2</sup>, Seguin C.<sup>3</sup>, Riche S.<sup>1</sup>, Heurtault B.<sup>3</sup>, Iturrioz X.<sup>2</sup>, Gizzi P.<sup>4</sup>, Hany R.<sup>4</sup>, Villa P.<sup>4</sup>, Frisch B.<sup>3</sup>, Llorens-Cortes C.<sup>2</sup>, Bonnet D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Thérapeutique Innovation Laboratory, UMR 7200 CNRS- University of Strasbourg, Faculty of Pharmacie, LabEx MEDALIS, Illkirch.

<sup>2</sup>Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie, UMR 7241/ Inserm U1050, Collège de France

<sup>3</sup>Conception et Application of Bioactive Molecules Laboratory, UMR 7199 CNRS-University of Strasbourg, Faculty of Pharmacy, Illkirch.

<sup>4</sup>Intergrative Chistry and Biology Plateforme, UMS3286 CNRS- University of Strasbourg, LabEx MEDALIS Illkirch, Interdisciplinaire Research Center in Biology, UMR 7241/ Inserm U1050, Collège de France, Paris.

E-mail : [sramanoudjame@unistra.fr](mailto:sramanoudjame@unistra.fr) ; [dominique.bonnet@unistra.fr](mailto:dominique.bonnet@unistra.fr)

Over the past decade, peptides have shown an increasing interest for therapeutic applications as they are selective and efficacious signaling molecules. However, they are not often suitable for use as therapeutics because of their intrinsic weaknesses especially their poor chemical and a short half-life due to rapid enzymatic degradation.<sup>1,2</sup>

To address the peptides instability issue for therapeutic applications, we propose an unprecedented strategy based on the grafting of fluorocarbon chains (F-chains) onto peptides.<sup>3,4,5</sup> Thereby, the hypothesis was to induce the self-organization of fluoro-peptides in aqueous solution, resulting in the protection of the native peptide from enzymatic degradation.

To demonstrate the efficacy of our approach the apelin-17 peptide, a neuro-vasoactive peptide which presents a short plasma half-life, was selected as model.<sup>6</sup> Different F-chains were then grafted onto apelin-17 following a solid-phase approach. The highest plasma stability fluoroapelin was then evaluated in rat model demonstrating the positive impact of F-chain to greatly improve the *in vivo* efficacy of apelin-17.<sup>7</sup> In this communication, we will present some preliminary results to gain insight into the mechanism leading to the increase of human plasma stability of fluoroapelin.

Altogether, these promising results should open the route to a convenient, safe and general approach to greatly increase the metabolic stability of numerous peptides for their *in vivo* use as pharmacological tools and/or therapeutic agents.

[1] Hallberg, M. *Med Res Rev* **2015**, *35*, 464-519

[2] Vlieghe, P.; Lisowski, V.; Martinez, J.; Khrestchatsky, M. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 40-56, [3] Esteouille L.; Simonin F.; Bonnet D. **2017**, *WO2017216360*

[4] Iturrioz X.; Llorens-Cortes C.; Bonnet D. **2017**, *WO2017216359*

[5] Iturrioz, X.; Llorens-Cortes, C.; Bonnet D. **2016**, *WO2016/102648*

[6] O'Carroll, A. M.; Lolait, S. J.; Harris, L. E.; Pope, G. R. *J. Endocrinol.* **2013**, *219*, 13-35.

[7] Gerbier, R *et al.* *FASEB J.*, **2017**, *31*, 687-700.

## EVALUATION IN VITRO ET IN OVO DE PRODRUGUES DE DOXORUBICINE ACTIVABLE PAR LES ROS.

SKARBEK, C. ; SERRA, S. ; MASLAH, H. ; RASCOL, E. et LABRUERE, R.

Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO), CNRS, Univ Paris Sud, Université Paris-Saclay, 15 rue Georges Clemenceau, 91405 Orsay Cedex

charles.skarbek@u-psud.fr

La chimiothérapie actuelle montre de nombreux inconvénients au vue de son manque de sélectivité pour les cellules tumorales par rapport aux cellules saines. Cela implique des concentrations de médicaments insuffisantes au niveau tumoral ainsi que des toxicités systémiques menant à des effets secondaires contraignant pour le patient. Pour pallier ces inconvénients, une stratégie pertinente reposant sur le développement de molécules à activité masquée (prodrug), destinées à être activées spécifiquement au niveau tumoral par le biais d'un stimulus (chimique ou enzymatique), est primordial [1]. Cette stratégie permet une libération spécifique du médicament au niveau de sa cible et pourrait augmenter l'indice thérapeutique de celui-ci. Parmi les différentes stratégies, l'activation par les espèces réactives de l'oxygène (ROS), surexprimées par les cellules cancéreuses, semble particulièrement intéressante et pourrait être exploitée dans une stratégie thérapeutique [2]. Notre projet se base sur cette particularité et nous a menés à la synthèse suivie de l'évaluation pharmacologique de prodrugs activées spécifiquement par les ROS. Ce projet a abouti à la conception d'une sonde profluorescente et de trois prodrugs de doxorubicine [3] contenant un groupement auto-immolable de type arylboronate. La sonde profluorescente a été utilisée pour valider la preuve du concept d'oxydation de la liaison carbone-bore. Cela a été effectué par addition de quantités croissantes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et en mesurant la cinétique de libération de la fraction fluorescente. La capacité de lignées cellulaires à produire des ROS a également été étudiée à l'aide de cette sonde profluorescente. L'évaluation in vitro des prodrugs de doxorubicine conçues a été étudiée sur un panel de lignée cellulaire en déterminant leur CI<sub>50</sub> comparativement à la doxorubicine. Enfin, l'efficacité antitumorale de la prodrug la plus active a été évaluée in ovo sur un modèle de tumeur cancéreuse pancréatique à l'aide du test HET-CAM.

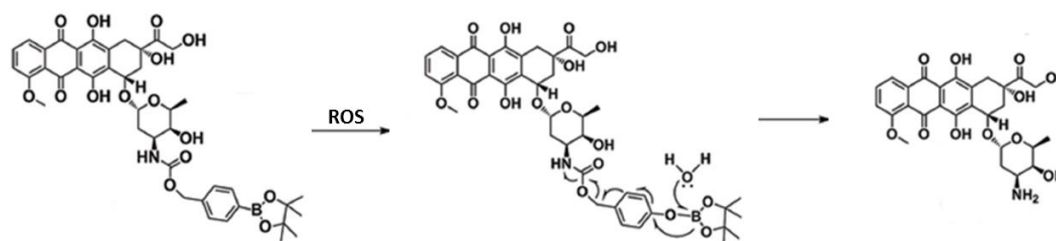


Schéma : Mécanisme d'activation d'une prodrug doxorubicine en présence de ROS.

[1] A. Monika et al. , Eur. J. Med. Chem. 2017, 129,53-71.

[2] D. Trachootham et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2009, 8, 579-591.

[3] C. Skarbek et al., Bioorg. Chem., 2019, 91, 103158.

## DNA encoded combinatorial chemistry for the identification of G-quadruplex binding ligands

Pierre Rieber<sup>1</sup>, Yang Si, Camille Van Wesemael, Remy Lartia<sup>1</sup>, Isabelle Baussanne<sup>2</sup>,  
Martine Demeunynck<sup>2</sup> and Thomas Lavergne<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dépt. de Chimie Moléculaire, Université. Grenoble-Alpes-CNRS, Grenoble, France

<sup>2</sup>Dépt. de Pharmacochimie Moléculaire, Université. Grenoble-Alpes-CNRS, Grenoble, France  
pierre.rieber@univ-grenoble-alpes.fr

**Keywords:** combinatorial chemistry; DNA-Encoded Chemical Library, G-quadruplex

**Summary:** Beyond the canonical duplex, there are now compelling evidences that suggest that nucleic acids can form secondary structures such as G-triplex, i-motif and G-quadruplex. In particular, G-quadruplex can arise through non-canonical nucleobase interactions within G-rich DNA and RNA sequences. Those structures, formed in key regulatory regions of genomes and transcriptomes, are involved in many biological processes but also in the molecular mechanisms of several diseases [1].

In order to identify molecular probes and drug candidates capable of specifically binding against such structures, including those involved in human diseases, we are currently building combinatorial libraries of potentials ligands of G4 structures. Those libraries are assembled from recognition elements of G4 nucleic acids such as heteroaromatic hydrophobic cores, able to act with external G-quartets, positively charged and/or hydrophobic polypeptides, able to form additional interaction with negatively charged grooves and/or loops, and a third differentiation group composed of various molecular patterns.

The libraries are then subjected to affinity-based in vitro selection procedures against several G4 targets to isolate the most specific ligands. In order to identify the selected compounds and obtain SAR data, we are making use of an encoding technology to barcode each potential ligands with its unique DNA sequence (DECL). The selected compounds are then identified and quantified thanks to their unique DNA barcode using high-throughput sequencing [2].

Here we will report, for the first time, our ongoing efforts toward the implementation of such approaches for the identification of G4-specific binders.

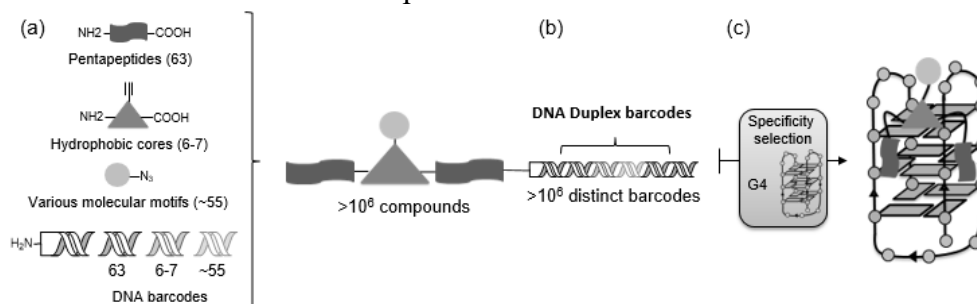


Figure 1 – Illustrative outlines (a) Components of the library, (b) DNA-Encoded Chemical Library (DECL), (c) Illustrative selection step showing the possible interactions of the ligands with a G4 structure.

[1] Hänsel-Hertsch R., Nat. Rev. Mol. Biol. 2017, 18, 279-284. – [2] Robert A. Goodnow Jr. Nat. Rev. Drug Discov. 2017, 16, 131-147.



## L'exploitation de la chimie combinatoire des acylhydrazones pour cibler les G-quadruplexes

Reznichenko, O.<sup>1,2</sup>; Cucchiarini, A.<sup>1,2</sup>; Teulade-Fichou, M.-P.<sup>1,2</sup> et Granzhan, A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CNRS UMR9187, INSERM U1196, Institut Curie, PSL Research University

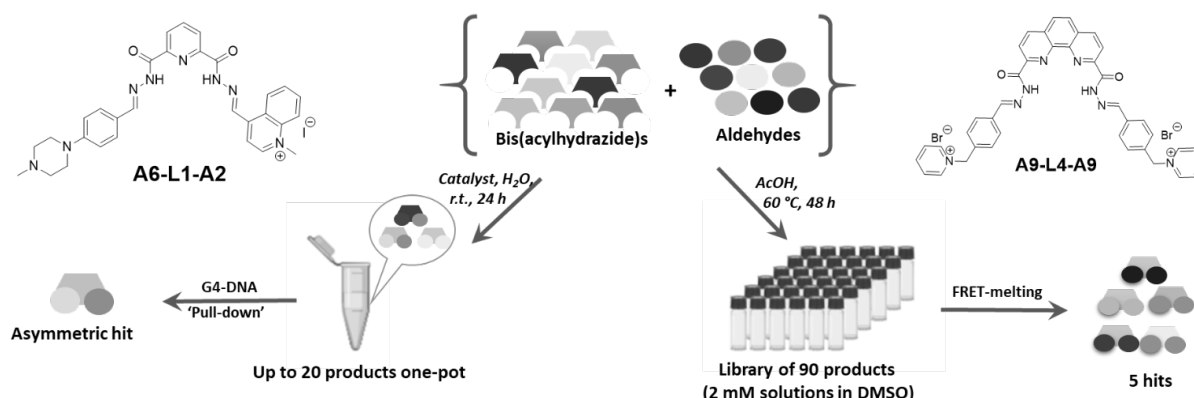
<sup>2</sup>CNRS UMR9187, INSERM U1196, Université Paris-Saclay

*oksana.reznichenko@curie.fr*

Les G-quadruplexes (G4), structures non-canoniques d'acides nucléiques, sont surreprésentées dans les promoteurs des nombreux gènes (dont les oncogènes), dans les télomères et dans les régions non traduites de l'ARN, représentant ainsi des cibles thérapeutiques intéressantes.<sup>1</sup> La plupart des ligands de G4 décrits ne sont pas sélectifs. Dans ce contexte, nous avons récemment développé des ligands de type bis(acylhydrazone) cationique qui ont une excellente affinité pour G4 et sont actifs dans les modèles biologiques.<sup>2</sup> Dans la recherche de ligands plus sélectifs nous avons appliqué deux méthodes de chimie combinatoire, la chimie dynamique combinatoire et chimie combinatoire classique.

Afin de réaliser la chimie dynamique combinatoire, la synthèse des bibliothèques acylhydrazones a été effectuée en milieux aqueux et en présence de la cible. Les produits les plus affins pour la cible ont été isolés par le 'pull-down' avec les billes magnétiques. Nous avons ainsi identifié un composé asymétrique (*A6-L1-A2*) dont deux analogues ont été synthétisés *ex situ*; cependant, les études biophysiques n'ont pas démontré leur supériorité par rapports aux ligands de la première génération.

Nous avons en parallèle développé une approche de la chimie combinatoire classique. Ici, nous avons obtenu 90 produits bis-acylhydrazones sous forme de solutions dans DMSO avec une pureté minimale de 80%. Ces produits ont été directement évalués dans le test biophysique (FRET-melting) avec 5 cibles de G4. Nous avons ainsi identifié 5 composés d'intérêt dont un dérivé *A9-L4-A9* ayant une sélective importante pour le G4 antiparallèle; ces composés ont été resynthétisés *ex situ* et leur interaction avec la G4-ADN a été étudiée.



[1] Tian, T.; Chen, Y. Q.; Wang, S. R.; Zhou, X. *Chem* **2018**, 4 (6), 1314–1344

[2] O. Reznichenko et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**

## Marquage chemoenzymatique des substrats protéiques de la lysine méthyltransférase PR-Set7 à l'aide d'analogues de S-adénosyl-L-méthionine

Désert, A.<sup>1</sup> ; Guitot, K.<sup>3</sup> ; Holoch D.<sup>2</sup> ; Drujon, T.<sup>1</sup> ; Michaud, A.<sup>2</sup> ; Burlina, F.<sup>1</sup> ;  
Margueron, R.<sup>2</sup> ; Guianvarc'h, D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire des BioMolécules, UMR7203, Sorbonne Université-ENS-CNRS, 4, place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05

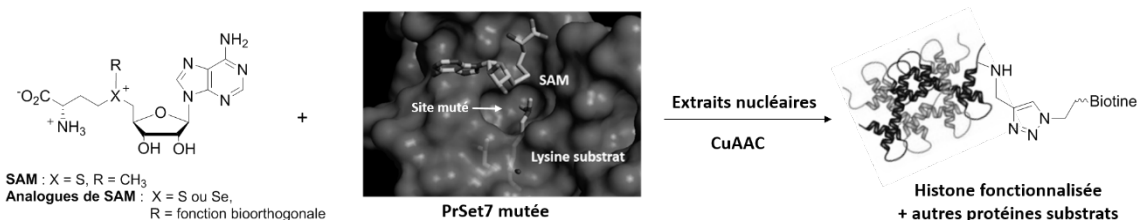
<sup>2</sup>Institut Curie, INSERM U934, CNRS UMR 3215 26, rue d'Ulm, 75005 Paris.

<sup>3</sup>Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, Université Paris-Saclay, CNRS, F-91405 Orsay, France.

[alexandre.desert@sorbonne-universite.fr](mailto:alexandre.desert@sorbonne-universite.fr)

La méthylation des histones sur leurs lysines est une modification post-traductionnelle qui joue un rôle crucial dans de nombreux processus biologiques. Cette marque, qualifiée comme « épigénétique », module la structure de la chromatine et est associée au statut de transcription des gènes. Les enzymes responsables de cette méthylation, les histone lysine méthyltransférases (HKMT), catalysent le transfert du groupement méthyle provenant d'un cofacteur, la S-adénosyl-L-méthionine (SAM) sur la fonction amine en position ε de la chaîne latérale d'une lysine de leur substrat. Alors que les histones sont historiquement considérées comme les principaux substrats de ces HKMT, les études s'accumulent et tendent à montrer que ces enzymes méthylient aussi d'autres protéines que les histones, ces modifications entraînant des changements dans la fonction ou la stabilité des protéines méthylées.

Dans ce contexte et dans l'objectif de caractériser de façon exhaustive le méthylome d'une HKMT cruciale nommée PR-Set7, nous avons mis en œuvre une approche dite « bump and hole »<sup>1,2</sup> basée sur l'utilisation d'outils chimiques et enzymatiques pour étiqueter et identifier les substrats protéiques de cette enzyme. Dans cette approche nous avons synthétisé différents analogues séléniés et soufrés de la SAM et nous avons produit des mutants de PR-Set7 susceptibles d'accommoder ces molécules pour introduire sur les substrats une fonction chimique bioorthogonale. Les protéines étiquetées sont alors enrichies à l'aide d'une sonde d'affinité et caractérisées par spectrométrie de masse. Les résultats de cette étude, de la mise au point des outils moléculaires et enzymatiques, à leur évaluation et enfin à leur mise en œuvre, seront présentés.



- (1) Dalhoff, C.; Lukinavicius, G.; Klimasauskas, S.; Weinhold, E. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2 (1), 31–32.
- (2) Wang, R.; Islam, K.; Liu, Y.; Zheng, W.; Tang, H.; Lailier, N.; Blum, G.; Deng, H.; Luo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (3), 1048–1056.

## Dual-Input Fluorescent Probes for Protein-Targeted Calcium Imaging

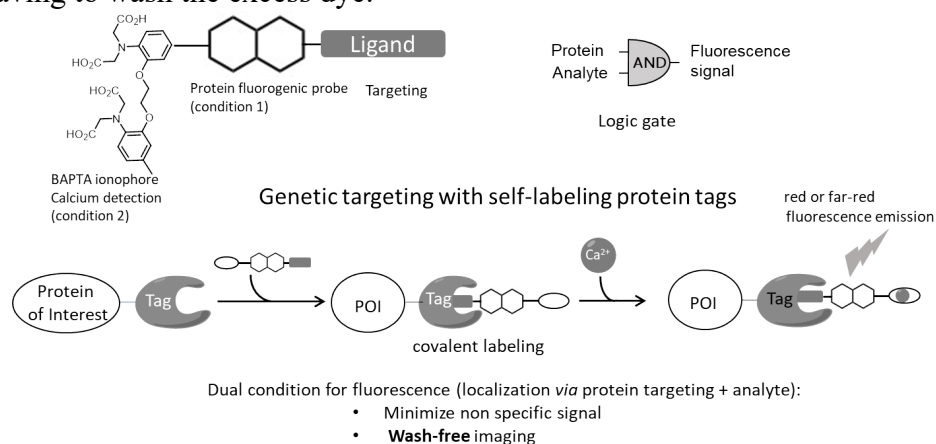
Sylvestre Bachollet<sup>1</sup>; Jean-Maurice Mallet<sup>1</sup> et Blaise Dumat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire des Biomolécules, UMR7203, Ecole Normale Supérieure, Département de chimie, 24 rue Lhomond 75005 Paris  
blaise.dumat@ens.fr

Fluorescence imaging has become a widespread mean of observing biological processes thanks to the development of new instrumental techniques and smart fluorescent probes whose emission is sensitive biological parameters [1]. Calcium fluorescent probes for instance have found widespread use in neurosciences to monitor neuronal activity *via* the detection of calcium spikes [2].

Recently smart probes whose fluorescence can be triggered by multiple (mostly two) biological parameters have been developed. As such they operate a two-input AND logic gate function whose output is the fluorescence emission and they potentially enable complex and high contrast imaging experiments [3].

In this project, we have combined a red-emitting fluorogenic protein probe with a calcium ionophore to develop dual-input fluorescent probes able to light up only upon simultaneous binding to the target protein and detection of Ca<sup>2+</sup> ions. As a target protein we have chosen Halotag [4], a protein self-labeling tag that should enable performing functional calcium imaging in specific cell types or subcellular organelles expressing the adequate fusion protein, without having to wash the excess dye.



I will describe the development and biophysical characterization of the protein fluorogen as well as its conjugates with BAPTA and present preliminary imaging results.

[1] Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2014**.

[2] Oheim, M.; van 't Hoff, M.; Feltz, A.; Zamaleeva, A.; Mallet, J.-M.; Collot, M. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* **2014**, *1843* (10), 2284–2306. ; Collot, M.; Loukou, C.; Yakovlev, A. V.; Wilms, C. D.; Li, D.; Evrard, A.; Zamaleeva, A.; Bourdieu, L.; Léger, J. F.; Ropert, N.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (36), 14923–14931.

[3] Grimm, J. B.; Gruber, T. D.; Ortiz, G.; Brown, T. A.; Lavis, L. D. *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27* (2), 474–480 ; Romieu, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (5), 1294–1306 ; Kolanowski, J. L.; Liu, F.; New, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (1), 195–208. ; Hettie, K. S.; Klockow, J. L.; Glass, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (13), 4877–4880.

[4] Los, G. V.; Encell, L. P.; McDougall, M. G.; Hartzell, D. D.; Karassina, N.; Zimprich, C.; Wood, M. G.; Learish, R.; Ohana, R. F.; Uhr, M.; et al. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3* (6), 373–382.

## Borinic acids as new fast-responsive triggers for hydrogen peroxide detection in cellular context

Gatin-Fraudet, B.<sup>1,2</sup>; Urban, D.<sup>1</sup>; Guianvarc'h, D.<sup>1</sup> and Vauzeilles, B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Équipe Synthèse de Molécules et de Macromolécules pour le Vivant et l'Environnement,

ICMMO - Université Paris-Saclay, CNRS, Orsay, France

<sup>2</sup> Département de Chemical Biology,

ICSN - CNRS, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France

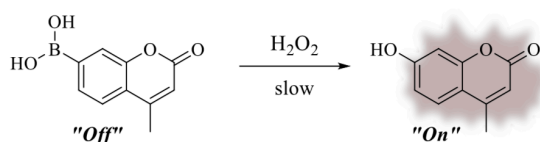
blaise.gatin-fraudet@u-psud.fr

Reactive oxygen species (ROS: hydrogen peroxide, hydroxyl and superoxide radicals) are by-products of aerobic metabolism. Among them, hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) plays a crucial role in a wide range of physiological processes in human.<sup>[1]</sup> However, when our cells are subjected to oxidative stress conditions, its overproduction is directly or indirectly responsible for numerous damages at the molecular level, which can affect cellular mechanisms. This process is associated with aging, as well as cancer and several neuro-degenerative diseases such as Alzheimer's or Parkinson's.<sup>[2]</sup> The development of selective and sensitive tools allowing H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> detection in a biological context represents a great challenge for a better understanding of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated signaling in physiological and pathological processes

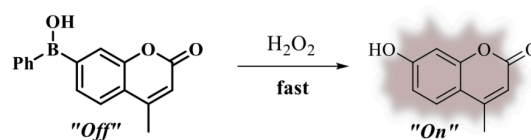
To date, several "off-on" small fluorescent probes triggered by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> have been developed for its detection. Among them, probes based on the boronate oxidation are amongst the most effective for the detection of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *in cellula*.<sup>[3]</sup> But these probes also suffer from lack of reactivity, which is not fully satisfactory for biological applications. To address this issue, we envisioned the use of borinic acids which due to electronic effects could be more prone to oxidation compared to their boronic acid counterpart.

Herein, we report the design, the synthesis and the kinetic properties of the first borinic sensor for the detection of hydrogen peroxide. Furthermore, a comparative study with its boronic acid counterpart is presented *in vitro* and in a cellular context.

A. Current boronate-based H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sensors



B. This study: borinic-based H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sensor



Synthesis - kinetic study - *in vitro* and cellular study

### References:

- [1] a) H. Sies, *Redox. Biol.* **2017**, *11*, 613-619; b) A. van der Vliet, Y. M. Janssen-Heininger, *J. Cell. Biochem.* **2014**, *115*, 427-435.  
 [2] a) K. Ishikawa et al., *Science* **2008**, *320*, 661-664; b) M. P. Mattson, *Nature* **2004**, *430*, 631-639.  
 [3] a) B. C. Dickinson, C. Huynh, C. J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5906-5915; b) L. Du, M. Li, S. Zheng, B. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3045-3048; c) C. Yik-Sham Chung, G. A. Timblin, K. Saijo, C. J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6109-6121.

## Electrochemically Promoted Tyrosine-Click-Chemistry for Protein Labelling

Dimitri Alvarez-Dorta<sup>1</sup>, Sébastien Depienne<sup>1</sup>, Christine Thobie-Gautier<sup>1</sup>, Mikael Croyal<sup>2</sup>, Mohammed Bouzelha<sup>3</sup>, David Deniaud<sup>1</sup>, Mohammed Boujtita<sup>1</sup>, Sébastien G. Gouin<sup>1</sup>

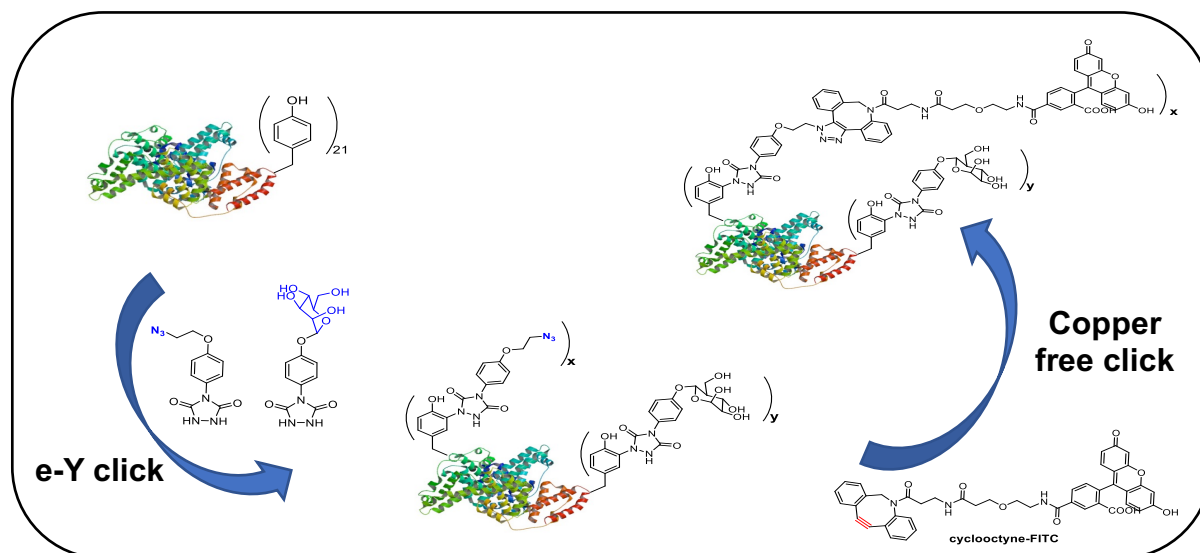
<sup>1</sup> Chimie Et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation (CEISAM), UMR CNRS 6230, UFR des Sciences et des Techniques, Université de Nantes, 2 rue de la Houssinière, BP 92208, 44322 Nantes Cedex 3, France

<sup>2</sup> UMR 1280 PhAN, INRA, F-44000 Nantes, France

<sup>3</sup> INSERM UMR1089, Université de Nantes, CHU de Nantes, France

Contact: dimitri.alvarez-dorta@univ-nantes.fr

Typically, the chemical modifications of protein nearly exclusively focus on the abundant lysine and relatively rare cysteine residues while the remaining amino-acids (AAs) are much less exploited. Tyrosine click reaction (Y-click) have emerged as a promising method for tagging peptides and proteins. Phenyltriazolinedione (PTAD) reacts with tyrosine to form a stable carbon-nitrogen bond. Reactive PTADs are obtained by chemical oxidation of PhenylUrazoles (PhUr) species. The highly unstable PTAD should be used in excess and in mixture of co-solvent to prevent side-reactions at the protein surface (unspecific lysine labelling). We recently implemented this strategy and developed a versatile, mild and traceless electrosynthetic methodology for Y-labelling with PTAD anchors.<sup>6</sup> The electrochemically promoted click-tyrosine labelling (e-Y-click) proved successful to label biologically relevant peptides and proteins such as oxytocin, angiotensin 2, bovine serum albumin, epratuzumab, and glucose oxidase in pure aqueous buffers and without using chemical oxidant. Ph-Ur is converted into reactive PTAD anchor *in situ* after applying a low potential (360 mV) in an electrochemical cell without affecting the amino acids from the protein.



**Figure 1.** Bifunctional protein obtained by e-Y-click protocol: A controlled potential of 360 mV is applied to a mixture of two PhUr (azide and mannose derivatives) in the presence of BSA protein. The azide function is further used to introduce a fluorescence probe by a copper free click reaction (SPAAC).

<sup>6</sup> Alvarez-Dorta, *et al.*, Electrochemical Promoted Tyrosine-Click-Chemistry for Protein labelling, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 17120-17126.



## Inhibiteurs Photo-Contrôlables de la Famille TAM : Synthèse et Evaluation Biologique

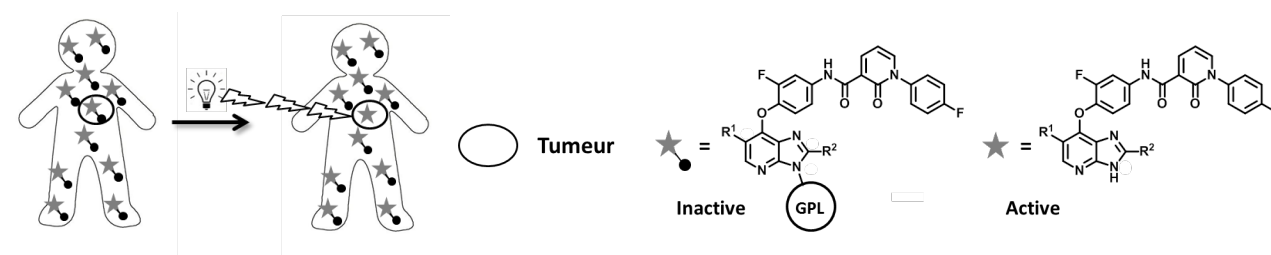
Le Bescont, J.<sup>1,2</sup>, Piguel, S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, CNRS, INSERM, UMR 9187-U 1196, 91405 Orsay Cedex, France ; <sup>2</sup> Institut Curie, PSL University, CNRS, INSERM, UMR 9187-U 1196, 91405 Orsay Cedex, France  
julie.le-bescont@curie.fr

La famille TAM regroupe trois tyrosines kinases transmembranaires : Tyro3, Axl et Mer. Ces trois protéines sont impliquées dans de nombreux mécanismes de signalisation et de régulation cellulaire, notamment de croissance et d'apoptose.<sup>[1]</sup> La famille TAM a été identifiée comme nouvelle cible thérapeutique prometteuse dans le traitement de certains cancers, de maladies auto-immunes et d'infections virales.<sup>[2,3]</sup> Toutefois, il n'existe que peu de molécules ayant été spécialement conçues comme inhibiteurs de TAM, la plupart s'intéressant à Axl ou Mer. De plus, si les inhibiteurs de protéines kinases sont maintenant reconnus pour le traitement du cancer, les nombreux effets secondaires qu'ils génèrent du fait de leur manque de sélectivité sont un des désavantages majeurs à leur utilisation.<sup>[4]</sup>

Pour contourner ces problèmes de sélectivité, nous avons choisi d'appliquer le concept de la photopharmacologie. Cette stratégie permet de contrôler spatialement et temporellement la distribution de la drogue uniquement dans la zone à traiter par l'utilisation de la lumière, et donc d'éviter les effets secondaires.<sup>[5-7]</sup> L'approche utilisant les groupements photo-labiles (GPL) consiste à masquer une fonction chimique importante pour l'activité thérapeutique, ce qui rend la molécule temporairement inactive. L'irradiation du composé induit le clivage du groupement et ainsi la restauration de l'activité inhibitrice.<sup>[8,9]</sup>

A partir d'une librairie d'imidazo[4,5-*b*]pyridines identifiées comme inhibiteurs de la famille TAM<sup>[10]</sup>, nous avons introduit différents groupements photo-labiles (GPL) sur l'azote N3. Le choix du groupement, la synthèse, l'étude du photo-clivage et l'évaluation biologique des composés seront présentés.



- [1] D. K. Graham, D. Deryckere, K. D. Davies, H. S. Earp, *Nat. Rev. Cancer* **2014**, *14*, 769–785.
- [2] M. Vouri, S. Hafizi, *Cancer Res.* **2017**, *77*, 2775–2778.
- [3] S. K. Smart, E. Vasileiadi, X. Wang, D. DeRyckere, D. K. Graham, *Cancers (Basel)*. **2018**, *10*, 1–27.
- [4] D. Fabbro, S. W. Cowan-Jacob, H. Moebitz, *Br. J. Pharmacol.* **2015**, *172*, 2675–2700.
- [5] C. Brieke, F. Rohrbach, A. Gottschalk, G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 8446–8476.
- [6] K. Hüll, J. Morstein, D. Trauner, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10710–10747.
- [7] M. M. Lerch, M. J. Hansen, G. M. van Dam, W. Szymanski, B. L. Feringa, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 10978–10999.
- [8] R. Horbert, B. Pinchuk, P. Davies, D. Alessi, C. Peifer, *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 2099–2107.
- [9] M. Zindler, B. Pinchuk, C. Renn, R. Horbert, A. Döbber, C. Peifer, *ChemMedChem* **2015**, *10*, 1335–1338.
- [10] T. Baladi, J. Aziz, F. Dufour, V. Abet, V. Stoven, F. Radvanyi, F. Poyer, T. Di Wu, J. L. Guerquin-Kern, I. Bernard-Pierrot, et al., *Bioorganic Med. Chem.* **2018**, *26*, 5510–5530.

## Utilisation d'une Modification Post-traductionnelle, la Formylglycine, pour la Synthèse d'Inhibiteurs : Application aux Endosulfatases

Quellier, P.<sup>1</sup>; Hénault, J.<sup>1</sup>; Mock-Joubert, M.<sup>1</sup>; Alix, A.<sup>1</sup>; Vivès, R.<sup>2</sup>; Bonnaffé, D.<sup>1</sup>; Le Narvor, C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Équipe Méthodologie, Synthèse et Molécules Thérapeutiques, ICMMO, Université Paris Sud, <sup>2</sup>Équipe Structure et Activité des Glycosaminoglycanes, IBS, Grenoble  
 quellier.pauline@u-psud.fr

Les Endosulfatases (HSulf-1 et HSulf-2), enzymes appartenant à la famille des sulfatases, hydrolysent régiosélectivement les 6-*O*-sulfate des chaînes d'Héparane Sulfate (HS) présentes à la surface des cellules et dans la matrice extracellulaire. Par cette action, les HSulfs modulent les propriétés d'interaction des HS avec de nombreuses « Heparan Sulfate Binding Proteins » (HSBP), faisant de ces enzymes des acteurs clés dans de nombreux processus biologiques [1-3].

Les HSulfs possèdent deux domaines. Le premier domaine, appelé domaine catalytique, possède un résidu particulier, la formylglycine, indispensable à l'activité catalytique et résultant de la modification post-traductionnelle d'une cystéine. Le second domaine, appelé domaine de reconnaissance, très hydrophile, permet l'interaction avec les chaînes d'HS [4].

La modification de l'expression ou de la production des HSulfs et plus particulièrement celle d'HSulf-2, a été reportée dans de nombreuses pathologies telles que le cancer du sein, des ovaires ou du poumon. Ce qui en fait une cible thérapeutique intéressante [5-6].

Nous décrivons ici la conception, la synthèse et l'évaluation biologique de fragments d'HS synthétiques de différentes longueurs (Figure 1) possédant à l'extrémité non-réductrice une fonction ciblant la formylglycine, comme inhibiteurs d'HSulf-2.

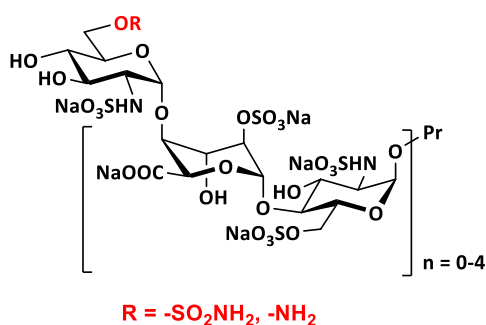


Figure 1 : Fragment d'Héparane Sulfate fonctionnalisé

- [1] A. Seffouh, *et al*, *FASEB J.* **2013**, *23*, 2431-2439.  
 [2] R. Vivès, *et al*, *Front. Oncol.* **2014**, *3*, 331, 1-11.  
 [3] M. Buono *et al*, *Cell. Mol. Life Sci.* **2010**, *67*, 769-780.  
 [4] H. Lemjabbar-Alaoui, *Oncogene* **2010**, *29*, 635-646  
 [5] S. Rosen *et al*, *Expert. Opin. Ther. Targets.* **2010**, *14*, 935-949.  
 [6] X. Zheng *et al*, *Genes Chromosom. Cancer* **2013**, *52*, 225-236.

## Découverte d'un Transporteur Lysosomal d'OligoSaccharides (LOST) : quels outils pour l'étudier et l'isoler ?

Busca, P.<sup>1</sup> ; Gravier-Pelletier, C.<sup>1</sup> ; Gao, H. F.<sup>1</sup> ; Fort, S.<sup>2</sup> ; Bouzidi, Y.<sup>3</sup> ; Moore, S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>LCBPT, UMR 8601 CNRS, Université de Paris, Paris

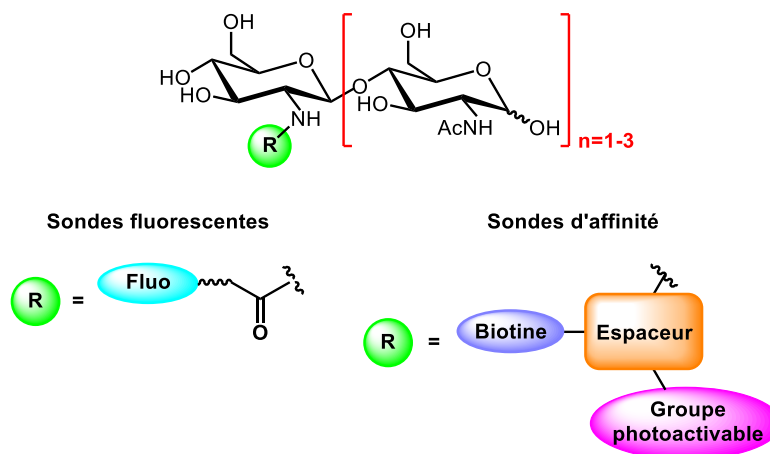
<sup>2</sup>CERMAV-CNRS UPR 5301, Domaine Universitaire de Saint-Martin d'Hères, Grenoble

<sup>3</sup>Inserm U1149, Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris

patricia.busca@parisdescartes.fr

Les glycoconjugués et les oligosaccharides dérivés des agents pathogènes [1] et de la matrice extracellulaire [2] sont naturellement détectés par le système immunitaire inné. Plus récemment, les oligosaccharides générés au cours de la *N*-glycosylation des protéines de mammifères (fOS) se sont également révélés pro-inflammatoires (fOSp) et contribuent à la pathologie de certaines maladies inflammatoires héréditaires rares [3]. Les fOS, générés dans le réticulum endoplasmique (RE), doivent être déglucosylés et partiellement démannosylés pour devenir fOSp [3]. Une voie de trafic subcellulaire non vésiculaire de fOS reliant le RE au lysosome via le cytoplasme a été démontrée [4,5], mais sa fonction et son rôle potentiel dans la régulation des fOSp restent à déterminer [6,7]. L'identification et la caractérisation du transporteur lysosomal oligosaccharidique (LOST) orphelin est cruciale pour une meilleure compréhension de la compartimentation des fOS et de la génération de fOSp.

Afin de doser, caractériser et identifier LOST, nous avons besoin de sondes oligosaccharidiques fluorescentes et biotinylées [8]. Dans cette communication, nous décrivons la conception, la synthèse et les activités biologiques de ces sondes.



[1] Franchi, L.; Muñoz-Planillo, R.; Núñez, G. *Nat. Immunol.* **2012**, *13* (4), 325.

[2] Misra, S.; Hascall, V. C.; Markwald, R. R.; Ghatak, S. *Front Immunol* **2015**, *6*, 201.

[3] Hasan, M.; Fermaintt, C. S.; Gao, N.; Sakai, T.; Miyazaki, T.; Jiang, S.; Li, Q.-Z.; Atkinson, J. P.; Morse, H. C.; III; et al. *Immunity* **2015**, *43* (3), 463.

[4] Saint-Pol, A.; Bauvy, C.; Codogno, P.; Moore, S. E. *J. Cell Biol.* **1997**, *136* (1), 45.

[5] Saint-Pol, A.; Codogno, P.; Moore, S. E. H. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274* (19), 13547.

[6] Moore, S. E. *Trends Cell Biol.* **1999**, *9* (11), 441.

[7] Chantret, I.; Fasseu, M.; Zaoui, K.; Bizec, C. L.; Yayé, H. S.; Dupré, T.; Moore, S. E. H. *PLOS ONE* **2010**, *5* (7), e11734.

[8] Projet financé par la FRM



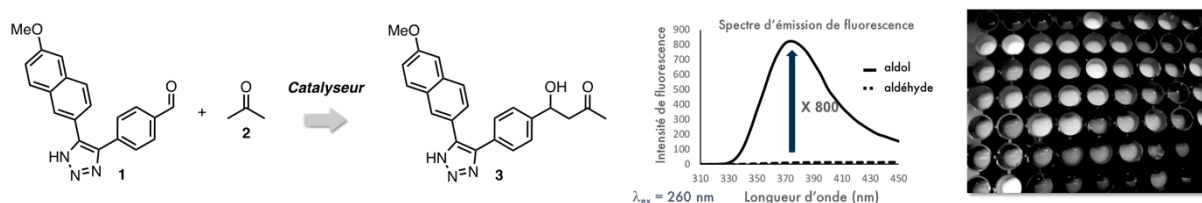
## Développement d'un criblage d'extraits de plantes pour la recherche de nouveaux organocatalyseurs d'aldolisation

Cardoso, L. N. F.<sup>1</sup>; Roussi, F.<sup>1</sup> et Desrat, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, UPR 2301, 91198, Gif-sur-Yvette, France  
laura.cardoso@cnsr.fr

Historiquement, la synthèse de molécules complexes a été associée au développement de nouveaux catalyseurs pour des réactions énantiosélectives<sup>[1]</sup>. Aujourd'hui, la plupart des catalyseurs décrits et couramment utilisés sont à base de métaux. Ces derniers sont souvent chers, polluants et peuvent exiger des conditions réactionnelles spécifiques<sup>[2]</sup>. Dans ce contexte, les organocatalyseurs, largement développés depuis les années 2000, sont apparus comme une alternative pour la synthèse énantiosélective et plus éco-compatible. Les dérivés de la proline<sup>[3]</sup> et des alcaloïdes de quinquina<sup>[4]</sup> sont parmi les organocatalyseurs les plus utilisés. Cependant, très peu d'autres catalyseurs d'origine naturelle ont été décrits dans la littérature en considérant la diversité structurale offerte par les produits naturels. Ces derniers représentent une source exceptionnelle de molécules chirales renouvelables pour des applications variées en chimie organique avec leur utilisation en tant que matières premières (pool chiral), comme ligands pour la chimie organométallique ou dans une moindre mesure comme organocatalyseurs. Ainsi, la découverte de nouveaux organocatalyseurs bio-sourcés pourrait offrir d'autres possibilités en synthèse avec de nouvelles sélectivités, réactivités, voire de nouvelles réactions.

C'est dans ce but que nous avons développé un criblage d'extraits de plantes pour détecter par fluorescence de nouveaux organocatalyseurs pour des réactions d'aldolisation dans l'eau. L'utilisation d'une sonde fluorogénique **1**<sup>[5]</sup> comme substrat de la réaction permet la détection du produit d'aldolisation fluorescent **3**, indiquant ainsi la présence d'un organocatalyseur dans le mélange. Après évaluation d'une première série de 70 extraits de plantes (16 000 disponibles dans notre collection d'extraits), un fractionnement catalyse-guïdé a permis d'identifier un nouvel alcaloïde capable de catalyser une réaction d'aldolisation dans l'eau. La méthodologie développée sera exposée ainsi que l'état d'avancement du projet.



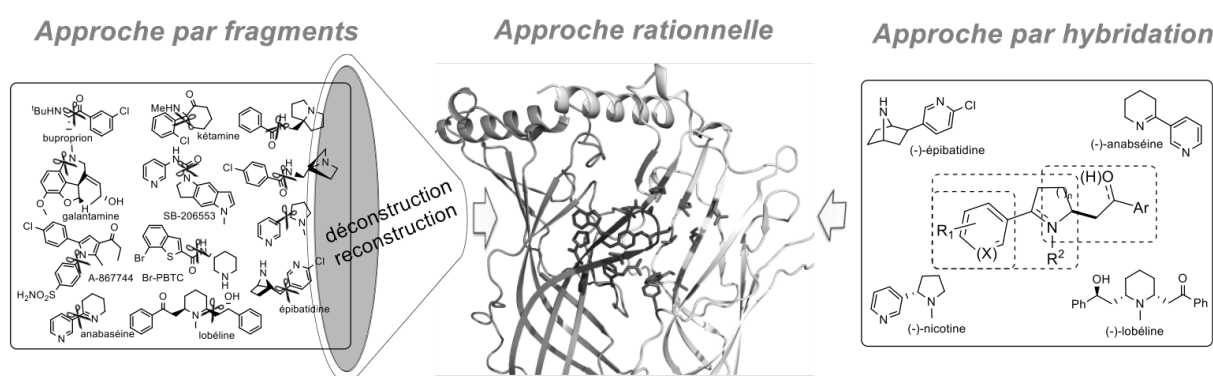
- [1] B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413.  
 [2] D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, 455, 304.  
 [3] K. A. Jørgensen *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296.  
 [4] Y. Wu, *et al. Synlett*, **2005**, 603.  
 [5] F. Tanaka *et al. JOC*, **2009**, 74, 2417.

## Récents développements dans la conception *de novo* de modulateurs d'un sous-type nicotinique orphelin

Joseph, D.<sup>1</sup>; Drège, E.<sup>1</sup>; Lepron, M.<sup>1</sup> et Coeuillas, A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>BioCIS, Université Paris-Saclay, CNRS, 92290 Châtenay-Malabry, France  
 delphine.joseph@u-psud.fr

Les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (nAChRs) sont des protéines transmembranaires appartenant à la superfamille des canaux ioniques pentamériques activés par des ligands (pLGICs).<sup>1</sup> Impliqués dans la transmission et la modulation de l'influx nerveux, ils demeurent des cibles thérapeutiques privilégiées pour le traitement de neuropathologies et des addictions.<sup>2</sup> La sous-population des nAChRs contenant la sous-unité  $\alpha 5$  dite accessoire constitue une cible émergente dans le traitement de l'addiction à la nicotine et de la prolifération métastatique du cancer du poumon.<sup>3</sup> Le ciblage sélectif de l'interface orthostérique  $\alpha 5/\alpha 4$  de ces sous-types de récepteurs permet d'envisager le développement de modulateurs allostériques positifs (PAM) ou négatifs (NAM). Grâce au développement, par nos collaborateurs de l'Institut Pasteur, d'une protéine homologue du domaine extracellulaire des nAChRs pour laquelle l'interface  $\alpha 5/\alpha 4$  a été recrée par mutagenèse dirigée, trois approches de conception de modulateurs ont été étudiées en parallèle : une approche de conception rationnelle, une approche par fragments basée sur la conception d'une banque maison de fragments nicotiques et une approche par hybridation de ligands. Les développements récents de ces trois approches seront présentés en montrant les différentes difficultés rencontrées avant de pouvoir identifier les premiers hits. De même les stratégies de synthèse développées pour la préparation des premiers ligands par fusion de fragments ont conduit à des structures originales présentant des sélectivités inattendues envers d'autres sous-types laissant envisager d'autres applications potentielles.



[1] Fasoli, F.; Gotti, C. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* **2015**, *23*, 1.

[2] Changeux, J.-P.; Taly, A. *Trens. Mol. Med.* **2008**, *14*, 93.

[3] (a) Jackson, K. J.; Marks, M. J.; Vann, R. E.; Chen, X.; Gamage, T. F.; Warner, J. A.; Damaj, M. I. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2010**, *334*, 137; (b) Sun, H.; Jia, Y.; Ma, X. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 1

## Photophysical properties of quinoxalin-2(1*H*)-ones: application in the fluorogenic photoaffinity labelling of proteins

Cauwel, M.<sup>1</sup>; Guillou, C.<sup>2</sup>; Renault, K.<sup>1</sup>; Schapman, D.<sup>3</sup>; Benard, M.<sup>3</sup>; Galas, L.<sup>3</sup>; Renard, P.-Y.<sup>1</sup> et Sabot, C.<sup>1</sup>

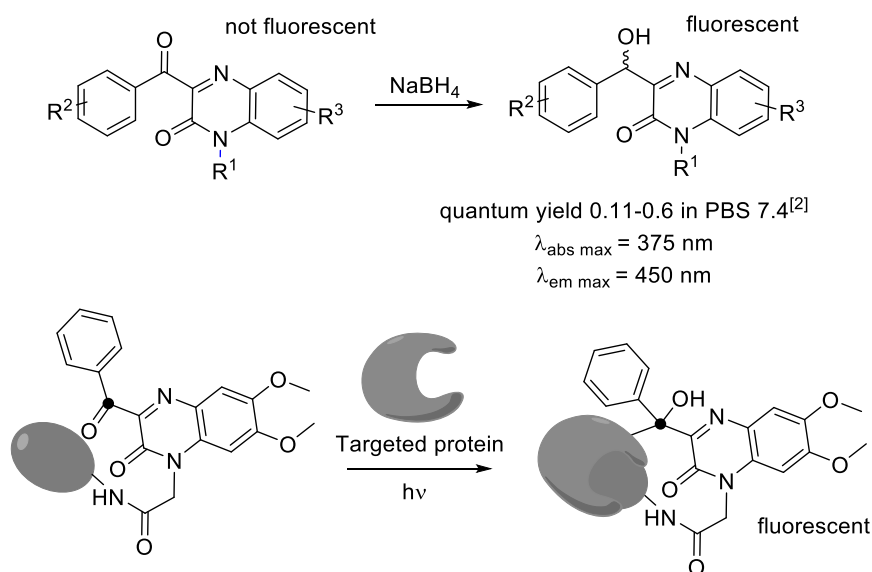
<sup>1</sup>Normandie Univ, CNRS, UNIROUEN, INSA Rouen, COBRA-UMR 6014, 76000 Rouen, France

<sup>2</sup>PISSARO Proteomics Platform, IRIB, Normandie University, 76000 Rouen

<sup>3</sup>Normandie Univ., Inserm, UNIROUEN, PRIMACEN, Cell Imaging Platform of Normandy, IRIB, 76000 Rouen, France

madeleine.cauwel@univ-rouen.fr

The quinoxalin-2(1*H*)-one framework is a privileged scaffold in medicinal chemistry, known to have an extremely wide spectrum of biological activities. In this context, we have recently reported a novel access to benzoylquinoxalin-2-(1*H*)-ones through an unprecedented metal-free oxidative ring contraction of 1,5-benzodiazepin-2-ones.<sup>[1]</sup> This methodology was illustrated by the preparation of a quinoxalin-2(1*H*)-one-labelled cholesterol probe, suitable for bioimaging applications, which demonstrates the fluorogenic behaviours of 3-benzoylquinoxalin-2-(1*H*)-ones. We therefore investigated their photophysical properties<sup>[2]</sup> and demonstrated that they could be divided into two categories: the 3-benzoylquinoxalin-2(1*H*)-one, which are generally not fluorescent; and their reduced forms (by reaction with NaBH<sub>4</sub>) which are emissive. Based on these preliminary results, we are now exploiting these properties to create a photoaffinity labelling system, composed of a 3-benzoylquinoxalin-2(1*H*)-one probe and a protein ligand which are connected with a chemical linker. The implementation of such a tagging system is easy and fast, avoiding washing steps thanks to the profluorescence aspect of the probe. Besides, the use of a unique chemical function for the covalent cross-linking and the fluorescence emission bring to a more compact structure that can avoid false negative.



[1] H. Mtiraoui, K. Renault, M. Sanselme, M. Msaddek, P.-Y. Renard, C. Sabot, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3060–3068.

[2] K. Renault, P.-Y. Renard, C. Sabot, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 10432–10437.

## Organocatalyse bioinspirée d'enzymes thiamine-dépendantes: Quels sont les intermédiaires radicalaires ?

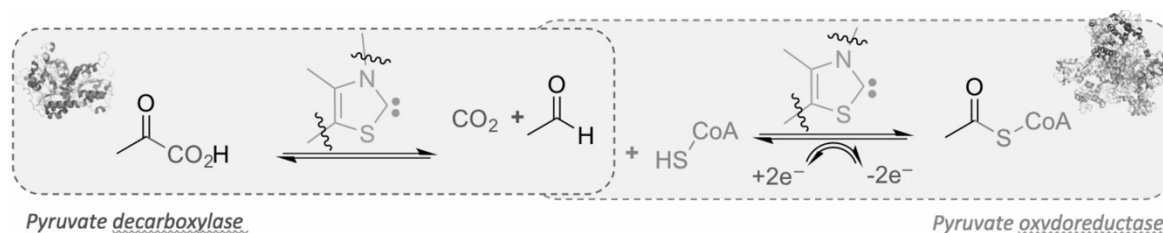
David Martin

Département de Chimie Moléculaire, UMR CNRS 5250, CS 40700, 38058 GRENOBLE  
cedex 9

david.martin@univ-grenoble-alpes.fr

La thiamine pyrophosphate est une coenzyme indispensable au bon fonctionnement du système nerveux et des muscles. Elle permet notamment la conversion du pyruvate produit par la transformation des glucides en énergie et la mise à disposition d'acétyl-coenzyme A pour le cycle de Krebs.

Il y a plus de 70 ans, il a été postulé que la forme active de la thiamine était sa base conjuguée, portant formellement un motif carbénique.<sup>[1]</sup> Cette hypothèse, confirmée récemment,<sup>[2]</sup> a été à l'origine du développement spectaculaire des carbènes stables en tant que catalyseurs organiques.<sup>[3]</sup> Ces approches se sont longtemps focalisées sur des réactions « ioniques », typiquement catalysées par les nucléophiles et bio-inspirées des pyruvate-décarboxylases (Figure ci-dessous, à gauche). Très récemment, plusieurs équipes se sont inspirées des pyruvates oxydoreductases<sup>[4]</sup> (Figure ci-dessous, à droite) et ont montré que des transformations radicalaires organo-catalysées étaient possibles en conditions oxydantes.<sup>[5]</sup>



Dans cet exposé nous présenterons nos résultats les plus récents concernant la compréhension des processus électrochimiques en jeu et la nature des intermédiaires radicalaires. Nous montrerons notamment que des hypothèses mécanistiques, dont la validité était jusqu'alors considérée comme bien établie, sont en fait incorrectes.<sup>[6]</sup>

[1] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1762.

[2] D. Meyer, P. Neumann, R. Ficner, K. Tittmann, *Nature Chem. Bio.*, **2013**, 9, 488.

[3] D. M. Flanigan, F. Romanov-Michailidis, N. A. White, T. Rovis, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 9307.

[4] For reviews : (a) S. W. Ragsdale, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2333. (b) S. O. Mansoorabadi, *et al. Biochemistry*, **2006**, 45, 7122.

[5] (a) Y. Zhang, Y. Du, Z. Huang, J. Xu, X. Wu, Y. Wang, M. Wang, S. Yang, R. D. Webster, Y. R. Chi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 2416. (b) X. Y. Chen, K.-Q. Chen, D.-Q. Sun, S. Ye, *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 1936. (c) T. Ishii, Y. Kakeno, K. Nagao, H. Ohmiya, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 3858. (d) Y. Du, Y. Wang, X. Li, Y. Shao, G. Li, R. D. Webster, Y. R. Chi, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 5678. (e) B. S. Li, Y. Wang, R. S. J. Proctor, Y. Zhang, R. D. Webster, S. Yang, B. Song, Y. R. Chi, *Nature Commun.*, **2016**, 7, 12933. (f) Y. Wang, Y. Du, X. Huang, X. Wu, Y. Zhang, S. Yang, Y. R. Chi, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 632. (g) Y. Wang, X. Wu, Y. R. Chi, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 11952.

[6] V. Regnier, E. A. Romero, F. Molton, R. Jazzar, G. Bertrand, D. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 1109.

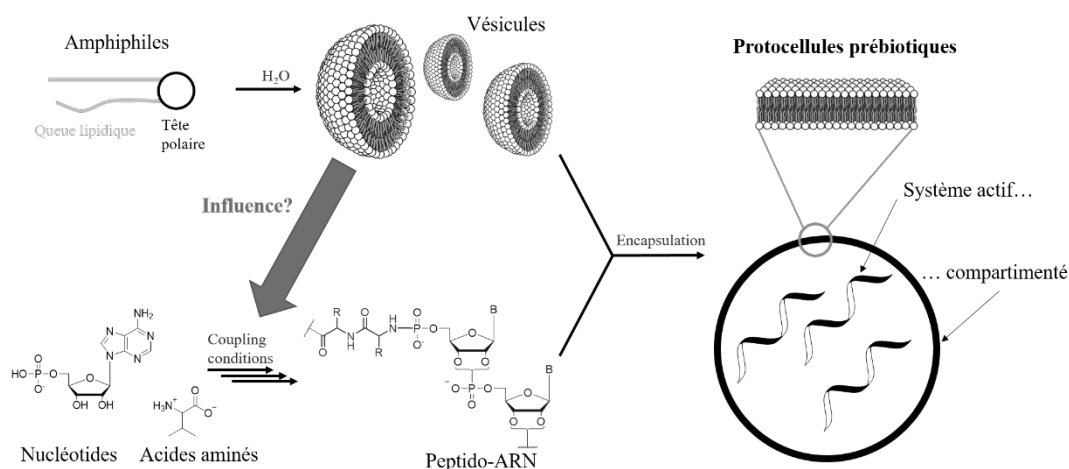
## Molecular Life : le rôle des membranes lipidiques dans la formation de conjugués peptide-oligonucléotide

Fayolle, D. ; Fiore, M. et Strazewski, P.

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires UMR 5246  
Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France  
dimitri.fayolle@univ-lyon1.fr

Dans un scénario assez largement accepté, les premiers systèmes cellulaires ont pu naître de l'accumulation de petits oligomères actifs à l'intérieur de vésicules, dans un processus appelé encapsulation.<sup>[1]</sup> Toutefois les membranes sont très peu perméables aux oligonucléotides, très polaires. La formation d'un phosphoramidate entre l'amine terminale d'un peptide et le 5'-phosphate d'un oligoribonucléotide produit des co-oligomères nommés peptido-ARN,<sup>[2]</sup> potentiellement amphiphiles et membranophiles si des peptides lipophiles sont employés. Cette conjugaison, réversible en milieu acide, laisse entrevoir une solution au problème de l'encapsulation des acides nucléiques. Des petits peptido-nucléotides et des peptido-ARN ont été synthétisés par couplage en solution et leur membranophilie a été étudiée par mesure de diffusion en RMN et par des observations microscopiques sur des oligomères fluorescents avec des résultats encourageants.

D'autre part, le possible rôle des membranes dans la promotion de réactions difficiles ou lentes en milieu aqueux est souvent avancé, mais les démonstrations sont limitées à des cas particuliers ou peu approfondies. Nous avons étudié la formation de mélanges de peptido-ARN par couplage aléatoire d'acides aminés et de nucléotides, ainsi que la cinétique de la formation des phosphoramidates, en présence de vésicules constituées de lipides potentiellement prébiotiques.<sup>[3]</sup> Nos résultats suggèrent que la formation prébiotique d'oligomères est entièrement compatible avec la présence d'agrégats de lipides, même concentrés, mais que seules les réactions entre deux partenaires suffisamment membranophiles peuvent tirer profit d'un environnement interfacé.



[1] P. Walde, *Orig. Life Evol. Biospheres* **2006**, 36, 109–150.

[2] M. Jauker, H. Griesser, C. Richert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14564–14569.

[3] D. Fayolle, E. Altamura, A. D'Onofrio, W. Madanamothoo, B. Fenet, F. Mavelli, R. Buchet, P. Stano, M. Fiore, P. Strazewski, *Sci. Rep.* **2017**, 7, 18106.



18<sup>èmes</sup> REncontres en Chimie Organique Biologique

---

**POSTERS**  
**(PO)**

---

Aussois, 15-19 mars

- PO1 « *Développement de cyanines ciblant des transporteurs de faible affinité / haute capacité comme approche thérapeutique pour la dépression* » p. 62  
Alejandro Orrico-Sanchez A., Chausset-Boissarie L., Alves de Sousa R., Coutens B., Rezai Amin S., Vialou V., Louis F., Hessani A., Dansette P. M., Zornoza T., Gruszczynski C., Giros B., Guiard B., Acher F. Pietrancosta, N., Gautron S.
- PO2 « *Synthesis of novel juglon and naphtazarin based derivatives and biological evaluations of their antibiotic-resistance disruptive properties* » p. 63  
Duvauchelle V., Bénimélis D., Meffre P., Benfodda Z.
- PO3 « *Synthèse in cellulo d'agents antitumoraux par cyclisation bioorthogonale* » p.64  
Maslah H., Skarbek C., Labruere R.
- PO4 « *Custom synthesis of HS fragments to study HS/HSBP interactome: still a long way to go?* » p. 65  
Le Narvor C., Hénault J., Alix A., Bonnaffé D.
- PO5 « *Aminoglycosides amphiphiles antibiotiques à large spectre* » p. 66  
Dezanet, C., Kempf, J., Briée, F., Swain, J., Mingeot-Leclercq, M-P., Décout, J-L.
- PO6 « *Synthesis of original fluorescent nucleobases for DNA analysis* » p. 67  
Beghennou A., Thorimbert S., Corcé V., Botuha C.
- PO7 « *Ultrasound-sensitive perfluorocarbon droplets: Promising tools for theranostic applications*» p. 68  
Contino-Pépin C., Desgranges S., Bérard C., Correard F., Estève M.A., Hyacinthe J., Lorton O., Salomir R., Larrat B., Al-Rifai N., Urbach W., Taulier N.
- PO8 « *Outils moléculaires pour l'étude d'une nucléobase glycosylé cruciale chez des parasites pathogènes* » p. 69  
Monfret, O., Guianvarc'h, D., Doisneau, G.
- PO9 « *Red-Emitting Fluorogenic HaloTag Ligands for Live-Cell Imaging* » p. 70  
Bachollet, S., Mallet, J.-M., Dumat, B.
- PO10 « *Méthode simple et rapide pour la détection in situ d'ARNm dans les cellules fixées à l'aide de nanoparticules polymériques ultrabrillantes*» p. 71  
Egloff, S., Melnychuk, N., Reisch A., Klymchenko, A. S.
- PO11 « *Multifunctional gold nanoparticles for cancer imaging and therapy* » p. 72  
Brudo A., Mansuy C., Mallet J-M.
- PO12 « *Chemoselective nucleoside bioconjugations via the Sulfo-Click reaction* » p. 73  
Clavé G., Dursun E., Vasseur, J-J., Smietana M.
- PO13 « *Uncharged Reactivators of OP-inhibited Cholinesterases* » p. 74  
Dubois-Geoffroy P., Probst N., Julien Gasnot J., Braïki A., Warnault P., Baati R., Brazzolotto X., Gastellier A-J., Courageux C., Jegoux J., Dias J., Calas G., Nachon F., Weik M., Dehouck M-P., Zorbaz T., Maraković N., Kovarik Z., Jean L., Renard P-Y.



- PO14 « *Towards low abundance Protein Identification: Highly sensitive and specific peptide conjugate for MALDI mass spectrometry analysis* » p. 75  
Sejalon-Cipolla M., Bruyat P., Bregant S., Malgorn C., Devel L., Sabra G., Cantel S.
- PO15 « *Azovinyltriphénylamines, marqueurs fluorogéniques biphotoniques* » p. 76  
Naud-Martin, D. ; Auvray, M. ; Mahuteau-Betzer, F.
- PO16 « *The ancestral N-terminal domain of big defensins drives bacteria-triggered assembly into antimicrobial nanonets* » p. 77  
Delmas, A.F., Loth, K., Rosa R.D., Vergnes A., , Meudal H., Bareto C., Voisin, S., Bressan A., , Cazevielle C., Bulet P., Bachère E., Touqui, L., Aucagne V., Destoumieux-Garzón D.
- PO17 « *Double marquage isotopique de ligands d'ADN G-quadruplexe pour optimiser leur détection par imagerie nanoSIMS* » p. 78  
Sevaille L., Teulade-Fichou. M-P.
- PO18 « *Ligands de G-quadruplexes : dérivés de PhenDC3 et chimie click* » p. 79  
Laigre E., Guetta C., Verga D., Teulade-Fichou M.-P.
- PO19 « *Outils moléculaires pour isoler la DLODP : une enzyme à l'origine des troubles congénitaux de la glycosylation de type I (CDG-I)* » p. 80  
Busca P., Bosco M., Gravier-Pelletier C., Paik S.J., Chantret, I. Moore, S.
- PO20 « *Les triphénylamines : des sondes pour les structures secondaires inhabituelles d'acide nucléique ?* » p. 81  
Beauvineau C., Naud-Martin D., Mahuteau-Betzer F., Teulade-Fichou M-P.
- PO21 « *Electrochemically Promoted Tyrosine-Click-Chemistry for Protein Labeling* » p. 82  
Depienne S., Alvarez-Dorta D., Thobie-Gautier C., Croyal M., Bouzelha M., Boujtita M., Guoin S. G.
- PO22 « *Bicyclic aza-2,5-diketopiperazine enamide derivatives as activated olefin partners in Povarov reaction: access to potentially bioactive new poly-heterocyclic scaffolds* » p. 83  
Maujean T., Gulea M., Girard N., Bonnet, D.
- PO23 « *Synthèse d'un groupement protecteur photolabile sensible à l'excitation bi- photonique pour la libération d'un neurotransmetteur* » p. 84  
Morville C., Rossi T., Gagneux T., Isope P., Bolze F., Specht A.
- PO24 « *Marquage covalent sélectif du récepteur purinergique P2X7 en conditions natives pour microscopie super-résolutive* » p. 85  
Arnould B., Specht A., Grutter T.
- PO25 « *Enamides, Ketanimines and Catalysis : An Access to Molecular Diversity* » p. 86  
 Torun D., Nicolas C., Gillaizeau I.

- PO26 « *Non-Peptidic Nile Red-based Fluorogenic Probes for Live-Cell GPCRs Imaging* » p. 87  
Hanser F., Marsol C., Valencia C., Villa, P., Klymchenko A. S., Karpenko I. A., Bonnet D.
- PO27 « Design and studies of charge transport through G-quadruplex » p. 88  
Jonny C., Éric D., Benjamin E.
- PO28 « *ABX464 : nouveau candidat médicament aux propriétés antivirales et anti-inflammatoires* » p. 89  
Fornarelli P., Najman R., Mahuteau-Betzer F., Campos N., Garcel A., Vautrin A., Lapasset L., Chebli K., Scherrer D., Ehrlich H. J., Tazi J.
- PO29 « Galactocluster-siderophore conjugates targeting *Pseudomonas aeruginosa* LecA lectin » p. 90  
Mimouna Madaoui M., Vidal O., Meyer A., Vasseur J-J., Marra A., Morvan F.
- PO30 « Conception, synthèse et caractérisation de petites molécules perturbatrices de l'agrégation de la protéine Tau » p. 91  
Giovannini J., Jouanne M., Sopkova-de Oliveira Santos J., Catto M., Voisin-Chiret, A.S.
- PO31 « *Rational drug design of non-peptidic Tau aggregation inhibitors* » p. 92  
Jouanne M., Giovannini J., Jourdan J.-P., Kieffer C., Sopková-De Oliveira Santos J., Catto M., Voisin-Chiret A. S.
- PO32 « *Développement de sondes fluorogènes pour l'évaluation de la délivrance in cellulo de cargos par des Nanoémulsions* » p. 93  
Bou S., Wang X., Anton N., Klymchenko A.S., Collot M.
- PO33 « CHEMICALLY MODIFIED ADENO-ASSOCIATED VIRUS FOR SELECTIVE GENE DELIVERY » p. 94  
Lalys P.A., Leray A., Julienne K., Bouzelha M., Penaud-Budloo M., Ayuso E., Deniaud D., Mével M.
- PO34 « *ACSL4 inhibition: a novel anti-ferroptotic strategy for treatment of neurodegenerative diseases?* » p. 95  
Ravez S., Marteau R., Mazhari Dorooee D., Melnyk P., Frédéric R., El Bakali J.
- PO35 « Stapled Peptides as inhibitors of the SUMO Pathway for the treatment of Acute Myeloid Leukemia » p. 96  
Dréan B., Recasens C., Moreau J., Scholtes T., Borissova D., Pérez J., Lois M., Bossis G., Legrand B., Amblard M.
- PO36 « Design, synthesis and evaluation of photoswitchable derivatives of azoresveratrol as new tools in optopharmacology towards neurodegenerative diseases. » p. 97  
Patient G., Agouridas L., Berthet J., Melnyk P., Delbaere S.
- PO37 « *Indazoles: From medicinal chemistry to fluorescent probes* » p. 98  
Margot Boujut M., Chevalier A., Gallavardin T., Franck X.

- PO38 « *Multi-action compounds for the treatment of Alzheimer's disease : a ligand-based approach* » p. 99  
Gay M., Evrard C., Descamps , Tautou M., Carato P., Renault N., Coevoet M., Eddarkaoui S., Larchanché P.E., Vingtdeux V., El Bakali J., Sergeant N., Melnyk P.
- PO39 « *Design and Synthesis of MSBD-based PAL probes : Toward the elucidation of the mode of action of a new series of anti-Alzheimer agents* » p. 100  
Baud C., Descamps, Aboulouard S., Coevoet M., Larchanché PE., Salzet M., Fournier I., El Bakali J., Sergeant N., Melnyk P.
- PO40 « *Use of calixarenes bearing diazonium groups for the development of robust monolayers with unique tailored properties* » p. 101  
Troian-Gautier L. , Mattiuzzi A., Reinaud O., Lagrost C., Jabin I.
- PO41 « *Rational design of bisubstrate-type analogs as inhibitors of DNA methyltransferases in cancer cells and malaria* » p. 102  
Halby L., Nardella F., Menon Y., Masson V., Hammam E., Erdmann D., Cadet-Daniel V., Peronet R., Mecheri S., Scherf A., Arimondo P.B.
- PO42 « *Catalyse tandem pour la protection sélective du tréhalose : Vers la synthèse d'outils moléculaires pour l'étude des Corynebacteriales* » p. 103  
Bourdreux Y.
- PO43 « *Development of New Potent Antimicrobial Drugs from an Old Neglected Polyamine Scaffold* » p. 104  
Brunel J-M., Blanchet M.
- PO44 « *De la biodiversité à la synthèse d'inhibiteurs multiples des protéines anti-apoptotiques* » p. 105  
Desrat S., Gapil Tiamas S., Awang K., Abou Samra A., Remeur C., Gény C., Apel C., Dumontet V., Litaudon M., Roussi F.
- PO45 « *Uncharged Reactivators of OP-inhibited Cholinesterases* » p. 106  
Dubois-Geoffroy P., Probst N., Julien Gasnot J., Braïki A., Warnault P., Baati R., Brazzolotto X., Gastellier A-J., Courageux C., Jegoux J., Dias J., Calas G., Nachon F., Weik M., Dehouck M-P., Zorbaz T., Maraković N., Kovarik Z., Jean L., Renard P-Y.
- PO46 « *Fragment-based library generation for the development of non-peptidic XIAP-BIR2 inhibitors* » p. 107  
Guedeney N., Antraygues K., Jouanne M., Sopková de Oliveira Santos J., Voisin-Chiret A.-S., Kieffer, C.
- PO47 « *Première synthèse d'une sonde bioorthogonale à base d'acides mycoliques pour l'étude de la paroi des mycobatéries* » p. 108  
Lesur E., Guianvarc'h D., Bourdreux Y.
- PO48 « *Antidepressant efficacy of a selective organic cation transporter ligand designed to penetrate the brain* » p. 109  
Orrico-Sanchez A, Chausset-Boissarie L, Alves de Sousa R, Coutens B, Rezai Amin S, Vialou V., Louis F., Hessani A., Dansette P.M., Giros B., Guiard B.P., Acher F., Pietrancosta N., Gautron S.
- PO49 « *Exploring Copper(I) Transmembrane Transport :From Receptors to Transporters* » p. 110  
Renier N., Reinaud O., Jabin I., Valkenier H.

PO50	« <i>Mise en lumière des voies métaboliques du Neu5Ac par la stratégie du rapporteur chimique</i> » <u>Rigolot V.</u> , Lion C., Kasprowicz A., Vicogne D., Spriet C., Biot C.	p. 111
PO51	« <i>Synthèse d'un nouvel analogue clickable du 5-OP-RU pour l'étude des cellules MAITs</i> » <u>Yvorra T.</u> , Schmidt F., Lantz O.	p. 112
PO52	« <i>Carbohydate-multivalent lectin interactions studied by BLI</i> » Laigre E., Picault L., Gillon E., Tiertant C., Todaro B., Goyard D., Imberty A., Renaudet O., <u>Dejeu J.</u>	p. 113
PO53	« <i>Evidence for a rotation in the reaction catalyzed by LytB, a target for the development of new antibacterial agents</i> » <u>Chaignon P.</u> , Petit B.E., Vincent B., Allouche L., <u>Seemann, M.</u>	p. 114
PO54	« <i>Development of chemiluminescent probes for enzymatic detection</i> » <u>Vertueux S.</u> , Solmont K., Haefele A. Renard P-Y.	p. 115
PO55	« <i>Développement d'outils moléculaires spécifiques des G-quadruplexes pour l'imagerie par immunofluorescence</i> » <u>Masson T.</u> , Guetta C., Teulade-Fichou M.P., Verga D.	p. 116
PO56	« <i>Ciblage spécifique de glycosaminoglycanes pour l'internalisation sélective de peptides vecteurs</i> » He B., Cardon S., Ravault D., Marquant R., Illien F., Burlina F., Sachon E., Walrant A., <u>Sagan S</u>	p. 117
PO57	« <i>Synthesis of potential HDAC selective inhibitors</i> » <u>Ozdarska K.</u> , Bourguet E., Wroczyński P., Wu K.C., Reid R., Fairlie D.P.	p. 118
PO58	« <i>Biopolymers (cuttlebone/chitosan)-heated clay composites: Microstructural Characterization and Propriety</i> » <u>Mourak A.</u> , Hajjaji M., Alagui A.	p. 119
PO59	« <i>Synthèse et étude d'aminoglycosides pour le développement de nouveaux antibiotiques</i> » <u>Loidon H.</u> , Weibel J-M., Pale P.	p. 120
PO60	« <i>Diarylmethyl ethers and Pd salts as a perfect combination for the protection and deprotection of alcohols</i> »	p. 121
PO61	« <i>La biosynthèse de l'ubiquinone chez E.coli : synthèse d'analogues de substrats pour l'étude des protéines du complexe Ubi</i> » <u>Lombard M.</u> , Vo C-D-T., Simon P., Fontecave M., Pelosi L., Pierrel F.	p. 122
PO62	« <i>Biochemical study of UbiU and UbiV, two new [4Fe-4S] proteins involved in anaerobic ubiquinone biosynthesis in E. coli</i> » <u>Vo C.-D.-T.</u> , Pelosi L., Faivre B., Touati N., Pierrel F., Lombard M., Fontecave M.	p.123
PO63	« <i>Chemistry's contribution to the investigation of the mechanism of telomeric G-quadruplexes unfolding by Single-Stranded DNA Binding proteins</i> » Chatai, J., Lancrey A., Lejault P., Mouta Cardoso G. , Mailliet P. , Riou J.F. , BugautA., Alberti P., <u>Saintomé C.</u>	p. 124
PO64	« <i>Selective and Strong Binding of Biologically Relevant Primary Ammonium Ions in Protic Solvents by Hexahomotrioxacalix[3]arene</i> <u>Lambert S.</u> , Bartik K., Jabin I.	p.125

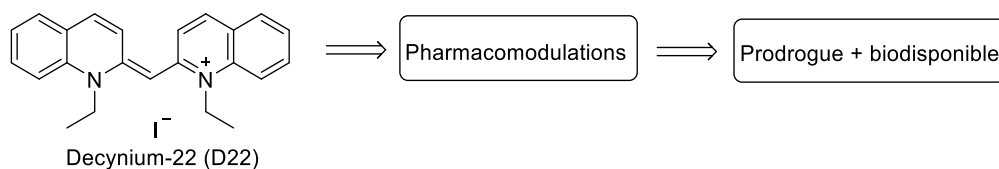
## Développement de cyanines ciblant des transporteurs de faible affinité / haute capacité comme approche thérapeutique pour la dépression

Alejandro Orrico-Sanchez<sup>1</sup>, Laetitia Chausset-Boissarie<sup>2</sup>, Rodolphe Alves de Sousa<sup>2</sup>, Basile Coutens<sup>3</sup>, Sara Rezai Amin<sup>1</sup>, Vincent Vialou<sup>1</sup>, Franck Louis<sup>1</sup>, Assia Hessani<sup>2</sup>, Patrick M. Dansette<sup>2</sup>, Teodoro Zornoza<sup>4</sup>, Carole Gruszczynski<sup>1</sup>, Bruno Giros<sup>1,5</sup>, Bruno P. Guiard<sup>3</sup>, Francine Acher<sup>2</sup>, Nicolas Pietrancosta<sup>2,6</sup>, Sophie Gautron<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Neuroscience Paris Seine, 75005 Paris; <sup>2</sup> Université Paris Descartes, CNRS, UMR8601, 75006 Paris; <sup>3</sup> Université Paul Sabatier, CNRS, Research Center on Animal Cognition, 31062 Toulouse; <sup>4</sup> Dep.PPTP, University of Valencia, Valencia 46010, Spain; <sup>5</sup> Dep. of Psychiatry, DMH Research Center, McGill University, Montreal, Canada ; <sup>6</sup> Sorbonne Université, École normale supérieure, PSL University, 75005 Paris  
Rodolphe.Alves-de-sousa@parisdescartes.fr



Les troubles de l'humeur sont des maladies fréquentes et invalidantes qui affectent jusqu'à 16% de la population mondiale. Pour lutter contre ces syndromes de type dépressif, les antidépresseurs traditionnels augmentent la concentration extracellulaire de certains neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline...) en inhibant sélectivement leur recapture depuis la fente synaptique. Malheureusement, ils présentent une mauvaise efficacité chez un nombre important de patients et un trop long délai d'action. Des transporteurs de faible affinité / haute capacité ont été récemment identifiés comme des éléments post-synaptiques important et des cibles originales pour le traitement des troubles anxieux et dépressifs [1,2]. Il est admis que ces transporteurs polyspécifiques tolèrent une grande variété de ligands et pour prendre en compte cette problématique, nous avons choisi de travailler sur des analogues du decynium-22 (D22) [3], actuellement l'un des ligands les plus puissants mais qui possède des limitations en termes de spécificité et de biodistribution.



Nous présenterons la synthèse et l'évaluation des propriétés antidépressives des analogues isocyanine et pseudoisocyanine. Tous les analogues ont été synthétisés par des réactions de couplage activées par des bases entre des iodures de N-alkylated-2(ou 4)-méthylquinolinium et des iodures de N-alkylated-2(ou 4)-chloroquinolinium électrophiles. Les études d'évaluation ont porté sur : 1) évaluation de l'affinité aux récepteurs  $\alpha$ -adrénergique in vitro, 2) mesure de l'activité antidépressive dans un modèle murin et 3) mesure des effets sur la locomotion chez la souris. Les résultats ont montré que certains analogues ont des affinités plus faibles aux récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques par rapport aux cyanines de référence et qu'ils possèdent une activité antidépressive [4].

[1] Eur J Pharmacol. 2010 May 25; 634(1-3):1-9. Amphoux A, Millan MJ, Cordi A, Bönisch H, Vialou V, Mannoury la Cour C, Dupuis DS, Giros B, Gautron S; [2] Pharmacol Ther. 2015 Feb; 146:94-103. Couroussé T, Gautron S; [3] Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2012 Oct; 385(10):1017-23. Haenisch B, Drescher E, Thieme L, Xin H, Giros B, Gautron S, Bönisch H; [4] Mol Psychiatry (2019) doi:10.1038/s41380-019-0548-4, Orrico-Sanchez A, Chausset-Boissarie L, Alves de Sousa R, Coutens B, Rezai Amin S, Vialou V, Louis F, Hessani A, Dansette P, Zornoza T, Gruszczynski C, Giros B, Guiard B, Acher F., Pietrancosta N & Gautron S.

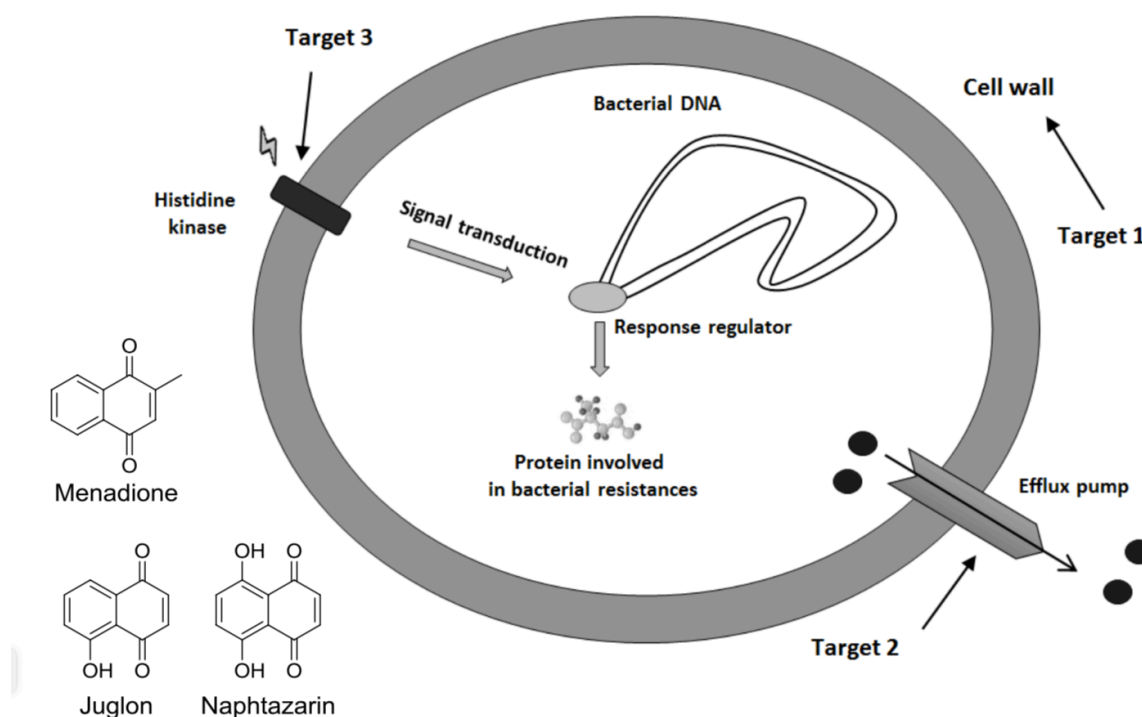
## Synthesis of novel juglon and naphthazarin based derivatives and biological evaluations of their antibiotic-resistance disruptive properties.

Valentin Duvauchelle,<sup>1</sup> David Béniméris,<sup>1</sup> Patrick Meffre<sup>1</sup> and Zohra Benfodda.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Nîmes, EA7352 CHROME, Rue du Dr G. Salan, 30021 Nîmes cedex 1, France

[valentin.duvauchelle@unimes.fr](mailto:valentin.duvauchelle@unimes.fr)

The emergence of multidrug resistant (MDR) bacteria requires interest in the medical field and thereby an urgent need to develop efficient and specific methods in targeting unique bacterial cellular processes.<sup>1,2</sup> Two-component signal transduction systems (TCS) are widely used in bacteria to allow adaptation, osmosis and resistance appearance by translating an external signal into a cellular response. The other system connected to bacterial resistance is the efflux pump system. This latter is also involved in bacterial resistance and is known to be responsible for resistance to some antibiotics families (fluoroquinolone and tetracycline).<sup>3</sup> Menadione (Vitamin K3) showed interesting properties as membrane integrity, TCS and efflux pump disruptor.<sup>4,5</sup> Novel series of derivatives have been designed and synthesized based of 1,4-naphthoquinone scaffold from two natural compounds, juglon and naphthazarin. As the three disrupting properties of menadione are linked, the determination of the target is crucial. Biological evaluations would define the target and the potential adjuvant properties. Furthermore, in order to improve solubility in biological medium, condensation reactions from brominated compounds and acylation or carbamoylation reactions are considered.



[1]Kumarasamy, K. *et al.*, *Lancet Infect. Dis.* **2010**, 10 (9), 597.

[2]Kraker, M. E. A. *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, 55 (4), 1598.

[3]Alibert *et al.*, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, **2017**, 13, 301-309 [4]Tintino *et al.*, *Med. Chem. Res.*, **2018**, 27, 261-267

[5]Andrade *et al.*, *Saudi Journal of Biological Science*, **2017**, 24, 59-64



## Synthèse *in cellulo* d'agents antitumoraux par cyclisation bioorthogonale

MASLAH, H ; SKARBEK, C. et LABRUERE, R.

Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO), CNRS, Univ Paris Sud,  
Université Paris-Saclay, 15 rue Georges Clemenceau, 91405 Orsay Cedex

hichem.maslah@u-psud.fr

Les différentes thérapies utilisées contre le cancer présentent souvent une toxicité envers les cellules saines proche de celle observée sur les cellules cancéreuses. Ainsi, des prodrogues antitumorales sont utilisées car leur activité est temporairement masquée et ces molécules fournissent un médicament après une réaction enzymatique ou chimique réalisée par la cellule cancéreuse. Ces assemblages « groupement temporaire/médicament masqué » sont donc spécifiquement dissociés au site tumoral, néanmoins, un inconvénient majeur dans la stratégie de promédicament est souvent l'incapacité de la partie temporaire à réduire significativement l'activité pharmacologique du médicament original. Nous souhaitons ainsi développer une nouvelle stratégie dans la conception de prodrogues: (i) le groupement temporaire organique est remplacé par des fonctions réactives masquées ; (ii) le promédicament proposé n'est plus un médicament lié à un fragment encombrant mais un précurseur synthétique du médicament qui nécessitera une étape de cyclisation *in cellulo* pour produire le médicament final.

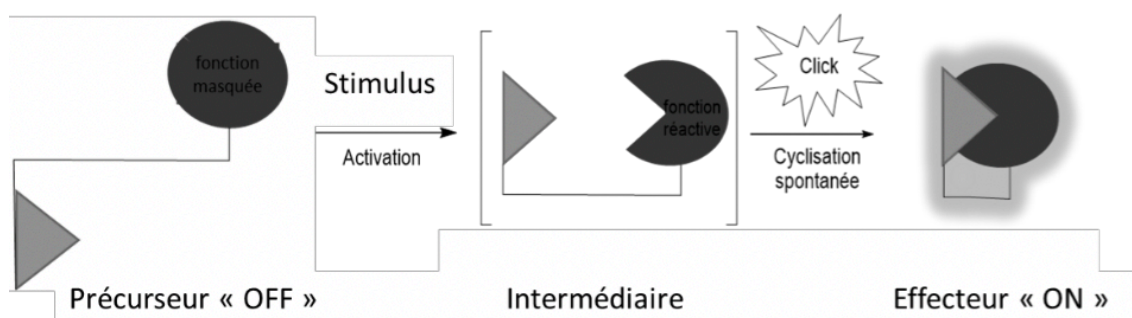


Schéma : Mécanisme d'activation de la prodrogue en présence de ROS

Dans ce contexte, nous allons préparer un précurseur de phénanthridine à cycle ouvert qui serait activé par les ROS surexprimé par les cellules tumorales ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NO}_3^-$ ). L'étape finale de formation de phénanthridine serait alors possible en conditions physiologiques et *in cellulo* via une cyclisation intramoléculaire spontanée due à une entropie favorable.

[1] J. Rautio et al., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2018**, *17*, 559-587.

[2] N.K. Devaraj, *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 952-959.

[3] C. Skarbek et al., *Bioorg. Chem.*, **2019**, *91*, 103158.

## Custom synthesis of HS fragments to study HS/HSBP interactome: still a long way to go?

Christine Le Narvor, Jérôme Hénault, Aurélien Alix and David Bonnaffé

Groupe Glycosaminoglycanes et Diversité Moléculaire, Equipe Méthodologie, Synthèse et Molécules Thérapeutiques, ICMMO, UMR 8182 (CNRS-UPS), LabEx LERMIT, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay Cedex, France.

e-mail: [christine.le-narvor@u-psud.fr](mailto:christine.le-narvor@u-psud.fr)

Heparan sulfate (HS) is a family of highly complex and structurally diverse linear and sulfated polysaccharides expressed by virtually all mammalian cell types.<sup>[1]</sup> The interaction between proteins and HS is critical for many biological processes<sup>[2,3]</sup> and more than 435 proteins (Heparan Sulfate Binding Proteins, HSBP) have been shown to interact with HS in the low  $\mu$ M to nM range.<sup>[4]</sup> Most interestingly, many of them have been validated as therapeutic targets in different types of human pathologies (thrombosis, viral infection, inflammatory and cancer diseases...). Access to pure and well defined heparan sulfate fragments is essential to study HS/HSBP interactome and its biological and physiological implications. Common belief states that homogeneous fragments longer than tetramers are challenging to obtain due to: i. the huge molecular diversity found in the HS family; ii. difficulties of isolation from natural sources; iii. numerous bottlenecks encountered in chemical synthesis.

Over past years, we developed new methodologies and identified their critical parameters to rationalize, simplify and secure HS fragment synthesis. We will present here some key points allowing thinking that custom synthesis of HS fragments in a predictable time-frame is at hand and describe some of the biological results obtained using synthetic fragments.

### References:

- [1] Bishop J-R., Schuksz M., Esko J-D. *Nature* **2007**, *446*, 1030-1037.
- [2] Monneau Y., Arenzana-Seisdedos F., Lortat-Jacob H. *J. Leukoc. Biol.* **2016**, *99*, 935-953.
- [3] Kraushaar D-C., Dalton S., Wang L. *Biol. Chem.* **2013**, *394*, 741-751.
- [4] Ori A., Wilkinson M-C., Fernig D-G. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 19892-19904.

### Acknowledgments:

Our laboratory is a member of the Laboratory of Excellence LERMIT supported by a grant from ANR (ANR-10-LABX-33) under the program "Investissements d'Avenir" ANR-11-IDEX-0003-01.

## Aminoglycosides amphiphiles antibiotiques à large spectre

Dezanet, C.<sup>1</sup>; Kempf, J.<sup>1</sup>; Briée, F.<sup>1</sup>; Swain, J.<sup>2</sup>, Mingeot-Leclercq, M.-P.<sup>2</sup>; et Décout, J.-L.<sup>1</sup>

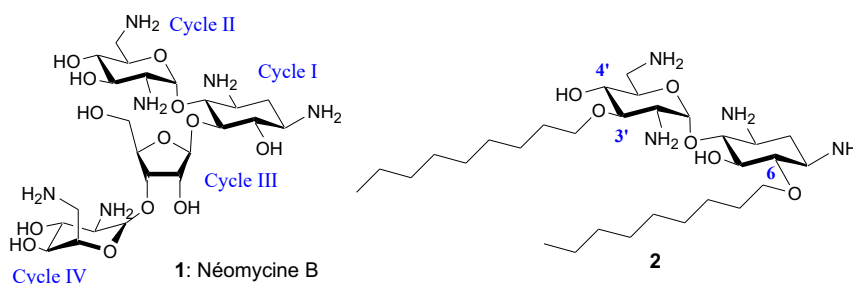
<sup>1</sup>Département de Pharmacochimie Moléculaire, rue de la chimie, 38400 Grenoble

<sup>2</sup>Université Catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute, Avenue Mounier, 1200 Bruxelles

Clement.dezanet@gmail.com

De nouveaux antibiotiques à spectre large (bactéries Gram-positif et Gram-négatif) ont été mis en évidence par alkylation sélective de la néomycine obtenue par méthanolyse de la néomycine B **1** (Fig 1).<sup>1,2</sup> L'utilisation intensive de la néomycine, qui est un antibiotique naturel inhibant la synthèse protéique par interaction avec l'ARN ribosomal, a conduit à l'apparition de nombreuses souches bactériennes résistantes. Les aminoglycosides amphiphiles (AAG) antibactériens préparés, tel le composé **2** (Fig 1), constituent une nouvelle classe de d'antibiotiques agissant sur plusieurs cibles dans les membranes bactériennes, en particulier sur la cardiolipine impliquée dans la division cellulaire.<sup>1-7</sup>

Fig 1: Structure de la néomycine **1** et d'un AAG antibactérien **2**.



De nouveaux dérivés ont été synthétisés pour affiner les relations structure-activité (RSA) et structure-cytotoxicité eucaryote et pour obtenir des sondes d'études mécanistiques fluorescentes.<sup>5</sup> Les AAGs ont aussi montré une activité conservée et forte contre les bactéries résistantes à différentes classes de médicaments antibiotiques ainsi qu'une émergence de résistance très limitée.<sup>1-7</sup> Par exemple, l'exposition de *P. aeruginosa* pendant un mois à la moitié de la concentration minimale inhibitrice (CMI) du dérivé **2** (l'un des plus actifs), met en évidence la grande difficulté de l'émergence d'une résistance en comparaison à une fluoroquinolone utilisée comme médicament, la ciprofloxacine.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> L. Zimmermann, I. Das, J. Désiré, G. Sautrey, V. Barros R. S., M. El Khoury, M.-P. Mingeot-Leclercq, J.-L. Décout *J. Med. Chem.* 59 (2016) 9350.

<sup>2</sup> M.-P. Mingeot-Leclercq, J.-L. Décout *MedChemComm* 7 (2016) 586.

<sup>3</sup> G. Sautrey, M. El Khoury, A. Giro dos Santos, L. Zimmermann, M. Deleu, L. Lins, J.-L. Décout, M.-P. Mingeot-Leclercq *J. Biol. Chem.* 291 (2016) 13864.

<sup>4</sup> M. El Khoury, J. Swain, G. Sautrey, L. Zimmermann, P. Van Der Smissen, J.-L. Décout, M.-P. Mingeot-Leclercq. *Sci. Rep. Nature* 7 (2017) 10697.

<sup>5</sup> L. Zimmermann, J. Kempf, F. Briée, J. Swain, M. Mingeot-Leclercq, J.-L. Décout *Eur. J. Med. Chem.* 157 (2018) 1512.

<sup>6</sup> J. Swain, M. El Khoury, J. Kempf, F. Briée, P. Van Der Smissen, J.-L. Décout, M.-P. Mingeot-Leclercq *PLoS ONE* 13 (2018) e0201752.

<sup>7</sup> J. Swain, M. El Khoury, A. Flament, C. Dezanet, F. Briée, P. Van Der Smissen, J.-L. Décout, M.-P. Mingeot-Leclercq *BBA Biomembranes* 1861 (2019) 182998.

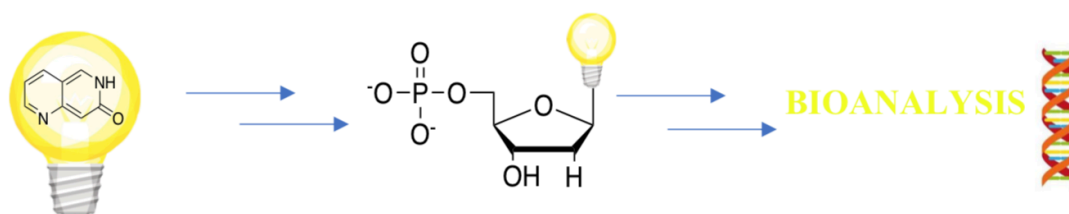
## Synthesis of original fluorescent nucleobases for DNA analysis

Anissa Beghennou,<sup>1</sup>; Serge Thorimbert,<sup>1</sup> Vincent Corcé,<sup>1</sup> Candice Botuha,<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut Parisien de Chimie Moléculaire, Sorbonne Université, Paris, France  
anissa.beghennou@sorbonne-universite.fr

The development of new and original scaffolds is a perpetual quest in medicinal chemistry. Originality of the chemical structure is essential for patentability reasons in a very competitive economical context and for the expansion of chemical diversity. We are focused on the synthesis of novel heterocycles and on their development as new and original chemical series with potential medicinal interest. [1] [2]

We also know that fluorescence is, nowadays, one of the most powerful analytical tools in chemical biology. Fluorescent probes are widely used to target different kinds of small molecules or biomolecules in cells providing useful information about their location, structural modifications, activations and also the visualization of biological processes. However, their applications for the analysis of nucleic acids are still limited. Intensive researches have been dedicated to find sensitive and selective probes able to interact with DNA without disturbing its groove. In this purpose, fluorescent nucleic acid base analogs (artificial nucleobases) have been engineered, but most of them are not applicable for now [3] [4]. Our challenge is to make fluorescent nucleobases sensitive enough with efficient optical properties without perturbing DNA. In order to reach this objective, we synthesized and developed naphthyridones as original fluorescent nucleobase analogs. We will present the synthesis and the functionalization of these new fluorescent heterocycles as well as their optical properties at different pH. Then we will present our first results concerning the preparation of the nucleobase-ribose pair systems and their interaction with DNA.



- [1] W. R. Pitt, D. M. Parry, B. G. Perry, C. R. Groom, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2952-2963 [2] K. Passador, S. Thorimbert, C. Botuha, *Synthesis*. **2019**, 51, 384-98  
[3] W. Xu, K. M. Chan, E. T. Kool, *Nat. Chem.* **2017**, 9, 1043-1045  
[4] Sinkeldam, R. W., Greco, N. J. & Tor, Y. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2579-2619

## **Ultrasound-sensitive perfluorocarbon droplets: *Promising tools for theranostic applications***

C. Contino-Pépin<sup>1</sup>, S. Desgranges<sup>1</sup>, C. Bérard<sup>2</sup>, F. Correard<sup>2</sup>, M.A. Estève<sup>2</sup>, J.N. Hyacinthe<sup>3</sup>,  
 O. Lorton<sup>3</sup>, R. Salomir<sup>3</sup>, B. Larrat<sup>4</sup>, N. Al-Rifai<sup>5</sup>, W. Urbach<sup>5</sup>, N. Taulier<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Team CBSA, IBMM-UMR 5247, Avignon Université, Avignon, France.

<sup>2</sup> Aix Marseille Université, INSERM, CRO2 UMR S 911, 13385 Marseille, France. <sup>3</sup> Image guided interventions laboratory, University of Geneva, Switzerland.

<sup>4</sup> Neurospin, CEA, Université Paris Saclay, Gif-sur-Yvette, France.

<sup>5</sup> LIB, UPMC Paris –CNRS UMR 7371–INSERM U1146, Paris, France

christine.pepin@univ-avignon.fr

Besides their well-known and wide use in diagnostics, the therapeutic use of ultrasounds has recently emerged.<sup>1</sup> In this field, perfluorocarbon (PFC) emulsion nanoparticles are increasingly investigated as ultrasound (US) contrast agents and ultrasonically enhanced drug delivery vehicles.<sup>2</sup> Within this framework, our team has been working for several years on the production of stable perfluorocarbon droplets optimized for both early detection of tumor development and controlled therapy. These "theranostic tools" consist of perfluorooctyl bromide (PFOB) droplets stabilized and dispersed in water thanks to a shell resulting from the self-assembling of tailor-made fluorinated surfactants called "F-TAC" and "Dendri-TAC". Due to the fluorophilic property of perfluorocarbons, it is not possible to encapsulate any drug, even hydrophobic, within the droplet core. To do so, we used a mixture of PFOB/biocompatible oil in different ratios to prepare our nanoemulsions (NEs).<sup>3</sup> Playing on several parameters like the surfactant type, surfactant/[PFOB-oil] ratio, emulsification process we produced nanodroplets with an interesting mean diameter ( $D_o < 100$  nm) for medicinal applications. We also succeeded in limiting the nanodroplets growth by a freeze-drying step, affording dry formulations of PFOB (Figure 1) easy to store and ready to use after rehydration with almost no change in droplet size and PFOB composition.<sup>4</sup> Once optimized, a fluorescent dye was encapsulated onto the PFC/oil nanodroplets in order to allow their in vivo monitoring and visualization of tumor accumulation after intravenous injection in mice. This presentation will cover all the NEs optimization, drug or dye encapsulation, US-triggered dye/drug release and biological validation (in vitro and in vivo studies) of these new ultrasound-sensitive theranostic tools.

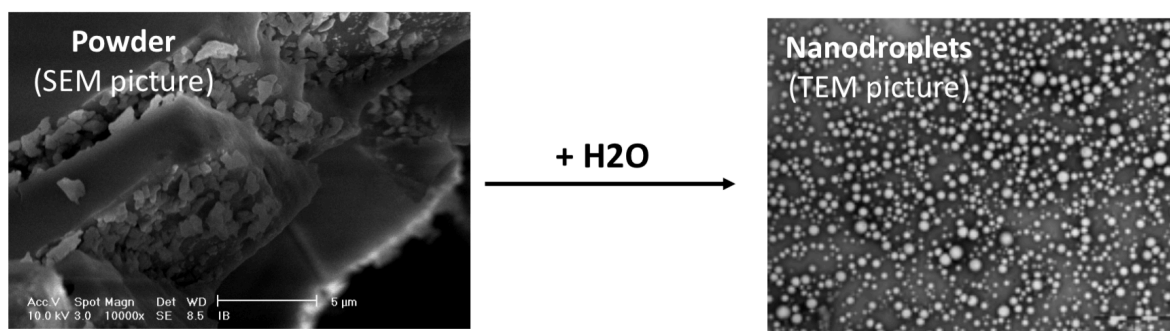


Figure 1. From dry to liquid nanoemulsions of PFOB

[1] J.M. Escoffre, A. Bouakaz, Therapeutic Ultrasound, Advances in Experimental Medicine and Biology, 880, (2016)

[2] Y. Zhou, Journal of Therapeutic Ultrasound, 3:20 (2015)

[3] K. Astafyeva, L. Somaglino, S. Desgranges, R. Berti, C. Patinote, D. Langevin, R. Salomir, A. Polidori, C. Contino-Pépin, W. Urbach, and N. Taulier, J. Mater. Chem. B 3, 2892-2907 (2015)

[4]. WO 2016/185425 A1, « DendriTAC and their use as theranostics »

## Outils moléculaires pour l'étude d'une nucléobase glycosylé cruciale chez des parasites pathogènes

Monfret, O.<sup>1</sup>; Guianvarc'h, D.<sup>1</sup> et Doisneau, G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Synthèse de Molécules et Macromolécules pour le Vivant et l'Environnement, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO), UMR 8182, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, CNRS, F-91405 Orsay, France  
[oceane.monfret@u-psud.fr](mailto:oceane.monfret@u-psud.fr)

Les leishmanioses sont des maladies négligées dues aux parasites *Leishmania*, responsables d'affections graves, voire mortelles, transmis par des insectes phlébotomes, qui affectent les populations les plus pauvres. L'arsenal thérapeutique est limité et l'émergence de résistances aux médicaments complique le traitement. Au cours de leur cycle de vie, ces parasites doivent s'adapter à des changements d'hôte qui nécessitent de reprogrammer l'expression de leurs gènes. Dans ce contexte, le ciblage des mécanismes de régulation épigénétique constitue une voie thérapeutique prometteuse. La base glucosylée  $\beta$ -D-glucosyl-5-hydroxyméthyluracile (glc-5hmU), nommé base J, est une modification épigénétique rare identifiée chez ces organismes (1). Notre projet vise à concevoir de nouveaux outils chimiques permettant de mieux appréhender les fonctions biologiques précises de cette modification épigénétique mal connue. Nous présenterons la conception, la synthèse et l'évaluation de sondes chimiques à base de nucléosides modifiés, destinées à caractériser la voie métabolique impliquée dans la formation de cette nucléobase hypermodifiée cruciale pour la survie de ce parasite. A terme, cette étude permettra d'accéder à de nouvelles pistes pour le traitement de ces maladies négligées.

(1) P. Borst and R. Sabatini, *Annu. Rev. Microbiol.*, 2008, 62, 235–51.



## Red-Emitting Fluorogenic HaloTag Ligands for Live-Cell Imaging

Bachollet, S.<sup>1</sup>; Mallet, J.-M.<sup>1</sup> and Dumat, B.<sup>1</sup>

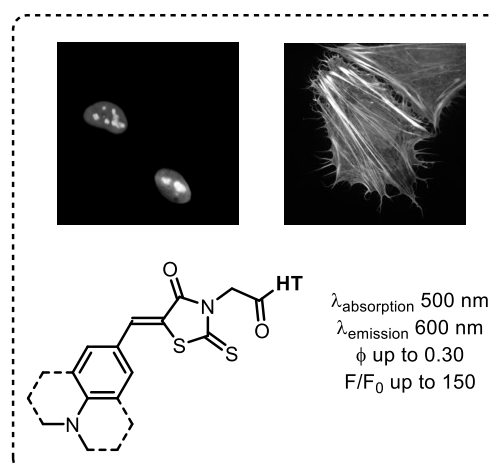
<sup>1</sup>Laboratoire des BioMolécules, UMR 7203, Ecole Normale Supérieure, Paris, France

Imaging techniques allowing to visualize molecular structures and interactions inside biological samples are key in deciphering biological processes. Amongst the various available techniques (electron microscopies, MRI, optical microscopies), fluorescence microscopy is ideally suited, due to its sensitivity, high resolution (although limited by Abbe's law to hundreds of nanometers) and compatibility with living systems.

The development of "smart" probes - i.e. sensitivity and selectivity of the probe towards a process to be detected - requires the presence of a mechanism that will trigger or modulate the fluorescence. This has allowed the development of functional probes reporting dynamic biological activity or structural probes able to selectively stain biological structures (DNA, membrane, proteins...).[<sup>1</sup>]

Recently genetic targeting strategies have emerged using high affinity ligands for self-labeling protein tags (O6-benzylguanine for SNAP-tag or halogenoalkane for HaloTag) that can direct a molecule to a fusion protein thus combining the advantages of genetically encoded fluorescent proteins and small molecular probes.[<sup>2</sup>] Even with an efficient labeling reaction, one has to get rid of the unspecific signal and careful washing protocols are needed with these strategies to remove unbound molecules especially with low kinetics or low affinity tags where higher concentrations of probes are needed. One way to circumvent this issue is to use fluorogenic targeting where the fluorescence of a molecule (the fluorogen) is activated upon binding to the protein.[<sup>3</sup>] The fluorescence activation originates from the inhibition of molecular motions and polarity effect in push-pull molecules that otherwise quench the fluorescence emission in water.

Here, we present a new family of fluorogenic molecules, using HaloTag for their vectorization. They were synthesized in two simple steps, a Knoevenagel condensation followed by coupling of the halogenoalkane tag. Varying the substitution pattern around the amine playing the role of donor, the best results were obtained using a julolidine moiety, with a fluorescent enhancement reaching 150 folds, with absorption maxima around 500 nm and emission peaks around 600 nm. *In vitro* application using HeLa cells transfected with HaloTag successfully tagged specifically the nucleus and the actin of the cells without washing required.



[1] A. Fernández, M. Vendrell, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1182–1196.

[2] G. Yang, F. de Castro Reis, M. Sundukova, S. Pimpinella, A. Asaro, L. Castaldi, L. Batti, D. Bilbao, L. Reymond, K. Johnsson, P. Heppenstall, *Nat. Methods* **2015**, *12*, 137–139.

[3] C. Li, A. G. Tebo, A. Gautier, *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 1473.

## Méthode simple et rapide pour la détection in situ d'ARNm dans les cellules fixées à l'aide de nanoparticules polymériques ultrabrillantes

Sylvie EGLOFF, Nina MELNYCHUK, Andreas REISCH and Andrey S. KLYMCHENKO

Laboratoire de Bioimagerie et Pathologies, UMR 7021 CNRS, Université de Strasbourg,  
Faculté de Pharmacie, 67401, Illkirch, France

[sylvie.egloff@unistra.fr](mailto:sylvie.egloff@unistra.fr) ; [andrey.klymchenko@unistra.fr](mailto:andrey.klymchenko@unistra.fr)

Les nanoparticules polymériques (NPs) encapsulant un grand nombre de fluorophores suscitent un intérêt croissant pour la bioimagerie au cours des dernières années en raison de leur extraordinaire brillance et leur biocompatibilité<sup>1</sup>. Suivant le type de polymère et les conditions de nanoprecipitation, l'équipe a montré qu'il est possible de contrôler la taille de ces nanoparticules (de 10 à 100 nm)<sup>2,3</sup>.

Elle présente cependant des limites pour la visualisation de très faibles concentrations en biomolécules dans les cellules puisqu'elle fait intervenir des fluorochromes qui sont peu brillants. Par conséquent, la technique FISH emploie pour le moment des protocoles complexes et très coûteux basés souvent sur l'amplification moléculaire. Pour pallier ces inconvénients, l'enjeu est donc d'utiliser ces NPs ultrabrillantes pour la détection d'ARNm in situ dans les cellules fixées, afin de développer une technique simple et rapide de méthode FISH. Ces NPs devront être suffisamment petites pour accéder au cytosol des cellules fixées et recouvertes de séquence d'acide nucléique complémentaire à un ARNm cible. Dans ce cas, basé sur le développement récent de méthodologies employant des NPs fonctionnalisées avec des séquences d'ADN<sup>4</sup>, nous avons façonné une série de NPs spécialement conçues pour leurs applications en FISH afin de détecter notamment l'ARNm de l'actine et la survivine (marqueur cancéreux). Ces sondes d'ADN ont été validées pour la détection d'ARNm dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. En principe, les NPs peuvent être recouvertes avec toutes les séquences d'ADN d'intérêt, ouvrant ainsi la possibilité de détecter une multitude d'ARNm cibles en une seule étape après la fixation des cellules.

### Références

- (1) Reisch, A.; Didier, P.; Richert, L.; Oncul, S.; Arntz, Y.; Mély, Y.; Klymchenko, A. S. Collective Fluorescence Switching of Counterion-Assembled Dyes in Polymer Nanoparticles. *Nat Commun* 2014, 5, 4089. <https://doi.org/10.1038/ncomms5089>.
- (2) Reisch, A.; Klymchenko, A. S. Fluorescent Polymer Nanoparticles Based on Dyes: Seeking Brighter Tools for Bioimaging. *Small* 2016, 12 (15), 1968–1992. <https://doi.org/10.1002/smll.201503396>.
- (3) Reisch, A.; Runser, A.; Arntz, Y.; Mély, Y.; Klymchenko, A. S. Charge-Controlled Nanoprecipitation as a Modular Approach to Ultrasmall Polymer Nanocarriers: Making Bright and Stable Nanoparticles. *ACS Nano* 2015, 9 (5), 5104–5116. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b00214>.
- (4) Melnychuk, N.; Klymchenko, A. S. DNA-Functionalized Dye-Loaded Polymeric Nanoparticles: Ultrabright FRET Platform for Amplified Detection of Nucleic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140 (34), 10856–10865. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b05840>.

## Multifunctional gold nanoparticles for cancer imaging and therapy

Agathe Brudo<sup>1,2</sup>, Christelle Mansuy<sup>1,2</sup>, Jean-Maurice Mallet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UMR 7203, Laboratoire des Biomolécules, SU-ENS-CNRS, SU, 4 place Jussieu 75252 Paris  
CEDEX 05, France

<sup>2</sup>UMR 7203, Laboratoire des Biomolécules, SU-ENS-CNRS, ENS, 24 rue Lhomond 75005  
Paris, France  
agathe.brudo@sorbonne-universite.fr

Cancer is one of the most important causes of death in the world with a number of diagnosed cancers which is rising rapidly. Currently, the main therapeutic approaches used to treat cancer are surgery, chemotherapy and radiotherapy. In this context, it is desirable to develop highly efficient systems that first selectively target cancerous tissues and then, once localized in the tumor, can be remotely activated to induce a local cytotoxic effect.

Over the past few years, gold nanoparticles (AuNPs) have emerged as interesting candidates in the biomedical field because of their unique optical and physical properties<sup>1</sup>. Besides their biocompatibility and stability at physiologic pH, AuNPs can be functionalized by numerous agents (polymers, ligands, drugs, DNA, proteins, peptides, ...) which can provide them suitable applications for imaging, targeting and treatment of cancer cells<sup>2,3,4</sup>.

Our goal project is to develop a core-shell nanoparticles which will allow the combination of imaging and treatment via chemo, photo and radio-therapy by targeting cancer cells. A gold core was selected for its well-established strong absorbance (X-rays and IR) suitable for radiotherapy or for induced local hyperthermia.

For the shell, we have selected a modified polysaccharide carboxymethyl-dextran (CM-dextran) interesting for its biocompatibility, its furtivity and its easy degradation in the body. The key point is the presence of reactive carboxylic acids in this derivative which opens an easy functionalization by a wide range of molecules of interest (targeting peptides, drugs, fluorophores...).

<sup>1</sup> Gold Nanoparticles: Assembly, Supramolecular Chemistry, Quantum-Size-Related Properties, and Applications toward Biology, Catalysis, and Nanotechnology, D. Astruc, M-C Daniel, Chem. Rev., 2004, 104, 293-346

<sup>2</sup> Structural-Engineering Rationales of gold nanoparticles for cancer theranostics, W. Chen & al., Adv. Mater., 2016, 28, 8567-8585

<sup>3</sup> Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy , S Her, DA Jaffray, C Allen, Adv. Drug Delivery Rev., 2017, 109, 84-101

<sup>4</sup> Current trends in using polymer coated gold nanoparticles for cancer therapy, OS Muddineti et al., Int. J. Pharm., 2015, 484, 252-267

## Chemoselective nucleoside bioconjugations via the Sulfo-Click reaction

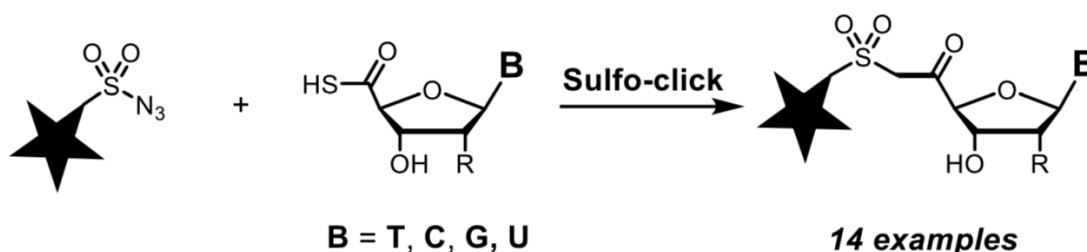
Guillaume Clavé, Enes Dursun, Jean-Jacques Vasseur and Michael Smietana

Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR 5247 CNRS, Univ. Montpellier, ENSCM,  
place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier, France

[guillaume.clave@cnrs.fr](mailto:guillaume.clave@cnrs.fr)

Site-specific labeling and conjugation of biomolecules to different partners (i.e. vectors, fluorophore, affinity tags, ...) has become an integral part of chemical biology. Despite major advances, novel bioconjugation methods that are efficient, bioorthogonal and highly selective under mild conditions are still in high demand. In particular, controlling the formation of a covalent bond in the presence of various functional groups present on a given biomolecule is of prime importance for the development of new diagnostic and therapeutic applications.

The sulfo-click reaction, also known as the thioacid-azide ligation (TAL) is an efficient chemoselective amidation reaction involving a thioacid and a sulfonyl azide. We report the first application of the sulfo-click reaction on modified nucleoside derivatives. The conjugation reactions were implemented in aqueous biocompatible conditions. We thus developed a straightforward synthesis of 4'-thioacid deoxyribo- and ribonucleosides which were conjugated to various molecules functionalized by a sulfonyl azide group. Furthermore, a one-pot double-click procedure involving both the CuAAC and the sulfo-click reactions was applied to a nucleoside carrying two azido groups, thus demonstrating the total orthogonality and site-specificity of the reaction (article in preparation).



❑ **Rapid bioconjugation (< 10 min)**

❑ **Physiological pH (7 - 8.5)**

❑ **Quantitative conversions**

❑ **Catalyst free**

[1] Cañeque, T.; Müller, S.; Rodriguez, R., Visualizing biologically active small molecules in cells using click chemistry. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, 2, 202-215

[2] Shangguan, N.; Katukojvala, S.; Greenberg, R.; Williams, L. J., The Reaction of Thio Acids with Azides: A New Mechanism and New Synthetic Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7754-7755

## Uncharged Reactivators of OP-inhibited Cholinesterases

Pierre Dubois-Geoffroy<sup>1</sup>, Nicolas Probst<sup>1</sup>, Julien Gasnot<sup>1</sup>, Anissa Braïki<sup>1</sup>, Pierre Warnault<sup>1</sup>, Rachid Baati<sup>2</sup>, Xavier Brazzolotto<sup>3</sup>, Anne-Julie Gastellier<sup>3</sup>, Charlotte Courageux<sup>3</sup>, Johanne Jegoux<sup>3</sup>, José Dias<sup>3</sup>, Guilhem Calas<sup>3</sup>, Florian Nachon<sup>3</sup>, Martin Weik<sup>4</sup>, Marie-pierre Dehouck<sup>5</sup>, T. Zorbaz<sup>6</sup>, N. Maraković<sup>6</sup>, Z Kovarik<sup>6</sup>, Ludovic Jean<sup>1,\*</sup>, Pierre-Yves Renard<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Normandie University, COBRA, UMR 6014, University of Rouen; INSA of Rouen; CNRS, 1 rue Tesniere F-76821 Mont-Saint-Aignan, Cedex, France

<sup>2</sup> University of Strasbourg, Faculté de Pharmacie, CNRS/ UMR 7199 BP 24, 74 route du Rhin 67401 Illkirch, France

<sup>3</sup> Département de Toxicologie, Institut de Recherche Biomédicale des Armées BP7391993 Brétigny/s/Orge, France

<sup>4</sup> CEA, Institut de Biologie Structurale, F-38054 Grenoble; CNRS, UMR5075, F-38027 Grenoble; Université Joseph Fourier, F-38000, Grenoble, France

<sup>5</sup> Laboratoire de la Barrière Hémato-Encéphalique (LBHE), Université d'Artois, Faculté des Sciences Jean Perrin, rue Jean SOUVRAZ, 62307 Lens

<sup>6</sup> Institute for Medical Research and Occupational Health, Ksaverska cesta, Zagreb, Croatia

Pierre.dubois-geoffroy@univ -rouen.fr

The acute toxicity of OPNA (organophosphorus nerve agent) results from irreversible inhibition of AChE, a key enzyme in neurotransmission, via the formation of a covalent P–O bond at the catalytic serine. Inhibition of AChE leads to the accumulation of acetylcholine neurotransmitter (ACh) in the synaptic cleft causing among other symptoms, seizures and respiratory arrest leading to death. Only strong nucleophiles (typically oximes) are able to reactivate the phosphorylated-enzyme. The current urgency treatment of OPNA poisoning is based on the administration of a cocktail of three components: an antimuscarinic agent (e.g. atropine), an anticonvulsant drug (e.g. diazepam) and mono or bispyridinium AChE reactivator (e.g. pralidoxime, obidoxime, trimedoxime), which have no broad spectrum reactivation against the different OP and poorly cross the Blood Brain Barrier (BBB) to reactivate phosphorylated central AChE. After 50 years of research, there is no broad spectrum reactivator and the development of medical countermeasure against both acute and chronic intoxications by organophosphorus (OP) nerve agents continues to be a challenge.

The aim of this project is to find new and more efficient reactivators focusing on the synthesis of new uncharged reactivators able to cross the BBB, and to evaluate their *in vitro* and *in vivo* efficacy. These uncharged reactivators are composed of an AChE peripheral site binder (e.g. tetrahydroisoquinoline, donepezil-inspired, coumarine, indole, morpholine ...) linked to an oxime through a linker. They display *in vitro* reactivation potencies towards VX-, tabun- and paraoxon-inhibited human AChE that are superior to those of the mono- and bis-pyridinium aldoximes (e.g. 2-PAM, HI-6, obidoxime, HLö-7, TMB-4) used in the armed forces, with the potential to cross the BBB.

-

## Towards low abundance Protein Identification: Highly sensitive and specific peptide conjugate for MALDI mass spectrometry analysis

Mylene SEJALON-CIPOLLA<sup>1</sup>; Pierrick BRUYAT<sup>2</sup>; Sarah BREGANT<sup>2</sup>; Carole MALGORN<sup>2</sup>; Laurent DEVEL<sup>2</sup>; Gilles SUBRA<sup>1</sup> and Sonia CANTEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut des Biomolécules Max Mousseron – Faculté de Pharmacie, 15 Av Charles Flahault  
34093 Montpellier France

<sup>2</sup>Institut Jolio/DMTS/SIMOPRO – CEA CE Saclay 91191 Gif sur Yvette  
[mylene.sejalon@enscm.fr](mailto:mylene.sejalon@enscm.fr)

Methods used for protein identification mainly rely on capture and isolation of the biomolecule before MS-based identification.<sup>[1]</sup> The numerous purification steps combined to the low abundance of most target proteins emphasize the need for more straightforward and specific techniques enabling easier MS detection and identification.

Focusing on the issue of low abundant peptides, we have developed a general strategy based on multifunctional probes allowing (i) specific recognition of the desired protein thanks to specific peptide sequence ligands, (ii) covalent modification of the protein into the interaction site, (iii) labeling of the protein with a dedicated probe allowing an improved MALDI MS detection and identification of labeled peptides after tryptic digestion.

This method relies on the synthesis of a peptide bearing a  $\alpha$ -cyano-4-hydroxycinnamic acid moiety (CHCA), used as a labelling moiety. This probe is transferred to the target protein via several mechanisms including UV cross-linking.<sup>[2]</sup> After modified-protein digestion, the use of the  $\alpha$ -cyano-4-hydroxycinnamic methyl ester (CHCE) as dedicated matrix for MALDI-MS analyses, allows MS discriminating conditions strikingly improving the detection of labelled peptides among all the other abundant peptides.<sup>[3][4]</sup> Noteworthy, a quantitative approach of this method using a deuterated CHCA analog was developed, allowing the absolute measurement of labeled peptide amount.<sup>[4]</sup>

We described, herein, the optimization process of this technology and its possible applications.

- [1] D. Paramelle *et al.*, “A new generation of cross-linkers for selective detection by MALDI MS,” *Proteomics*, vol. 9, no. 23, pp. 5384–5388, 2009.
- [2] J. Wang, Q. Chen, Y. Shan, X. Pan, and J. Zhang, “Activity-Based Proteomic Profiling: The Application of Photoaffinity Probes in the Target Identification of Bioactive molecules,” *Trends Anal. Chem.*, 2019.
- [3] D. Lascoux *et al.*, “Discrimination and selective enhancement of signals in the MALDI mass spectrum of a protein by combining a matrix-based label for lysine residues with a neutral matrix,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 46, no. 29, pp. 5594–5597, 2007.
- [4] M. Rossato *et al.*, “Quantitative MALDI-MS Binding Assays: An Alternative to Radiolabeling,” *ChemMedChem*, vol. 11, no. 23, pp. 2582–2587, 2016.



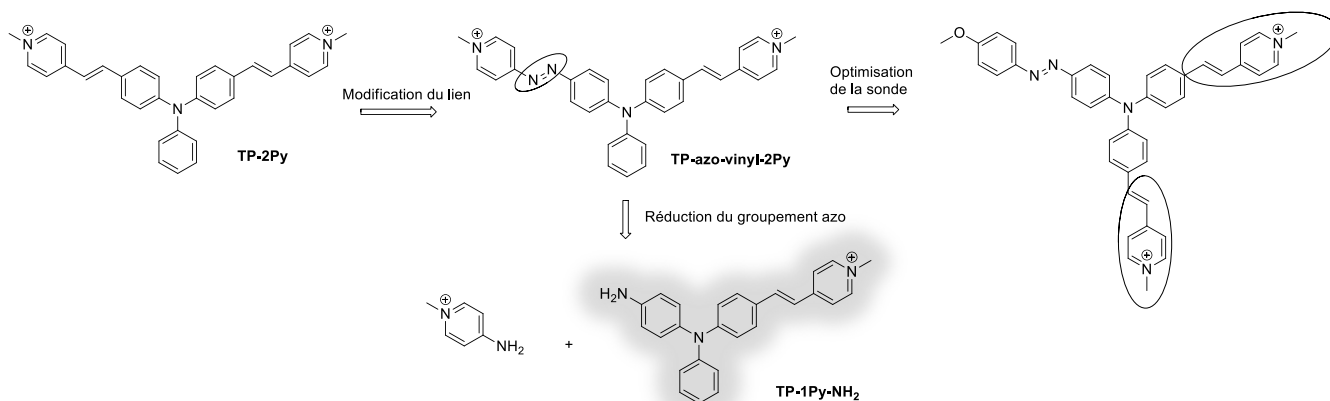
## Azovinyltriphénylamine, marqueurs fluorogéniques biphotoniques

Naud-Martin, D. ; Auvray, M. ; Mahuteau-Betzer, F.

CMIB UMR9187-U1196, Institut Curie, Centre universitaire, 91405 ORSAY  
delphine.naud@curie.fr

En chimie des matériaux, le noyau triphénylamine est couramment utilisé comme donneur pour former des systèmes moléculaires de type push-pull [1]. A partir du motif vinyl-triphénylamine, nous avons donc développé des systèmes conjugués fluorescents à fort transfert de charge, possédant des sections efficaces d'absorption biphotonique élevées et compatibles avec le milieu biologique. Les premiers marqueurs obtenus, possédant un groupement accepteur d'électron cationique pyridinium, sont d'excellents marqueurs fluorescents de mitochondries de type on/off [2]. Nous nous sommes inspiré du composé TP-2Py pour développer une nouvelle sonde fluorogénique en remplaçant un seul lien vinyl par un groupement azo. En effet, celui-ci, utilisé comme quencher de fluorescence, pourra être réduit en milieu cellulaire et libérer la TP-1Py-NH<sub>2</sub> fluorescente. Afin d'améliorer la brillance de cette nouvelle sonde, nous avons ensuite synthétisé un composé similaire porteur de deux branches vinyls pyridiniums.

Nous décrirons dans ce poster la synthèse de ces deux nouveaux composés ainsi que leurs propriétés spectroscopiques et leur comportement en milieu cellulaire.



[1] L. Porrès, O. Mongin, C. Katan, M. Cahrlot, T. Pons, J. Mertz, M. Blanchard-Desce *Org. Lett.* **2004**, 6, 47-50.

[2] B. Dumat, G. Bordeau, A. I. Aranda, F. Mahuteau-Betzer, Y. El Harfouch, G. Metge, F. Charra, C. Fiorini-Debuisschert, M. P. Teulade-Fichou, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6054-6061.

## The ancestral N-terminal domain of big defensins drives bacteria-triggered assembly into antimicrobial nanonets

Delmas, A.F.<sup>1</sup>, Loth, K.<sup>1</sup>, Rosa R.D.<sup>2,3</sup>, A. Vergnes<sup>2</sup>, Meudal H.<sup>1</sup>, Bareto C.<sup>2</sup>, Voisin, S.<sup>4</sup>, A. Bressan<sup>2</sup>, Cazevielle C.<sup>5</sup>, P. Bulet<sup>4</sup>, E. Bachère<sup>2</sup>, Touqui, L.<sup>6</sup>, V. Aucagne<sup>1</sup>, Destoumieux-Garzón D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CBM, CNRS UPR4301, Orléans, France

<sup>2</sup>IHPE, CNRS UMR5244, Univ Montpellier, Ifremer, UPVD, Montpellier, France

<sup>3</sup>Laboratory of Immunology Applied to Aquaculture, Federal Univ Santa Catarina, Brazil

<sup>4</sup>Institut A. Bonniot, CNRS UMR5309, Grenoble, France

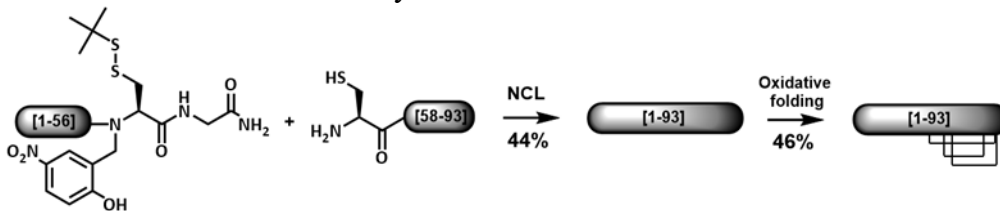
<sup>5</sup>COMET, Plateau de microscopie électronique RIO Imaging, Montpellier, France

<sup>6</sup>Institut Pasteur/Paris V "Mucoviscidose et Bronchopathies Chroniques" France.

agnes.delmas@cnsr-orleans.fr

Among antimicrobial peptides, big defensins are fascinating molecules. They are composed of a  $\beta$ -defensin-like C-terminal domain and a globular hydrophobic ancestral N-terminal domain, and are believed to be ancestors of vertebrate  $\beta$ -defensins. Their unique structure is found in a limited number of phylogenetically distant species, mostly living in marine environments. One puzzling question is the advantage for these species of having maintained a hydrophobic domain lost during evolution towards  $\beta$ -defensins.

Using solid phase peptide synthesis, native ligation chemistry, our *N*-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-cysteine (*N*-Hnb-Cys) thioesterification device [1] and oxidative folding, we successfully produced the full-length oyster *Crassostrea gigas* Cg-BigDef1 [2] and its separate domains. We solved its 3D structure by NMR.



Cg-BigDef1 showed salt-stable and broad-range bactericidal activity, including against multidrug resistant human clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. We found that the ancestral N-terminal domain confers salt-stable antimicrobial activity to the  $\beta$ -defensin-like domain, otherwise inactive. Moreover, upon contact with bacteria, the N-terminal domain drives Cg-BigDef1 assembly into nanonets that entrap and kill bacteria [3]. We speculate that the hydrophobic N-terminal domain of big defensins has been retained in marine phyla to confer salt-stable interactions with bacterial membranes in environments where electrostatic interactions are impaired. Those remarkable properties open the way to future drug developments when physiological salt concentrations inhibit the antimicrobial activity of vertebrate  $\beta$ -defensins.

[1] Terrier, V.P.; Adihou, H.; Arnould, M.; Delmas, A.F.; Aucagne, V. Design and optimisation of a simple linker for the synthesis of peptide thioester surrogates. A straightforward method for automated Fmoc-based synthesis of bioinspired peptide crypto-thioesters. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 339. DOI: [10.1039/C5SC02630J](https://doi.org/10.1039/C5SC02630J)

[2] Rosa, R. D.; Santini, A.; Fievet, J.; Bulet, P.; Destoumieux-Garzón, D.; Bachère, E. Big defensins, a diverse family of antimicrobial peptides that follows different patterns of expression in hemocytes of the oyster *Crassostrea gigas*. *PLoS One* **2011**, *6*(9), e25594. doi: [10.1371/journal.pone.0025594](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025594)

[3] Loth K., Vergnes A., Barreto C., Voisin S.N., Meudal H., Da Silva J., Bressan A., Belmadi N., Bachère E., Aucagne V., Cazevielle C., Marchandin H., Rosa R.D., Bulet P., Touqui L., Delmas A.F., Destoumieux-Garzon D. The ancestral N-terminal domain of big defensins drives bacteria-triggered assembly into antimicrobial nanonets. *mBio* (2019) 10(5) [doi.org/10.1128/mBio.01821-19](https://doi.org/10.1128/mBio.01821-19)

## Double marquage isotopique de ligands d'ADN G-quadruplexe pour optimiser leur détection par imagerie nanoSIMS

Sevaille L.<sup>1</sup>; et Teulade-Fichou. M-P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut Curie, Centre de Recherche, Centre Universitaire, Bâtiments 101B-110-111-112 Rue Henri Becquerel CS 90030, 91401 ORSAY Cedex

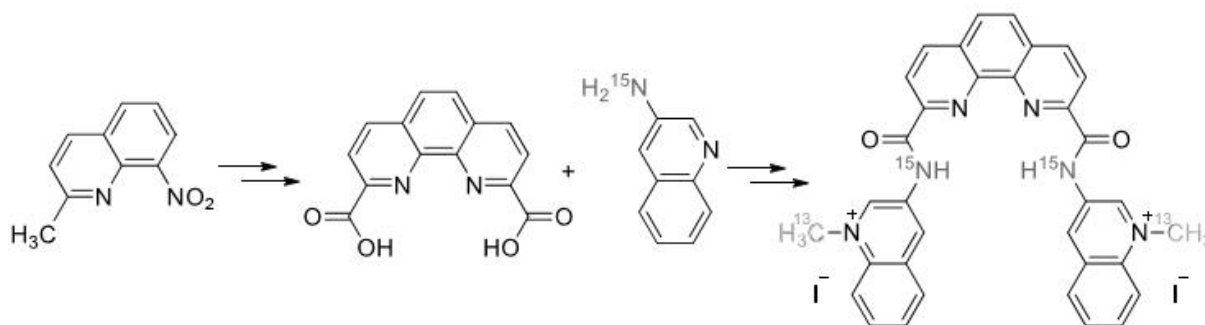
[laurent.sevaille@curie.fr](mailto:laurent.sevaille@curie.fr) ; [marie-paule.teulade-fichou@curie.fr](mailto:marie-paule.teulade-fichou@curie.fr)

Les G-quadruplex (G-4) sont des structures secondaire d'acides nucléiques qui sont susceptibles de se former dans des séquences riches en guanine. Ces structures peuvent être ciblées par des petites molécules ligands des G-4 pour faire de la localisation *in vitro* et *in cellulo*.<sup>1</sup>

La microscopie de fluorescence est largement utilisée pour visualiser des petites molécules en milieu cellulaire mais sa faible résolution et la nécessité d'introduire un fluorophore sur les ligands utilisés représentent de grandes limites à cette méthode.<sup>2</sup> L'utilisation de la technique d'imagerie par nanoSIMS (nanoscale Secondary Ion Mass Spectroscopy) permettra de localiser de façon précise le ligand PhenDC<sub>3</sub>, considéré comme un des meilleurs ligands des G-4, au niveau des chromosomes humains.<sup>3</sup>

En effet, le nanoSIMS permet de générer une carte chimique très précise de la surface de l'échantillon analysé et fourni des informations élémentaires et isotopiques.<sup>4</sup> L'utilisation de cette technique avec des dérivés du PhenDC<sub>3</sub> marqués avec des azotes <sup>15</sup>N permet de localiser les structures G-4 chromosomiques. L'introduction d'azote <sup>15</sup>N à la place du brome permettra également de quantifier le PhenDC<sub>3</sub> en comparant les données obtenues avec l'abondance naturelle en <sup>15</sup>N.

Enfin, un double marquage et une double cartographie simultanée sont possible avec l'introduction de carbone <sup>13</sup>C en fin de synthèse.



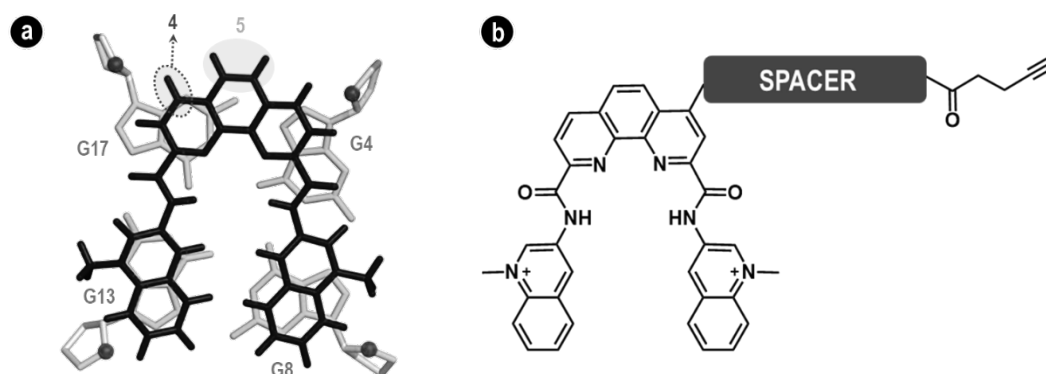
- [1] Lefebvre J., Guetta C., Poyer F., Mahuteau-Betzer F., Teulade-Fichou M-P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 11365 [2] Combs A.C., *Curr Protoc Neurosci.*, **2010**\*  
 [3] Verga G., Hamon F., Nicoleau C., Guetta C., Wu TD et al., *J. Mol. Biol. & Mol. Imaging*, **2017**, 4, 1029  
 [4] Guerquin-Kern JL, Wu TD, Quintana C, Croisy A., *Biochimica et Biophysica Acta*. **2005**, 1724, 228–238

## Ligands de G-quadruplexes : dérivés de PhenDC3 et chimie click

Laigre, E.<sup>1</sup>; Guetta, C.<sup>1</sup>; Verga, D.<sup>1</sup> et Teulade-Fichou, M.-P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CMIB (UMR9187 - U1196), Institut Curie, Campus Universitaire, Bat 110, 91400 Orsay  
eugenie.laigre@curie.fr

En dehors de la structure classique en double hélice, les acides nucléiques peuvent adopter diverses structures secondaires - parmi les plus décrites on retrouve notamment les triplexes, G-quadruplexes, et i-motifs. Les G-quadruplexes (G4) sont des assemblages très stables constitués d'un empilement d'au moins trois tétrades de guanines, stabilisé par  $\pi$ -stacking. Ces appariements peuvent notamment se retrouver au niveau des télomères ou encore au niveau des promoteurs d'oncogènes, faisant ainsi de ces structures G4 des cibles thérapeutiques intéressantes. De nombreux ligands de G4 ont été décrits dans la littérature ces dernières années et présentent, pour la plupart, des caractéristiques communes : d'une part, de larges cœurs aromatiques permettant des interactions sur le quartet supérieur du G4 par  $\pi$ -stacking, et, d'autre part, une ou plusieurs charges positives permettant d'interagir avec la structure G4 par le biais d'interactions électrostatiques. Parmi les ligands de référence, on peut notamment citer le PhenDC3, un ligand de G4 - mis au point au sein de l'équipe de Marie-Paule Teulade-Fichou.<sup>[1]</sup> Son cœur phénantroline ainsi que ses deux bras quinolinium permettent un recouvrement maximal du quartet supérieur du G-quadruplexe, offrant ainsi une affinité significative. En 2014, une structure RMN du PhenDC3 complexé avec la séquence de 24 nucléotides Pu24T a été obtenue par l'équipe de Anh Tuan Phan.<sup>[2]</sup> La structure du complexe permet de mettre en évidence que les positions 4 et 5 du cœur phénantroline peuvent être fonctionnalisées sans impacter l'interaction ligand-G4 (*Figure 1a*). Des dérivés de PhenDC3 fonctionnalisés en position 4 avec des groupements alcynes ont alors été synthétisés en installant différents bras espaceurs - de longueurs et nature différentes - entre le cœur phénantroline et l'alcyne (*Figure 1b*). Ces dérivés de PhenDC3 ont ensuite été utilisés en tant que précurseurs de chimie click dans différents projets : (1) click *in situ* en présence d'oligonucléotides, (2) click *in vivo* en cellules pour permettre la localisation des G4,<sup>[3]</sup> et (3) synthèses de structures bifonctionnelles.



**Figure 2: (a) Structure RMN du complexe PhenDC3-Pu24T, (b) Structure des dérivés de PhenDC3 synthétisés**

[1] Monchaud, D. et al. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129 (7), 1856–1857.

[2] Phan, A. T. et al. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53 (4), 999–1002.

[3] Teulade-Fichou, M.-P. et al. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, 56 (38), 11365–11369.

## Outils moléculaires pour isoler la DLODP : une enzyme à l'origine des troubles congénitaux de la glycosylation de type I (CDG-I)

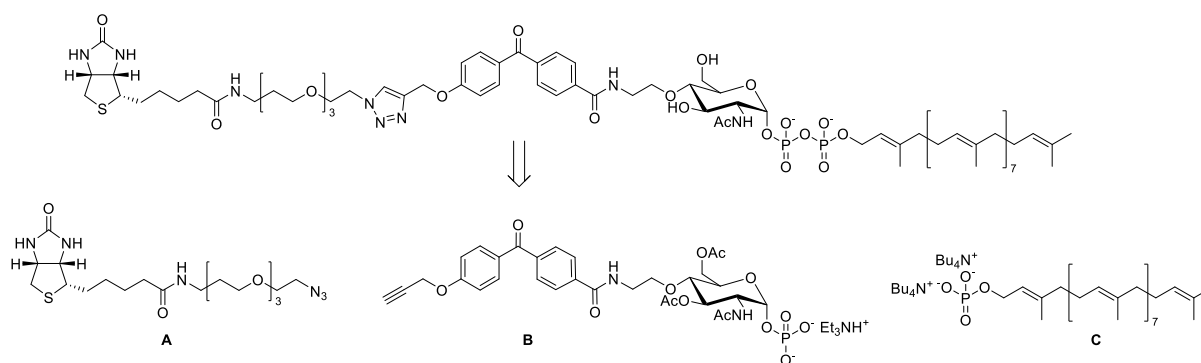
Busca, P.<sup>1</sup> ; Bosco, M.<sup>1</sup> ; Gravier-Pelletier, C.<sup>1</sup> ; Paik, S.J.<sup>2</sup> ; Chantret, I.<sup>2</sup> ; Moore, S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LCBPT, UMR 8601 CNRS, Université de Paris, Paris  
<sup>2</sup>INSERM U1149, Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris

patricia.busca@parisdescartes.fr

La N-glycosylation des protéines repose sur le transfert d'un précurseur oligosaccharidique porté par le dolichol Glc3Man9GlcNAc2-PP-dolichol (DLO), sur les protéines nouvellement synthétisées dans la lumière du réticulum endoplasmique. Ce processus est essentiel à la vie et les mutations des gènes nécessaires à la biosynthèse du DLO, ou au transfert de son oligosaccharide sur la protéine, sont à l'origine des troubles congénitaux de la glycosylation de type I (CDG-I).[1] La DLO diphosphatase (DLODP) est une enzyme orpheline capable de cliver les intermédiaires DLO produits dans certaines situations physiopathologiques telles que le CDG-I. Cette enzyme pourrait jouer un rôle clé en détruisant les intermédiaires DLO tronqués qui sont toxiques.[2] Afin de vérifier cette hypothèse, notre objectif est d'isoler et purifier la DLODP grâce à une sonde biotinylée.[3]

Cet outil moléculaire, représenté ci-dessous, comporte un groupe photoactivable capable d'établir une liaison covalente avec DLODP sous irradiation à 350 nm, et une biotine pour purifier la DLODP par chromatographie d'affinité. Dans cette communication, nous décrirons nos progrès concernant la synthèse des synthons clés **A**, **B** et **C**.



[1] Haltiwanger, R.S. ; Lowe, J.B. *Annu. Rev. Biochem.* **2004**, 73, 491.

[2] a) Massarweh, A. ; Bosco, M. ; Iatmanen-Harbi, S. *et al. J. Lipid. Res.* **2016**, 57, 1029. b) Bosco, M. ; Massarweh, A. ; Iatmanen-Harbi, S. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 125, 952. c) Massarweh, A. ; Bosco, M. ; Iatmanen-Harbi, S. *et al. J. Lipid. Res.* **2016**, 57, 1477.

[3] Projet financé par l'ANR.

## Les triphénylaminés : des sondes pour les structures secondaires inhabituelles d'acide nucléique ?

Beauvineau, C.; Naud-Martin, D. ; Mahuteau-Betzer, F. et Teulade-Fichou, M-P.

CMIB, UMR9187/U1196, Institut Curie, Campus Universitaire, Paris-Saclay, 91405 Orsay  
 claire.beauvineau@curie.fr

La structure en double-hélice de l'ADN est une des icônes de la biologie. Néanmoins, certaines séquences particulières, souvent localisées à des positions clés dans le génome (télomères, régions régulatrices de gènes cellulaires ou viraux) peuvent adopter des structures différentes, comme les G-quadruplexes ou le i-motif (figure 1), formés respectivement par des séquences riches en guanines et cytosines<sup>7</sup>. Le projet a pour objectifs de mieux comprendre dans quelles circonstances ces structures inhabituelles peuvent se former, d'améliorer nos outils de prédiction, puis de rechercher de petites molécules les reconnaissant spécifiquement.

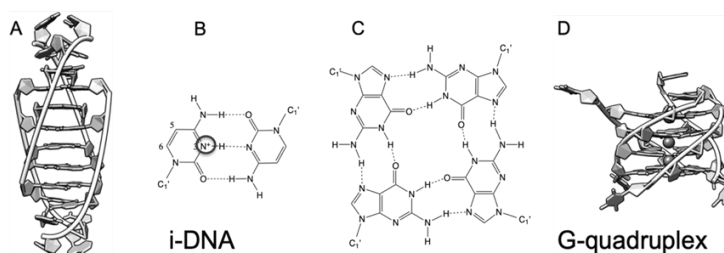


Figure 1 : i-DNA (A&B) vs G-quadruplexes (C&D)<sup>1</sup>

Ce poster présente une partie de ces travaux reposant sur la conception de sondes fluorescentes pour la détection d'acides nucléiques. Les caractéristiques requises pour de telles sondes sont une meilleure affinité et une meilleure sélectivité pour l'ADN que pour les autres composants cellulaires, une exaltation importante de fluorescence lors de la formation du complexe sonde-ADN, une faible mutagénécité et une émission dans la fenêtre spectrale

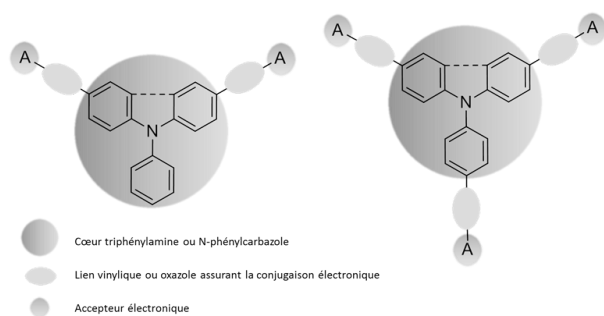


Figure 2 : Structure générale des "triphénylaminés"

physiologique pour laquelle les tissus biologiques absorbent le moins. Dans ce contexte, le laboratoire a développé des systèmes conjugués à transfert de charge important basés sur un cœur triphénylamine (TP) (figure 2). Ces sondes sont des sondes on-off d'ADN émettant dans le rouge qui permettent d'imager l'ADN nucléaire dans des cellules fixées à des concentrations sub-micromolaires<sup>8</sup>.

L'objectif de ce travail est d'évaluer notre librairie de composés « Triphénylamine » en tant que potentiels fluorophores pour l'ADN/ARN G4 et/ou i-motif. Par le biais d'un criblage à moyen débit, nous avons identifié des molécules capables de marquer ces structures inhabituelles d'acide nucléique de façon non covalente.

[1] J.-L. Mergny, D. Sen, *Chem Rev*, **2019**, 119, 6290-6325

[2] B. Dumat, G. Bordeau, A. I. Aranda, F. Mahuteau-Betzer, Y. El Harfouch, G. Metge, F. Charra, C. Fiorini-Debuisschert, M. P. Teulade-Fichou, *Org Biomol Chem* **2012**, 10, 6054-6061



## Electrochemically Promoted Tyrosine-Click-Chemistry for Protein Labeling

Sébastien Depienne<sup>1</sup>, Dimitri Alvarez-Dorta<sup>1</sup>, Christine Thobie-Gautier<sup>1</sup>, Mikael Croyal<sup>2</sup>, Mohammed Bouzelha<sup>3</sup>, Mohammed Boujtita<sup>1</sup>, Sébastien G. Gouin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Nantes, CNRS, CEISAM UMR 6230, F-44000 Nantes, France

<sup>2</sup> UMR 1280 PhAN, INRA, F-44000 Nantes, France

<sup>3</sup> INSERM UMR1089, Université de Nantes, CHU de Nantes, France

Contact: [sebastien.depienne@univ-nantes.fr](mailto:sebastien.depienne@univ-nantes.fr)

Bio-orthogonal ligations methods are extensively explored for the development of protein conjugates, which are of considerable importance concerning therapeutic fields and biotechnology industries. We developed a versatile, mild and traceless electrochemical methodology allowing chemoselective tyrosines (Y) labelling of biologically relevant peptides and proteins (Oxytocin, Angiotensin 2, BSA, Epratuzumab)<sup>1</sup>. A low potential (360 mV) is applied in an electrochemical cell to activate a phenylurazole (PhUr) anchor *in situ*, on demand, and without affecting the amino acids from the protein. The electrogenerated phenyltriazolinedione (PTAD) specie reacts chemoselectively by an ene-like mechanism with surface-exposed Y (Figure 1a). The electrochemically promoted click-tyrosine (e-Y-click) protocols were performed in pure aqueous buffers, without the need for co-solvents, scavenger or oxidizing chemicals. New arylurazoles (ArUr) anchors are currently investigated to study the impact of donating or withdrawing substituents on both the oxidation potential of the urazole and the stability in aqueous media of the corresponding electrogenerated aryltriazolinediones (ATADs) (Figure 1b).

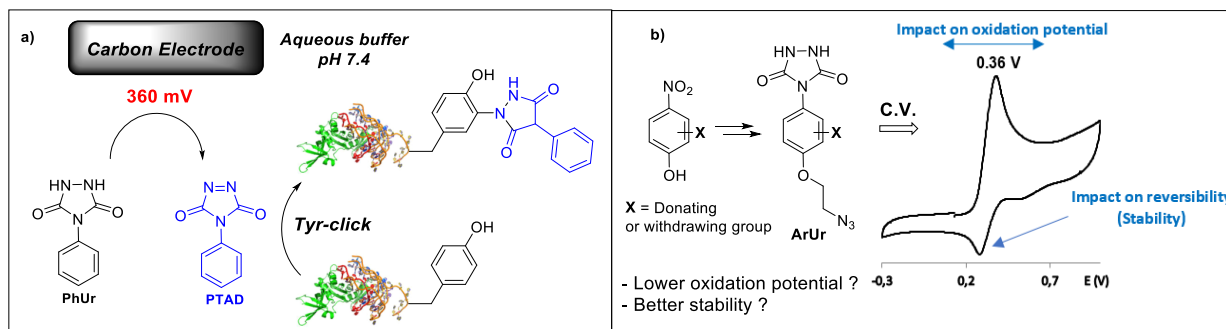


Figure 1 : (a) The application of a 360 mV potential on a mixture PhUr/Protein in aqueous buffer generates PTAD at the surface of the electrode. PTAD reacts with the exposed tyrosines of the protein to form covalent clicked adducts (b) We use cyclic voltammetry (C.V.) to study the oxidation potential peak of the synthetic ArUr species (0.36V for PhUr reference) or to evaluate the stability of the electrogenerated ATADs in aqueous environment *via* the intensity of the reduction peak.

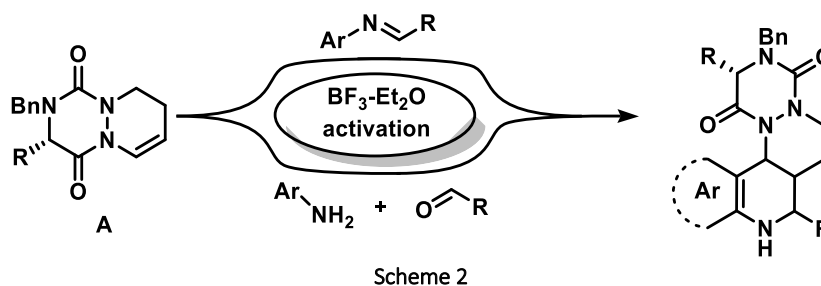
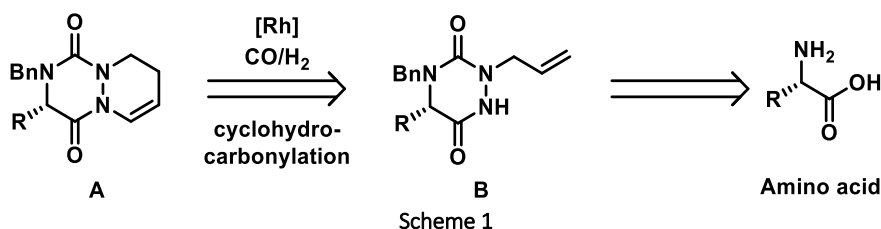
<sup>1</sup> D. Alvarez-Dorta, *et al.*, Electrochemical Promoted Tyrosine-Click-Chemistry for Protein labeling, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 17120-17126.

## Bicyclic aza-2,5-diketopiperazine enamide derivatives as activated olefin partners in Povarov reaction: access to potentially bioactive new polyheterocyclic scaffolds

Maujean, T.<sup>1</sup>; Gulea, M.<sup>1</sup>; Girard, N.<sup>1</sup> and Bonnet, D.<sup>1</sup>

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR 7200 CNRS/Université de Strasbourg,  
Faculté de Pharmacie, 74 route du Rhin, 67412 Illkirch, France  
maujean@unistra.fr

2,5-Diketopiperazine (2,5-DKP) is a well-known and privileged scaffold in medicinal chemistry<sup>1</sup>. While this scaffold has received great attention, scaffold hopping by introduction of an additional nitrogen gives the much less studied 1,2,4-triazine-3,6-dione heterocycle or aza-diketopiperazine (aza-DKP)<sup>2</sup>. As previously reported by our laboratory, aza-DKPs displayed a higher aqueous solubility and metabolic stability than the well-known 2,5-DKP<sup>3</sup>. Herein, we report a new strategy for the structural diversification of this class of compounds by the introduction of a tetrahydroquinoline scaffold along with three new stereogenic centers. First, we synthesized the bicyclic aza-diketopiperazine precursor **A** starting from the corresponding amino acid, by using a rhodium-catalyzed cyclohydrocarbonylation<sup>4</sup> on allyl-aza-DKP **B** (Scheme 1). We next investigated the reactivity of the electron-rich olefin within the structure of **A**, namely a 6-membered ring endocyclic enamide scaffold, as a partner in a Povarov reaction with an iminodiene catalysed by a Lewis acid ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) (Scheme 2). To our knowledge, this kind of endocyclic enamide has been sparsely<sup>5</sup> reported in the literature as partner in a Povarov reaction, enabling the convenient and rapid access to novel heterocycles with potential application in chemical biology and medicinal chemistry.



[1] Borthwick, A. D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641–3716.

[2] Bonnet, D.; Margathe, J.-F.; Radford, S.; Pflimlin, E.; Riché, S.; Doman, P.; Hibert, M.; Ganessan, A. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *5*, 323-334. [3] Regenass, P.; Bosc, D.; Riché, S.; Gizzi, P.; Hibert, M.; Karmazin, L.; Ganessan, A.; Bonnet, D. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3239-3244.

[4] Regenass, P.; Margathe, J.-F.; Mann, A.; Suffert, J.; Hibert, M.; Girard, N.; Bonnet, D. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9657-9660.

[5] Vicente-Garcia, E.; Catti, F.; Ramon, R.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 860-863.

## Synthèse d'un groupement protecteur photolabile sensible à l'excitation bi-photonique pour la libération d'un neurotransmetteur

Morville Clément.<sup>1</sup> ; Théo Rossi,<sup>2</sup> Théo Gagneux,<sup>2</sup> Philippe Isope,<sup>2</sup> Frédéric Bolze<sup>1</sup>, Alexandre Specht<sup>1</sup>

1.Laboratoire de Conception et Application de Molécule Bioactives, Faculté de pharmacie, Université de Strasbourg, 67100, France

2. Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Université de Strasbourg, 67000, France

clement.morville@gmail.com

Le cervelet joue un rôle essentiel dans l'apprentissage des mouvements complexes, et des résultats récents suggèrent fortement qu'il est important pour percevoir les caractéristiques temporelles des stimuli sensoriels et cognitifs [1]. Cependant, peu de données existent sur le traitement précis des informations sensoriels et cognitives par les microcircuits cérébelleux. Il est donc nécessaire de développer une nouvelle stratégie pour étudier ces phénomènes très dynamiques et complexes. L'utilisation d'un stimulus lumineux semble appropriée pour induire une photo-stimulation 3D qui devrait permettre de cartographier les effets des entrées excitatrices et inhibitrices sur les réseaux cérébelleux [2]. Pour ce faire, nous comptons utiliser des groupements protecteurs photolabiles permettant de réaliser des réactions de photo-clivage et de libérer des neurotransmetteurs tel que le glutamate lors d'une stimulation lumineuse (Figure 1).

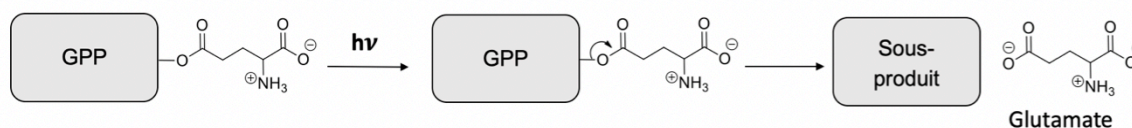


Figure 1: Libération du glutamate induite par une impulsion lumineuse

Cependant l'utilisation de tels outils est limitée par leurs longueurs d'ondes d'excitation. En effet la plupart des groupement protecteur photolabiles sont excitable dans le domaine des UV, ce qui entraine une forte toxicité pour les cellules ainsi qu'une faible pénétration tissulaire. Pour pallier ces problèmes, le développement d'outils photochimiques excitable dans le domaine de faible absorbance des cellules (rouge /proche IR) permettrait une utilisation optimale de ces derniers. Ainsi l'enjeu de ce projet est le développement de groupements protecteurs photolabiles sensible à l'excitation bi-photonique permettant de libérer un neurotransmetteur. En effet cette technologie innovante permettant d'exciter dans le rouge et proche infrarouge a déjà fait ses preuves dans la libération de GABA et de Glutamate sur tranches de cerveaux [3]. Une telle application implique un contrôle strict des propriétés pharmacologiques des composés. Notre attention est particulièrement portée sur l'absence de caractère antagoniste sur les récepteurs du GABA ce qui n'est pas le cas des précurseurs photolabiles de neurotransmetteurs connus.

[1] Cerminara NL *et al.* Nature reviews Neuroscience. (2015);16(2):79-93.

[2] Specht A. *et al.* HFSP journal (2009) 3(4):255-264.

[3] Gug S, *et al.* Angew Chem Int Ed Engl (2008) 47(49):9525-9529. Donato L, *et al.* Angew Chem Int Ed Engl (2012) 51(8):1840-1843.

## Marquage covalent sélectif du récepteur purinergique P2X7 en conditions natives pour microscopie super-résolutive

Arnould, B.<sup>1</sup>; Specht, A.<sup>1</sup>; Grutter, T.<sup>1</sup>

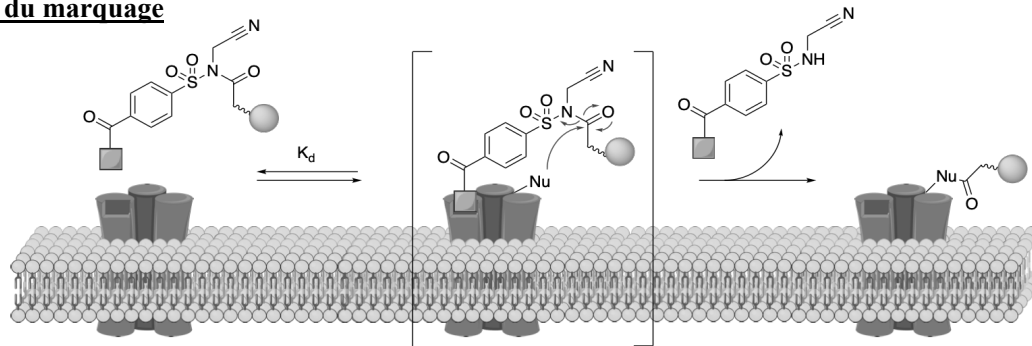
<sup>1</sup>Université de Strasbourg, Conception et Application de Molécules Bioactives (CAMB), Equipe chimie et neurobiologie moléculaire, CNRS UMR 7199, Illkirch, France.

b.arnould@unistra.fr

Classe majeure de biopolymères fonctionnels, les protéines transmembranaires sont responsables de nombreux processus biologiques. Parmi elles se trouvent les récepteurs ionotropes P2X, impliqués dans les voies de signalisation utilisant l'ATP extracellulaire comme ligand. 7 différents gènes de P2X sont décrits (P2X1 à P2X7). Le RP2X7 joue un rôle important dans les pathologies tel que les douleurs neuropathiques (touchant un européen sur cinq) ou les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer...).

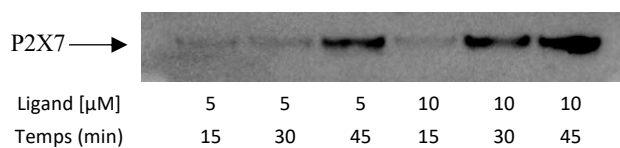
Après plus de 40 ans d'études sur le récepteur P2X7, de précieuses données manquent afin de comprendre sa physiopathologie. Pour paver la voie vers ces dernières, des outils innovants sont nécessaires. Dans cette optique, Nous développons une technique de marquage covalent spécifique du récepteur natif. Utilisant la spécificité de l'interaction ligand-cible, nous avons modifié un antagoniste du RP2X7 avec une fonction électrophile N-alkyl-N-acyl-sulfonamide à son extrémité accessible au solvant<sup>1</sup>. L'affinité du ligand pour sa cible permet un rapprochement spatial de cette fonction avec un acide aminé nucléophile endogène (i.e. groupe ε-amino de lysine). Cette proximité permet le transfert d'acyle sur la lysine et par extension, le transfert d'une molécule sonde. Ceci sélectivement au sein d'un environnement cellulaire complexe.

### A. Schéma du marquage



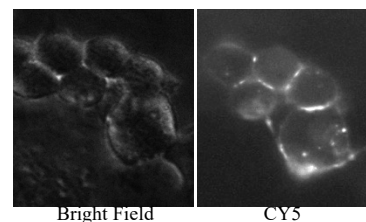
### B. Western-blot

Marquage à la biotine. Pull-down billes d'avidine



### C. Microscopie

Marquage à la biotine. Couplage Streptavidine-CY5



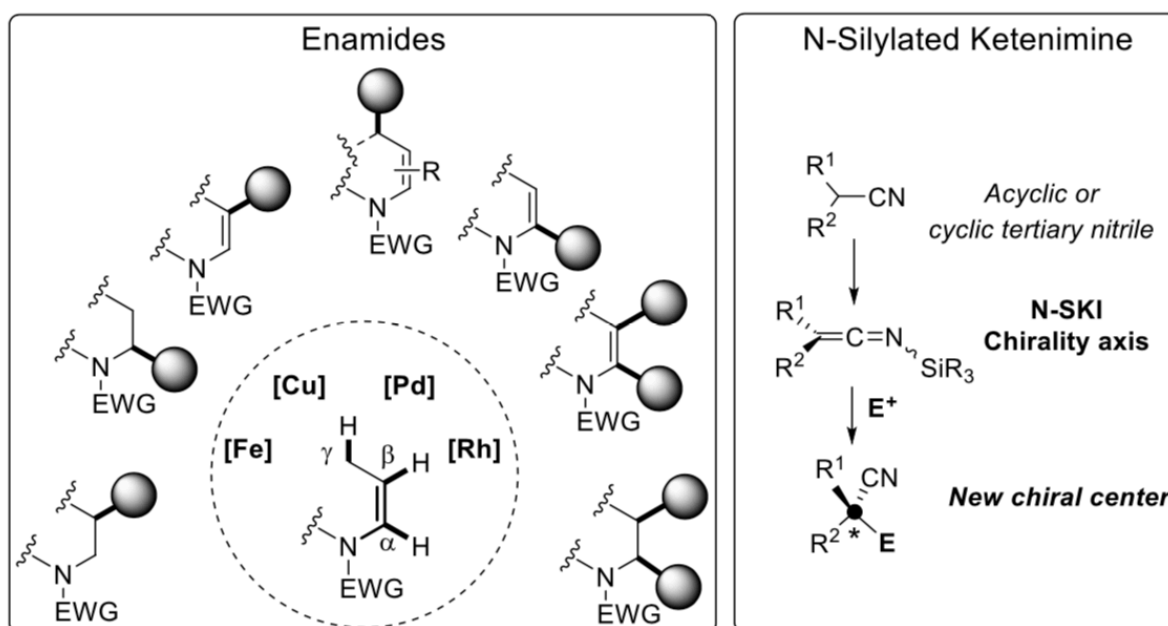
<sup>1</sup>Tamura, T. ; Ueda T. ; Goto T. ; Tsukidate T. ; Shapira Y. ; Nishikawa Y. ; Fujisawa. and Hamachi I. ; Nature Comm. 2018, 9:1870

## Enamides, Ketenimines and Catalysis : An Access to Molecular Diversity

Torun, Damla<sup>1</sup>; Nicolas, Cyril,<sup>1</sup> Gillaizeau, Isabelle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICOA UMR 7311 CNRS, Pôle Chimie, Université d'Orléans, rue de Chartres, 45100 Orléans isabelle.gillaizeau@univ-orleans.fr

Atom economy, harmless and inexpensive solvents, catalytic reagents and readily available substrates without preliminary functionalization are fundamental criteria for accessing efficient reactions. The continuing demand to synthesize new and original collections of small molecules with useful therapeutic properties and also to understand the mechanisms that control biological processes still required the development of new and efficient synthetic methods. Taking into account the ubiquity of nitrogen in nature and life sciences, the central theme of our work has been mainly focused on the synthesis of functionalized enamides which has been of long-standing interest to the chemical community as this motif is contained in several bioactive natural products. Furthermore, they have been widely used as valuable building blocks in order to introduce nitrogen based functionalities into various organic systems. In this context and since several years, our group is focused on the development of new methods to enable the selective functionalization of various acyclic or cyclic enamides, and ketenimines [1].



[1] (a) Bertho, S.; Rey-Rodriguez, R.; Colas, C.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur.J.* **2017**, *23*, 17674. (b) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548. (c) Rey-Rodriguez, R.; Jestin, G.; Gandon, V.; Grelier, G.; Retailleau, P.; Darses, B.; Dauban, P.; Gillaizeau, I. *Adv.Synth. Catal.* **2018**, *360*, 513. (d) Pal, S.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 14, 5621. (e) Sukach, V.; Melnykov, S.; Bertho, S.; Diachenko, I.; Retailleau, P.; Vovk, M.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2340. (f) Habert, L.; Sallio, R.; Durandetti, M.; Gosmini, C.; Gillaizeau, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5175.

## Non-Peptidic Nile Red-based Fluorogenic Probes for Live-Cell GPCRs Imaging

Hanser, F.<sup>1</sup>, Marsol, C.<sup>1</sup>, Valencia, C.<sup>2</sup>, Villa, P.<sup>2</sup>, Klymchenko, A. S.<sup>3</sup>, Karpenko, I. A.<sup>1</sup>, and Bonnet, D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Therapeutic Innovation, UMR 7200 CNRS-University of Strasbourg, LabEx MEDALIS, 67401 Illkirch, France.

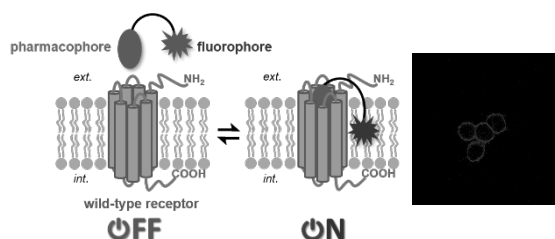
<sup>2</sup>PCBIS, UMS 3286 CNRS-University of Strasbourg, LabEx Medalis, 67401 Illkirch, France.

<sup>3</sup>Laboratory of Bioimaging and Pathologies, UMR 7021 CNRS-University of Strasbourg, 67401 Illkirch, France.

fabien.hanser@unistra.fr

Fluorogenic probes are probably the most powerful tools in biological sensing, enabling direct quantification of an analyte without removal of unreacted probe and providing the possibility of *in vivo* monitoring of molecular interactions.<sup>[1]</sup> Especially, fluorogenic probes will be of high interest to study G protein-coupled receptors (GPCRs), the largest and most diverse group of membrane receptors in eukaryotes, at the surface of living cells (Figure 1). Recently peptidic fluorogenic probes have been developed for imaging and quantifying of GPCRs in living cells.<sup>[2]</sup> However such probes present several limitations because of their low metabolic stability, high molecular weight and limited passage through biological membranes.

To overcome these drawbacks non-peptidic fluorogenic probes were designed. The oxytocin receptor (OTR), a GPCR involved in the modulation of social behavior, was used as a model. A fluorogenic and solvatofluorochromic dye Nile Red was grafted onto an OTR selective non-peptidic antagonist<sup>[3]</sup> via PEG spacers of different lengths. Thereby, the modulation of the length of the spacer allowed us to fine-tune the fluorogenic properties and the non-specific interactions of the probes. One of them demonstrated a clear staining of the receptor in living cells expressing the OTR, with no detectable non-specific interactions with cellular membranes, thus being the first efficient non-peptidic fluorogenic probe for the OTR. Moreover, its solvatofluorochromic character enabled the evaluation of the polarity of the microenvironment of the probe by two-color confocal microscopy. The developed probe constitutes a promising tool for the imaging of the OTR in living cells. Furthermore, the concept of non-peptidic fluorogenic probes could be extended to other GPCRs.



**Figure 1** : Fluorogenic approach

[1] A. Nadler, P. Schultz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 2408-2410.

[2] I. A. Karpenko, M. Collot, L. Richert, C. Valencia, P. Villa, Y. Mély, M. Hibert, D. Bonnet, and A. S. Klymchenko, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137, 405-412.

[3] A. Brown, T. B. Brown, A. Calabrese, D. Ellis, N. Puhalo, M. Ralph, and L. Watson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 516-520.



## Design and studies of charge transport through G-quadruplex

Jonny, C.<sup>1,2</sup>; Éric, D.<sup>1</sup> et Benjamin, E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ingénierie et Interactions BioMoléculaires

570 rue de la Chimie Université Grenoble Alpes 38041 GRENOBLE France

<sup>2</sup> Supramolecular Photochemistry and Organic Chemistry

Place Louis Pasteur 1, bte L4.01.02 – 1348 Louvain-la-Neuve – Belgique

jonny.chan@univ-grenoble-alpes.fr

Charge transport in DNA duplex has been extensively studied during these past dozens of years since its discovery.<sup>1</sup> Due to the  $\pi$ -stack of the bases forming the double helical structure of DNA, positive charge (hole) or negative charge (electron) can migrate along the macromolecule.<sup>2</sup> It has also been highlighted that the oxidative damage of the guanine base, potentially leading to cancer formation, is due to charge transfer in DNA. Thus detecting oxidative damage via charge transport has been envisaged.<sup>3</sup> Moreover, with the capabilities of charge transport through the  $\pi$ -stack, DNA could also act as a nanowire for microelectronics.<sup>4</sup> Apart from the canonical form of DNA, the double helical structure, DNA molecule can also be folded into G-quadruplexes (G4). In the 60s, it has been demonstrated that four guanines can self-assemble into a G-quartet, stabilized by Hoogsteen like hydrogen bonds.<sup>5</sup> In regions rich in guanine bases, a series of planar G-quartets stack with each other to form the G-quadruplex.<sup>6</sup> The charge transfer in duplex DNA is known for at least twenty years but the research in charge transport through G4 is still in its infancy.

This project highlights the incorporation of a new charge injector (in order to generate a charge transfer) and a probe (for the detection of the charge transfer), firstly into a DNA duplex as a proof of concept. Then these charge injector and probe will be incorporated into a G4 in order to study the charge transport phenomenon.

[1] P. Valenta and H. W. Nürnberg, *Biophys. Struct. Mech.*, 1974, 1, 17–26

[2] J. C. Genereux and J. K. Barton, *Chem. Rev.*, 2010, 110, 1642–1662

[3] F. Shao, B. Elias, W. Lu and J. K. Barton, *Inorg. Chem.*, 2007, 46, 10187–10199

[4] A. A. Gorodetsky and J. K. Barton, *Langmuir*, 2006, 22, 7917–7922

[5] M. Gellert, M. N. Lipsett and D. R. Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1962, 48, 2013–2018

[6] W. I. Sundquist and A. Klug, *Nature*, 1989, 342, 825–829

## **ABX464 : nouveau candidat médicament aux propriétés antivirales et anti-inflammatoires**

Pauline Fornarelli <sup>(1,2)</sup>, Romain Najman <sup>(1,2)</sup>, Florence Mahuteau-Betzer <sup>(2)</sup>, Noëlie Campos <sup>(1)</sup>, Aude Garcel <sup>(1)</sup>, Audrey Vautrin <sup>(1)</sup>, Laure Lapasset <sup>(1)</sup>, Karim Chebli <sup>(3)</sup>, Didier Scherrer <sup>(1)</sup>, Hartmut J. Ehrlich <sup>(1)</sup>, Jamal Tazi <sup>(1,3)</sup>

*1) ABIVAX, 1919 route de Mende, 34293 Montpellier*

*2) Institut Curie, UMR9187-U1196, Centre universitaire, Bâtiment 110, 91405 Orsay*

*3) IGMM, Université Montpellier, UMR5535, 1919 route de Mende, 34293 Montpellier*

pauline.fornarelli@abivax.com

L'un des principaux problèmes de santé publique mondiale est le VIH. Les thérapies actuelles permettent seulement de contrôler sa pandémie. Ces dernières engendrent de nombreux processus inflammatoires. Il y a donc un réel besoin de développer de nouveaux candidats médicaments présentant à la fois des propriétés antivirales et anti-inflammatoires.

Le criblage de la chimiothèque Curie-CNRS a permis d'identifier un composé montrant une activité antivirale intéressante mais présentant une cytotoxicité ne permettant pas son développement. <sup>[1]</sup> Des analogues plus flexibles de ce noyau indole polycyclique ont donc été synthétisés et sélectionnés pour leur activité anti-VIH intéressante.

ABX464 présente des propriétés prometteuses puisqu'il est le 1<sup>er</sup> antiviral à induire un contrôle à long terme de la charge virale après arrêt du traitement. A l'aide d'outils chimiques, ce nouveau mode d'action a pu être identifié et réside dans l'interaction d'ABX464 avec le Cap Binding Complex (CBC), bloquant ainsi le processus de réplication du virus. <sup>[2]</sup>

D'autres études ont montré qu'ABX464 présente un fort effet anti-inflammatoire dans le modèle DSS sur la maladie inflammatoire de l'intestin. <sup>[3]</sup> Il a été également prouvé qu'ABX464 induit une surexpression d'un micro-ARN, miR-124, qui entraîne une réponse anti-inflammatoire. <sup>[4]</sup>

Son profil d'efficacité et d'innocuité, démontré lors de différentes études cliniques de phase 2 sur des patients atteints de rectocolite hémorragique ou du VIH, fait d'ABX464 un nouveau candidat médicament aux propriétés à la fois antivirales et anti-inflammatoires.

[1] Bakkour, N.; Lin, Y.-L.; Maire, S.; Ayadi, L.; Mahuteau-Betzer, F.; Nguyen, C.H.; Mettling, C.; Portales, P.; Grierson, D.; Chabot, B.; Jeanteur, P.; Branlant, C.; Corbeau, P.; Tazi, J. PLoS Pathog 2007, 3, 10, 1530-1539.

[2] Campos, N.; Myburgh, R.; Garcel, A.; Vautrin, A.; Lapasset, L.; Schläpfer Nadal, E.; Mahuteau-Betzer, F.; Najman, R.; Fornarelli, P.; Tantale, K.; Basyuk, E.; Séveno, M.; Venables, J.P.; Pau, B.; Bertrand, E.; Wainberg, M.; Speck, R.F.; Scherrer, D.; Tazi, J. Retrovirology 2015, 12:30.

[3] Chebli, K.; Papon, L.; Conception, P.; Garcel, A.; Campos, N.; Scherrer, D.; Ehrlich, H.J.; Tazi, J. Sci Rep 2017, 7, 4860.

[4] Vautrin, A.; Manchon, L.; Garcel, A.; Campos, N.; Lapasset, L.; Laaref, A.M.; Bruno, R.; Gislard, M.; Dubois, E.; Scherrer, D.; Ehrlich, H.J.; Tazi, J. Sci Rep 2019, 9, 792

## Galactocluster-siderophore conjugates targeting *Pseudomonas aeruginosa* LecA lectin

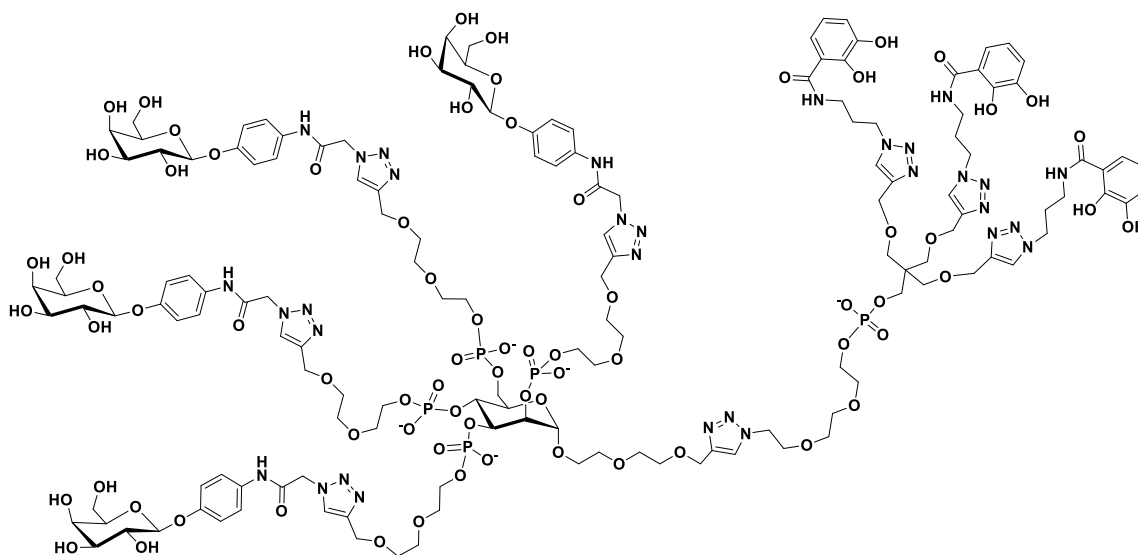
Mimouna Madaoui,<sup>1</sup> Olivier Vidal,<sup>2</sup> Albert Meyer,<sup>1</sup> Jean-Jacques Vasseur,<sup>1</sup> Alberto Marra<sup>1</sup> and François Morvan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IBMM, Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France

<sup>2</sup>UGSF, Université de Lille, CNRS, Lille, France

francois.morvan@umontpellier.fr

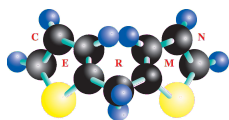
The growth of multidrug resistance is one of the major public health issues. *Pseudomonas aeruginosa* (PA) ranks among the top five virulent bacterial pathogens. We investigated the use of glycoclusters to block PA virulence factors leading to the reduction of biofilm, adhesion and internalization. We targeted the PA soluble lectin LecA that recognizes specifically the D-galactose and found that some glycoclusters were able to decrease the biofilm formation of PAO1 strain and to reduce the internalization of PA in epithelial cells [1]. Moreover, since iron plays an important role in PA growth and survival mechanisms, microorganisms produce low MW molecules named siderophores to catch this element. The Fe(III)-siderophore complex can cross the bacterial membrane by means of a sophisticated active transport. Aiming to improve the anti-infective activity of our glycoclusters, we envisaged to combine glycoclusters with pseudo-siderophores. This «Trojan Horse» strategy could help glycoclusters to cross bacteria membrane and target LecA that is located there. To this end, we have developed a synthetic strategy based on nucleic acid chemistry and click chemistry. We present here the synthesis of various galactocluster-siderophore conjugates and their biological activity against the PA infections.



### Acknowledgements

ANR "investissements d'avenir" LABEX CheMISyst, ANR-10-LABX-05-01.

[1] C. Ligeour, O. Vidal, L. Dupin, F. Casoni, E. Gillon, A. Meyer, S. Vidal, G. Vergoten, J. M. Lacroix, E. Souteyrand, A. Imberty, J. J. Vasseur, Y. Chevolut, F. Morvan, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8433.



## Conception, synthèse et caractérisation de petites molécules perturbatrices de l'agrégation de la protéine Tau

Giovannini, J.<sup>1,2</sup>, Jouanne, M.<sup>1</sup>, Sopkova-de Oliveira Santos, J.<sup>1</sup>,  
Catto, M.<sup>2</sup> et Voisin-Chiret, A.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie, Normandie Université, Unicaen, CERMN, 14000 Caen, FRANCE.

<sup>2</sup> Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”, 70125 Bari, ITALIA.  
johanna.giovannini@unicaen.fr

La maladie d'Alzheimer est une neurodégénération lente caractérisée au niveau cérébral par deux types de lésion : les plaques séniles (liées à la protéine amyloïde- $\beta$ ) et les dégénérescences neurofibrillaires (liées à la protéine tau hyperphosphorylée). Pour ces deux lésions, des séquences peptidiques clés ont été identifiées comme responsables de l'oligomérisation précoce et donc de l'initiation de tout le processus amyloïdogénique.<sup>1,2</sup>

Notre objectif est de synthétiser des petites molécules pouvant perturber les interactions protéine-protéine et empêcher l'agrégation protéique au stade précoce.

Nos travaux ont été initiés par une analyse de la conformation des séquences peptidiques clés impliquées dans l'agrégation de la protéine tau. Différents modèles d'agrégats ont été construits (exemple Fig. 1) et leur stabilité a été évaluée par des simulations de dynamique moléculaire et par des analyses des interactions inter et intramoléculaires. De plus, des simulations des modèles d'agrégats mis en présence d'une molécule perturbatrice de l'agrégation de la protéine tau, la palmatine,<sup>3</sup> ont été lancées et des mécanismes d'interaction seront proposés.

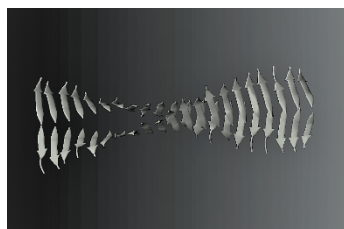


Fig. 1 : Exemple de modèle d'agrégat de la protéine tau, adoptant un mode d'organisation type fibrillaire.

De plus, un criblage par similarité de notre chimiothèque<sup>4</sup> basé sur la palmatine et des tests *in vitro* faisant partie de notre collaboration avec l'Université de Bari a mis en lumière 40 molécules points de départ pour la conception rationnelle de petites molécules pouvant perturber l'initiation de l'agrégation de la protéine tau.

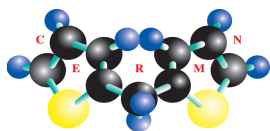
En se basant sur les premiers résultats des tests *in vitro*, nous avons synthétisé différentes séries de nouvelles molécules. Ces composés seront alors également testés pour leur potentielle capacité à perturber l'oligomérisation de la protéine Tau.

[1] Ahmed, M., Davis, J. et al. Nat. Struc. Mol. Biol. 2010, 17, 561-567.

[2] Von Bergen, M., Barghorn, S. et al. J. Biol. Chem. 2001, 276, 48165-48174.

[3] Haj, E., Losev, Y. et al. BBA – General Subjects 2018, 1862, 1565-1575.

[4] [cermn.unicaen.fr/plateformes/chimiotheque/](http://cermn.unicaen.fr/plateformes/chimiotheque/)



## Rational drug design of non-peptidic Tau aggregation inhibitors.

Jouanne, M.<sup>1</sup>; Giovannini, J.<sup>1</sup>; Jourdan, J.-P.<sup>1</sup>; Kieffer, C.<sup>1</sup>; Sopková-De Oliveira Santos, J.<sup>1</sup>; Catto, M.<sup>2</sup> and Voisin-Chiret, A. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UNICAEN, CERMN (Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie), 14032 Caen, France.

<sup>2</sup> Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, 70125 Bari, Italia.

marie.jouanne@unicaen.fr

Alzheimer's disease pathology is characterized by extracellular deposits of amyloid- $\beta$  protein ( $A\beta$ ) and intracellular neurofibrillary tangles of hyperphosphorylated Tau protein. Aggregation mechanism of Tau protein is complex but two hexapeptides  $^{275}VQIINK_{280}$  (PHF6\*) and  $^{306}VQIVYK_{311}$  (PHF6) play a major role for the formation of "zipper-like"  $\beta$ -sheet structures.<sup>1</sup> These two hexapeptides can be considered as an aggregation core and they are now therapeutic targets for rational design of small molecules able to disrupt them. Starting from two Tau aggregation disruptors from literature,<sup>2</sup> similarity screenings of our chemical library were implemented. Following 200-compound library was screened *in vitro* through an inhibition of PHF6 aggregation experiment. These studies have pointed out some different scaffolds and we have decided to synthesize new derivatives as potential inhibitors of Tau aggregation. Based on laboratory expertise in coupling reactions, two new series of polycyclic compounds have been synthesized. Then a third series of pyrrolizinone derivatives has been developed through a four step synthesis<sup>3</sup> starting from commercially available benzaldehydes (Figure 1). All the new compounds will be tested *in vitro* on the PHF6 aggregation.

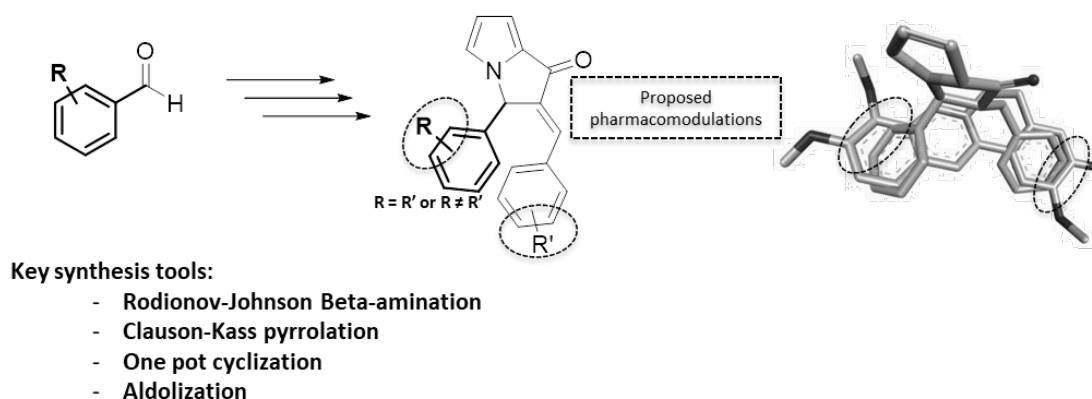


Figure 3 : Synthetic pathway and alignment of pyrrolizinone core with a known tau aggregation inhibitor.

[1] M. von Bergen, P. Friedhoff, J. Biernat, J. Heberle, E. M. Mandelkow, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2000**, 97, 5129.

[2] Haj, E. *et al., BBA - General Subjects*, **2018**, 1862, 1565–1575; Fuse *et al., Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 85.

[3] J.P., Jourdan, M. Since, L. El Kihel, C. Lecoutey, S. Corvaisier, R. Legay, *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 114, 365-379.

## Développement de sondes fluorogènes pour l'évaluation de la délivrance *in cellulo* de cargos par des Nanoémulsions

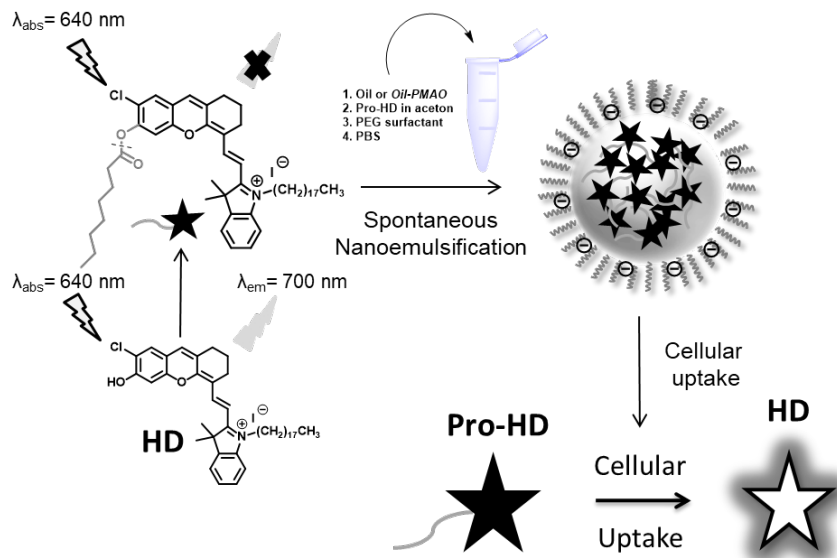
Sophie BOU,<sup>1</sup> Xinyue WANG,<sup>2</sup> Nicolas ANTON,<sup>2</sup> Andrey. S. KLYMCHENKO,<sup>1</sup> et  
Mayeul COLLOT\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Bioimagerie et Pathologies, UMR 7021, CNRS, 74 Route du Rhin, 67401  
ILLKIRCH, France

<sup>2</sup>Laboratoire de Conception et d'Applications de Biomolécules, UMR 7199, CNRS, 74  
Route du Rhin, 67401 ILLKIRCH, France

[s.bou@unistra.fr](mailto:s.bou@unistra.fr)

Depuis plusieurs années, l'intérêt pour les nanoparticules (NPs) n'a pas cessé de croître dans le domaine du cancer. Ces nouveaux objets trouvent des applications tant au niveau de la bioimagerie que du diagnostic et du traitement des cancers. L'utilisation de NPs pour la délivrance localisée de cargos (principes actifs, agents de contraste) évite les effets secondaires d'une chimiothérapie conventionnelle. Toutefois cette approche présente des inconvénients dus à certaines limitations comme i) le faible taux d'encapsulation du cargo dans les NPs et ii) le relargage précoce du cargo avant d'atteindre les cellules cancéreuses. Parmi les NPs biocompatibles, les nanoémulsions (NEs) composées d'un cœur huileux stabilisé par un surfactant ont prouvé leur capacité à délivrer efficacement une grande quantité de molécules cargo par accumulation dans les tumeurs via l'effet EPR (Enhanced Permeability and Retention).[1] Cependant, les molécules cargos devant être délivrés présentent souvent un caractère hydrophobe trop faible limitant ainsi leur solubilisation dans le cœur huileux et provoquant également un relargage prématurée hors de la NE. Dans ce projet, nous proposons une modification du cargos en prenant comme model une sonde fluorogène proche infrarouge (HD), modifiée par un vecteur à fort caractère hydrophobe et biocompatible lui conférant une meilleure affinité avec le cœur lipidique et une meilleure rétention dans ce dernier. Ce modèle fluorogène a été encapsulé avec succès dans des NEs et le relargage du cargo dans des cellules cancéreuses a été suivi par imagerie de fluorescence.



**Figure 4: Développement et synthèse d'une sonde fluorogène hydrophobe : pro-HD. Après encapsulation dans des nanoémulsions, pro-HD est relarguée et hydrolysée dans des cellules permettant l'apparition de fluorescence**



## CHEMICALLY MODIFIED ADENO-ASSOCIATED VIRUS FOR SELECTIVE GENE DELIVERY

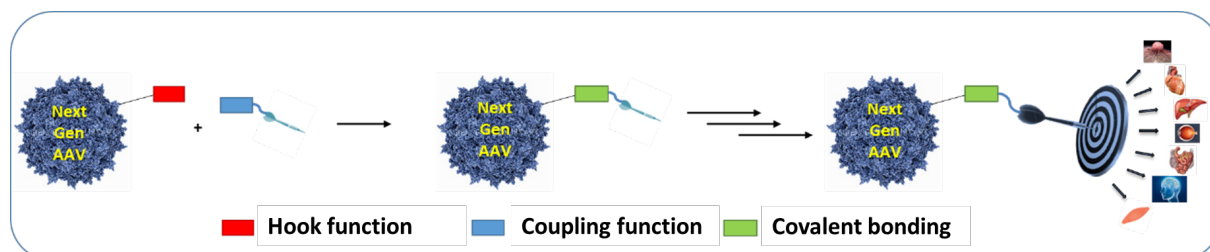
Lalys PA<sup>1,2</sup>, Leray A<sup>1,2</sup>, Julienne K<sup>1</sup>, Bouzelha M<sup>2</sup>, Penaud-Budloo M<sup>2</sup>, Ayuso E<sup>2</sup>, Deniaud D<sup>1</sup>, Mével M<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Université de Nantes, CNRS, CEISAM UMR 6230, 2, rue de la Houssinière, F-44000 Nantes, France

<sup>2</sup> INSERM UMR 1089, University of Nantes, Nantes University Hospital, 22 Boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes, France

Adeno-associated virus (AAV) are highly efficient vectors for the transfer of therapeutic genes into different target human cells. It has been shown to be effective for the treatment of genetic diseases and more than one hundred clinical trials using AAV are in progress. Those clinical trials led to the commercialization of three drugs, Glybera, Luxturna and Zolgensma. However, despite these available treatments, the use of AAV as therapeutic vectors remains a real challenge. Indeed, a number of biological factors interfere with the delivery of the therapeutic gene. These two major parameters are: tropism of the vector which is not specific enough to a cell type, inducing a large bio-distribution in the organism; and recognition of AAV by neutralizing antibodies, leading to a decrease of the efficiency of the treatment. To solve these biological limitations several genetic engineering techniques are under study.

In our case, to increase the therapeutic index of these particles, we have chosen to chemically modify the AAV *via* the coupling of ligands on its capsid. These ligands consist of a coupling function, allowing their bio-conjugation by chemical reaction on the capsid of the vector, and a recognition pattern for a specific receptor of a defined cell type. The functionalization of the virus *via* this type of ligand should allow a better tropism for the defined cell type, but should also decrease the recognition by the neutralizing antibodies. A first study<sup>[1]</sup> showed the possible functionalization of the capsid of an AAV *via* ligands possessing a recognition pattern for the asialoglycoprotein receptor (ASGPR) on the surface of hepatocyte cells<sup>[2]</sup>. These new vectors showed improved transduction for this cell type *in vitro* and better biological effects *in vivo*. The purpose of my thesis is to generate a new set of ligands with more affine recognition patterns for the ASGPR. By increasing ligands affinity, we should provide vectors with greater biological effect.<sup>[3]</sup>



[1] Mével M *et al.* **Chem. Sci.**, 2020, Advance Article doi.org/10.1039/C9SC04189C.

[2] Mével M, Deniaud D, Ayuso E, Patent WO2017EP64089 20170609, 2017.

[3] Carlos A. Sanhueza *et al.* **J. Am. Chem. Soc.**, 2017, 139 (9), 3528–3536.



## ACSL4 inhibition: a novel anti-ferroptotic strategy for treatment of neurodegenerative diseases?

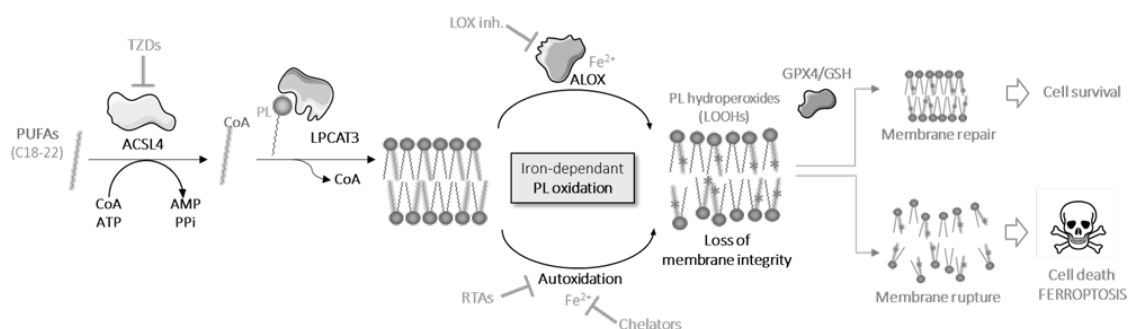
Ravez, S.<sup>1</sup>; Marteau, R.<sup>2</sup>; Mazhari, Dorooee D.<sup>2</sup>; Melnyk, P.<sup>1</sup>; Frédérick, R.<sup>2</sup> et El Bakali, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S1172 - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000, Lille, France.

<sup>2</sup> Medicinal Chemistry Research Group (CMFA), Louvain Drug Research Institute (LDRI), Université Catholique de Louvain (UCLouvain), Brussels, Belgium.

severine.ravez@univ-lille.fr

Over the past decade, a number of regulated cell death (RCD) has been identified shaking up cell death paradigm in multiple pathologies including neurodegenerative diseases (NDDs). Particularly, ferroptosis was shown to have significant implications in both Alzheimer's and Parkinson's disease. Ferroptosis, first coined in 2012, is a RCD characterized by iron-dependent accumulation of lipid hydroperoxides associated with an insufficient capacity to eliminate these oxidation products.[1] Hence, anti-ferroptotic agents including iron chelators and radical-trapping antioxidants have attracted much attention lately.[2]



**Figure 1: Schematic representation of molecular pathways involved in lipid peroxidation.** Ferroptosis inhibitors are colored blue. ACSL4, acyl-CoA synthetase long chain 4; ALOX, arachidonate lipoxygenase; AMP, adenosine monophosphate; ATP, adenosine triphosphate; CoA, coenzyme A; PUFAs, polyunsaturated fatty acids; GPX4, glutathione peroxidase 4; GSSG, glutathione disulfide; LPCAT3, lysophosphatidylcholine acyltransferase 3; PL, phospholipids; PPI, pyrophosphate; RTAs, radical-trapping antioxidants; TZDs, thiazolidinediones.

A recent report uncovered acyl-CoA synthetase long-chain 4 (ACSL4) as a critical contributor to ferroptosis execution.[3] This enzyme catalyzes the conversion of long-chain fatty acids to their acyl-CoA active form. Genetic and pharmacological inhibition of ACSL4 by thiazolidinediones (TZDs) were found to suppress ferroptosis. Therefore, ACSL4 inhibitors are emerging as attractive anti-ferroptotic agents.

The goal of our research program is to develop novel ACSL4 inhibitors to help establish the potential link between ACSL4, ferroptosis and NDDs. Here, we describe our general approach to discover several series of novel ACSL4 ligands.

[1] Dixon SJ *et al.*, Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. **2012**; 149(5): 1060

[2] Angeli JPF *et al.*, Ferroptosis Inhibition: Mechanisms and Opportunities. *Trends Pharmacol Sci*. **2017**; 38(5): 489.

[3] Doll S *et al.*, ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*. **2017**; 13(1): 91.

## Stapled Peptides as inhibitors of the SUMO Pathway for the treatment of Acute Myeloid Leukemia

Dréan, B.<sup>1</sup>; Recasens, C.<sup>2</sup>; Moreau, J.<sup>1</sup>; Scholtes, T.<sup>1</sup>; Borissova, D.<sup>1</sup>; Pérez, J.<sup>3</sup>; Lois, M.<sup>3</sup>; Bossis, G.<sup>2</sup>; Legrand, B.<sup>1</sup> and Amblard, M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), UMR 5247 CNRS-UM-ENSM, 15 avenue Charles Flahault, BP 14491, 34093 Montpellier Cedex 5, France

<sup>2</sup>Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM), UMR 5535 CNRS-UM, 1919 Route de Mende, 34293 Montpellier Cedex 5, France

<sup>3</sup>Center for Research in Agricultural Genomics (CRAG), Cerdanyola del Vallès 08193 – Barcelone, Espagne

benedicte.drean@umontpellier.fr

In the last 40 years, no major improvement has been made in the treatment of the Acute Myeloid Leukemia (AML): a hematological malignancy of the myeloid lineage. A significant proportion of patients (20-30%) does not respond to the classical chemotherapy agents (such as anthracycline and cytarabine) and the rate of relapses is very important. Importantly, we showed that SUMOylation is involved in AML resistance to both chemotherapies<sup>[1]</sup> and to the differentiation therapies based on the all-trans retinoic acid (ATRA).<sup>[2]</sup> The SUMOylation is a post-translational modification similar to the ubiquitination involved in protein stability, nuclear-cytosolic transport and transcriptional regulation.

In this project, our objective is to inhibit the SUMOylation by blocking interactions between proteins involved in the SUMO pathway, thus sensitizing tumor cells to chemotherapeutic or differentiating agents. First, from protein complexes structures, we identified and selected helix-mediated essential PPIs, which could be modulated thanks to  $\alpha$ -helix mimics. In particular, we focused on stapled peptide technology<sup>[3]</sup> to stabilize the natural helical peptides and enhance their resistance against the proteolytic degradation and cell penetration.

We synthesized stapled peptides from 10 to 25 residues by incorporating either a lactam or a hydrocarbon bridge at various positions and assessed their helical content using CD spectroscopy. The dissociation constant ( $K_D$ ) and the SUMOylation inhibition *in vitro* (IC50) using  $\alpha$ -screen and Luminex assays, respectively, were measured. We mapped their binding sites using <sup>15</sup>N-labeled proteins by NMR. Here, we will present the stapled peptide strategy that we used and the different biophysical and biological results that we obtained so far.

[1] Bossis et al, *Cell Report*, 2014, **7**, 1815–1823

[2] Baik et al, *Cancer Research*, 2018, **78**, 2601-2614

[3] Walensky et al, *J. Med. Chem.*, 2014, **57(15)**, 6275-6288

## Design, synthesis and evaluation of photoswitchable derivatives of azoresveratrol as new tools in optopharmacology towards neurodegenerative diseases

Patient, G.<sup>1</sup>; Agouridas, L.<sup>1</sup>; Berthet, J.<sup>1</sup>; Melnyk, P.<sup>1</sup> and Delbaere, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univ Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S1172, Lille Neuroscience & Cognition, F-59000  
Lille, France  
laurence.agouridas@univ-lille.fr

Optopharmacology is a very promising innovative technology offering unique opportunities for in vitro and in vivo investigation, based on photoswitchable ligands that can be switched ON and OFF with light, a non-invasive regulatory element for biological applications combined to a very high spatial and temporal precision.[1] Neurodegenerative diseases share common features such as aggregated proteins called “amyloid” ( $\beta$ -amyloid,  $\alpha$ -syn, Tau...). Processes of oligomerization, fibrillization and aggregation all imply structures based on  $\beta$ -sheets organization. Many compounds are reported in the literature as inhibitors of fibril formation of amyloid but recently, oligomeric species were pointed out as toxic intermediates.[2] Locking or inhibiting them and understanding the mechanism of their formation are of high interest. Our approach consists in using photoswitchable molecules: the “OFF” state is inactive while the “ON” state is capable of inhibiting amyloid formation (Fig.1a). In this way, we expect a spatial-temporal control of the molecule allowing inhibition, segregation and evaluation of the intrinsic toxicity of intermediate species throughout the kinetic of aggregation. Azobenzenes are photoswitches with excellent properties of stability, reliability and tenability, while Resveratrol (Stilbene) is a polyphenol reported as potential inhibitor of amyloid formation, but with poor photostability. We have therefore developed the design and synthesis of azoresveratrol derivatives to combine both photoswitchable and inhibiting properties (Fig.1b). Their photo-response is investigated by spectroscopic methods (UV-Vis/NMR coupled to light irradiation). Their inhibitory effect on amyloid formation is currently under evaluation using fluorescence spectroscopy on PHF6 hexapeptide, a Tau protein aggregation model.

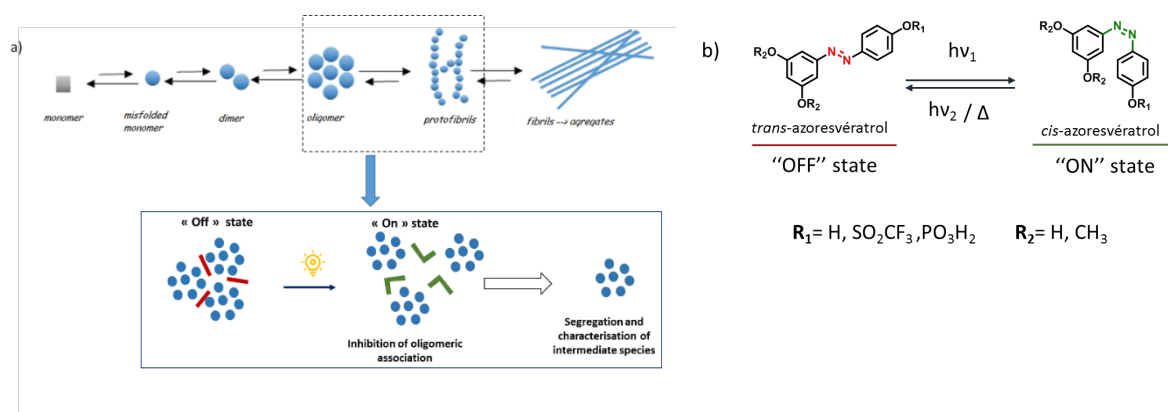


Figure 1: (a) Hypothesis of mode of action of photoswitches in the amyloid-aggregation process; (b) Photo-isomerization of azoresveratrol.

- [1] Szymański W.; Beierle J.M.; Kistemaker H.A.V.; Velema W.A.; Feringa B.L. Reversible photocontrol of biological systems by the incorporation of molecular photoswitches. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6114-6178.  
[2] Chiti, F.; Dobson, C.M. Protein Misfolding, Amyloid formation, and human disease: a summary of progress over the last decade. *Annu. Rev. Biochem.* **2017**, *86*, 27-68.

## Indazoles: From medicinal chemistry to fluorescent probes

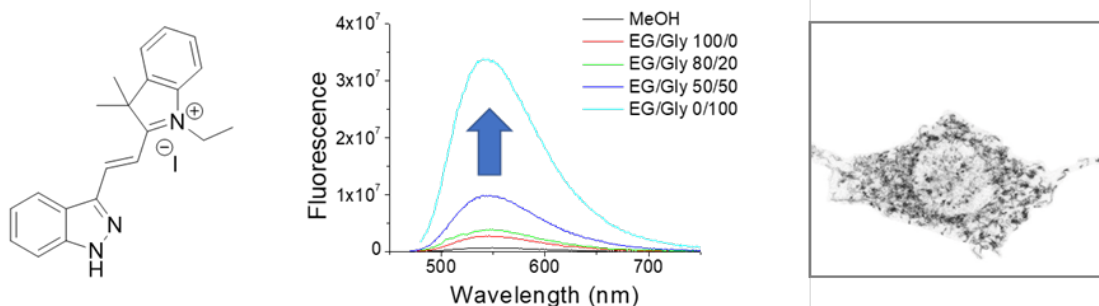
Margot Boujut, Arnaud Chevalier, Thibault Gallavardin, Xavier Franck

UMR-6014 COBRA, IRCOF –Normandie Université, 76821 Mont-Saint-Aignan cedex  
xavier.franck@insa-rouen.fr

The recurrence of the indazole moieties in pharmaceutical chemistry, along with their chemical versatility, makes them interesting building blocks to design selective molecular probes. Yet, their optical properties remain largely unknown<sup>[1]</sup> and to this day, very few chromophores take advantage of their unique extended  $\pi$ -system and electron donating ability<sup>[2]</sup>.

We recently developed a fast and direct synthesis to substituted indazoles<sup>[3]</sup> in order to build a library of new fluorophores. These exotic donor-acceptor molecules present pro-fluorescent properties and can probe the viscosity of their environment.<sup>[4]</sup> This pro-fluorescence effect arises when the free rotation around the central double bond of the molecule is hindered either by viscous medium or by target recognition.

*In cellulo*, two families of molecular probes were identified and gave promising results for lipidic and mitochondrial imaging. One of them is illustrated below.



**Figure:** (left) Structure of push-pull indazole derivative, (center) Effect of the solvent viscosity on its fluorescence, (right) Fluorescence image on live cells.

[1] (a) J. Catalan et al. *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 10606–10612 (b) S. K. Saha, S. K. Dogra *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, **1997**, 110, 257–266 (c) Review: J. Catalan *Arkivoc*, **2013**, 2014, 57-70

[2] (a) J. Liu, H. Liu, S. Pu *Tet. Lett.*, **2015**, 56, 5223–5227 (b) J. Joubert, S. van Dyk, S. F. Malan *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 8952–8958

[3] A. Chevalier, A. Ouahrouch, A. Arnaud, T. Gallavardin, X. Franck *RSC Adv.*, **2018**, 8, 13121–13128

[4] S.-C. Lee, J. Heo, H. C. Woo, J.-A. Lee, Y. H. Seo, C.-L. Lee, S. Kim, O.-P. Kwon *Chem. Eur.J.*, **2018**, 24, 13706-13718

## Multi-action compounds for the treatment of Alzheimer's disease : a ligand-based approach

Gay M<sup>1</sup>, Evrard C<sup>1</sup>, Descamps<sup>1</sup>, Tautou M<sup>1</sup>, Carato P<sup>1</sup>, Renault N<sup>2</sup>, Coevoet M<sup>1</sup>, Eddarkaoui S<sup>1</sup>, Larchanché PE<sup>1</sup>, Vingtdeux V<sup>1</sup>, El Bakali J<sup>1</sup>, Sergeant N<sup>1</sup>, Melnyk P<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S1172 – Lille Neuroscience & Cognition, F-59000, Lille, France

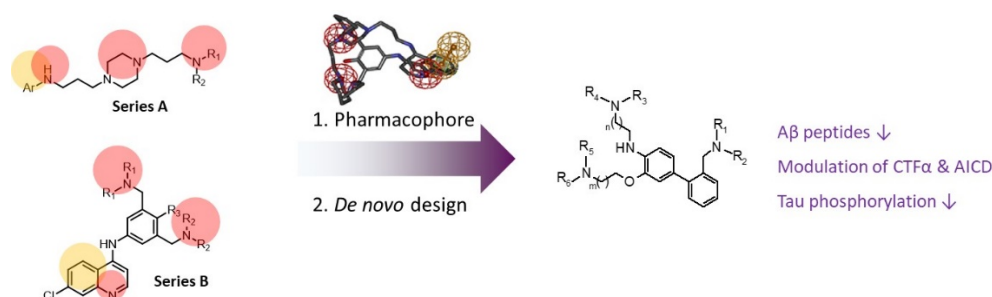
<sup>2</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France

patricia.melnyk@univ-lille.fr

AD is a multifactorial slow and progressive dementing disease that combines several mechanisms. So far, most efforts have been focused on either part of the pathology. Two pathological processes leading to the so-called amyloid deposits and neurofibrillary degeneration are the bases of Alzheimer's disease. Addressing Alzheimer therapeutic should most likely consider both pathological processes. Our interest is to identify novel pharmacological targets, propose and develop novel drugs ideally targeting simultaneously APP metabolism and Tau pathology. We developed two series of compounds derived from either *N,N'*-disubstituted piperazines (series A) (1-3) or anilinoquinolines (series B) (4) that demonstrated activities on both processes and are at the origin of new families. The lead compound of series A is currently starting phase II clinical trials.

A ligand-based pharmacophore modeling approach, coupled with *de novo* design was implemented. *In vitro* experiments were performed. Well-characterized transgenic mice were used and cognition benefits were measured using behavioural tests.

Several families of compounds were designed and synthesized with expected profile (5,6). One family showed indirect beta-secretase inhibition and efficiency against the cognitive deficits in Thy-Tau22 model of hippocampal Tau pathology and will be presented.



### References

- (1) Melnyk P et al. WO 2006 051489.
- (2) Melnyk P et al. ACS Chem Neurosci, 2015, 6(4), 559-69.
- (3) Sergeant N et al. Neurobiol Dis, 2019, S0969-9961, 30327-9.
- (4) Delacourte A et al. EP2010069897, US 13/515,570
- (5) Carato P et al. EP 18305932.8.
- (6) Gay M et al. Eur J Med Chem, 2018, 159, 104-125.



## Design and Synthesis of MSBD-based PAL probes : Toward the elucidation of the mode of action of a new series of anti-Alzheimer agents

Baud C<sup>1</sup>, Descamps<sup>1</sup>, Aboulouard S<sup>2</sup>, Coevoet M<sup>1</sup>, Larchanché PE<sup>1</sup>, Salzet M<sup>1</sup>, Fournier I<sup>2</sup>, El Bakali J<sup>1</sup>, Sergeant N<sup>1</sup>, Melnyk P<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S1172 – Lille Neuroscience & Cognition, F-59000, Lille, France

<sup>2</sup> Univ Lille, Inserm, U1192 – Protéomique Réponse Inflammatoire Laboratoire PRISM - UMR U1192 - 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France

patricia.melnyk@univ-lille.fr

Alzheimer's disease (AD), for which no curative treatment is available is characterized by both Tau and Amyloid pathologies. MSBD, a family of molecules developed in our lab, was shown to be active both in vitro and in vivo in AD representative cellular and animal models [1,2,3]. Although the lead of this series, AZP2006, has successfully passed phase one clinical trials, its molecular target(s) is still unknown. The aim of our study is to identify and localize the main target(s) of MSBD

In order to work “in cellulo”, we choose to use photoaffinity labeling (PAL) with a two-components probe strategy : (i) the active molecule modified with a photoactivable cross linker to link covalently the putative target upon irradiation and (ii) a reporter tag, in our case either biotin to purify the putative target or a fluorophore to localize the target in the cell using confocal microscopy. Alkyne in (i) and azide in (ii) functionalities allows a subsequent conjugation step through a click chemistry reaction.

Colocalisation of our probe-target complex and LAMP2 protein in the lysosome was shown by confocal microscopy. Competition experiments using AZP2006 confirmed the specificity of the signal. The target(s) are being identified by mass spectrometry and protocols for protein enrichment were tested.

Target(s) identification of the MSBD family is the first step to understand how these molecules work and then optimize their anti-AD potential.

### References

- (1) Melnyk P et al. WO 2006 051489.
- (2) Melnyk P et al. ACS Chem Neurosci, 2015, 6(4), 559-69.
- (3) Sergeant N et al. Neurobiol Dis, 2019, S0969-9961, 30327-9.

## Use of calixarenes bearing diazonium groups for the development of robust monolayers with unique tailored properties

Ludovic Troian-Gautier,<sup>1</sup> Alice Mattiuzzi,<sup>2</sup> Olivia Reinaud,<sup>3</sup> Corinne Lagrost,<sup>4</sup> Ivan Jabin,<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lab. de Chimie Organique, ULB, CP 160/06, 50 av. F.D. Roosevelt, 1050 Brussels, Belgium

<sup>2</sup>X4C, 128 Rue du chêne Bonnet, 6110 Montigny-le-tilleul, Belgium

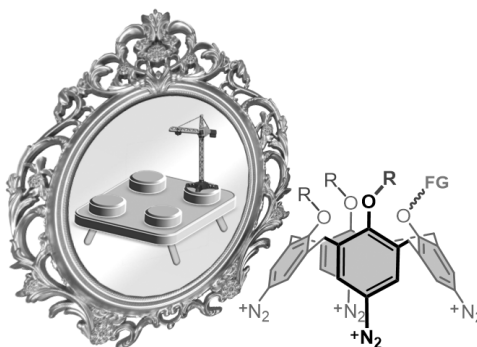
<sup>3</sup>LCBPT, CNRS UMR 8601, Univ. de Paris, 45 rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France

<sup>4</sup>Univ. Rennes, CNRS, ISCR-UMR 6226, F-35000 Rennes, France

[ijabin@ulb.ac.be](mailto:ijabin@ulb.ac.be)

Surface modification represents an active field of research that finds applications, amongst others, in the development of medical devices, sensors and biosensors, anti-biofouling materials, self-cleaning surfaces, surfaces with controlled wettability, corrosion resistance, heterogeneous catalysis and microelectronics. For some applications, surface functionalization with a nanometric-size monolayer is desired.

The recent advances in the use of calixarene diazonium derivatives for the formation of robust and compact monolayers will be presented.<sup>[1-9]</sup> Common synthetic routes to these derivatives will first be described, followed by their use for surface modification of conductive, semi-conductive and insulating surfaces as well as nanoparticles. Experimental evidences showing the formation of compact, robust and post-functionalizable monolayers of controlled composition will then be presented. Finally, the use of these tailored surfaces for applications such as anti-biofouling, chemical sensing in water and the development of hydrophobic surfaces will be discussed.



- [1] A. Mattiuzzi, I. Jabin, C. Mangeney, C. Roux, O. Reinaud, L. Santos, J.-F. Bergamini, P. Hapiot and C. Lagrost, *Nat. Commun.*, 2012, **3**, 1130.
- [2] L. Santos, A. Mattiuzzi, I. Jabin, N. Vandencastele, F. Reniers, O. Reinaud, P. Hapiot, S. Lhenry, Y. Leroux and C. Lagrost, *J. Phys. Chem. C*, 2014, **118**, 15919-15928.
- [3] L. Troian-Gautier, D. E. Martínez-Tong, J. Hubert, F. Reniers, M. Sferrazza, A. Mattiuzzi, C. Lagrost and I. Jabin, *J. Phys. Chem. C*, 2016, **120**, 22936-22945.
- [4] L. Troian-Gautier, H. Valkenier, A. Mattiuzzi, I. Jabin, N. V. den Brande, B. V. Mele, J. Hubert, F. Reniers, G. Bruylants, C. Lagrost and Y. Leroux, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 10493-10496.
- [5] J. P. Buttress, D. P. Day, J. M. Courtney, E. J. Lawrence, D. L. Hughes, R. J. Blagg, A. Crossley, S. E. Matthews, C. Redshaw, P. C. Bulman Page and G. G. Wildgoose, *Langmuir*, 2016, **32**, 7806-7813.
- [6] G. De Leener, F. Evoung-Evoung, A. Lascaux, J. Mertens, A. G. Porras-Gutierrez, N. Le Poul, C. Lagrost, D. Over, Y. R. Leroux, F. Reniers, P. Hapiot, Y. Le Mest, I. Jabin and O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 12841-12853.
- [7] H. Valkenier, V. Malytskyi, P. Blond, M. Retout, A. Mattiuzzi, J. Goole, V. Raussens, I. Jabin and G. Bruylants, *Langmuir*, 2017, **33**, 8253-8259.
- [8] P. Blond, A. Mattiuzzi, H. Valkenier, L. Troian-Gautier, J.-F. Bergamini, T. Doneux, E. Goormaghtigh, V. Raussens and I. Jabin, *Langmuir*, 2018, **34**, 6021-6027.
- [9] V. Malytskyi, L. Troian-Gautier, A. Mattiuzzi, S. Lambotte, B. Cornelio, C. Lagrost and I. Jabin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, **2018**, 6590-6595.

## Rational design of bisubstrate-type analogs as inhibitors of DNA

### methyltransferases in cancer cells and malaria

Ludovic Halby<sup>a,c</sup>, Flore Nardella<sup>b</sup>, Yoann Menon<sup>c</sup>, Veronique Masson<sup>c</sup>, Elie Hammam<sup>b,d</sup>, Diane Erdmann<sup>a,e</sup>, Véronique Cadet-Daniel<sup>a</sup>, Roger Peronet<sup>b</sup>, Salah Mecheri<sup>b</sup>, Artur Scherf<sup>b</sup>, Paola B. Arimondo<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>. Epigenetic Chemical Biology, Department of Structural Biology and Chemistry, Institut Pasteur, UMR n°3523, CNRS, 28 Rue du Dr Roux, Paris 75015, France.

<sup>b</sup>. Unité Biologie des Interactions Hôte-Parasite, Département de Parasites et Insectes Vecteurs, Institut Pasteur, CNRS ERL 9195, INSERM Unit U1201, 25-28 Rue du Dr Roux, Paris 75015, France.

<sup>c</sup>. Institut de Recherche Pierre Fabre, 6 rue H Curien, 31100 Toulouse, France.

<sup>d</sup>. Ecole doctorale Complexité du Vivant ED515, Sorbonne Universités, Paris 6, Paris 75005, France.

<sup>e</sup>. Ecole Doctorale MTCI ED563, Université de Paris, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

Ludovic.halby@pasteur.fr

Epigenetic modifications participate to control gene expression and DNA methylation is a major actor of the epigenetic regulation. The DNA methyltransferases (DNMTs) catalyze the addition of a methyl group to the C5 position of the deoxycytidines at CpG sites. Inhibition of DNMTs by small molecules is promising to tackle different diseases such as cancer or malaria. In cancer, aberrant DNA hypermethylation of the promoter of tumor suppressor genes is commonly observed, inducing the silencing of the tumor suppressor genes that can be reactivated with an efficient DNMT inhibitor. We designed quinazoline-quinoline derivatives as potent inhibitors of DNMT3A and DNMT1.<sup>1</sup> The most potent inhibitors were studied in cancer cell lines and showed their ability to induce demethylation of promoters, chromatin opening at promoters and genes reactivation, illustrating the interplay between nucleosome positioning, histone modifications and DNA methylation. Based on a previous report that showed the presence of DNA methylation in *Plasmodium*, the DNMT inhibitors were tested against malaria infection.<sup>2</sup> The DNMT inhibitors were able to kill the parasite including artemisinin-resistant field isolates adapted to culture in the low nanomolar range. They reduce the ability of parasite extracts to methylate DNA and show *in vivo* activity at 10mg/kg. These potent inhibitors are a new starting point to develop fast-acting antimalarials that could be used in combination with artemisinin.

1) Rational Design of Bisubstrate-Type Analogues as Inhibitors of DNA Methyltransferases in Cancer Cells. *J. Med. Chem.* 2017, 60, 11, 4665-4679.

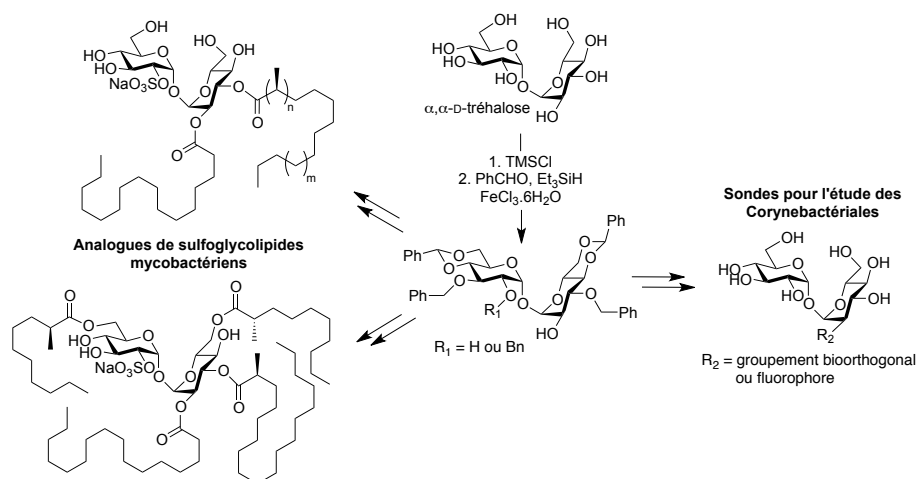
2) DNA Methylation Bisubstrate Inhibitors Are Fast-Acting Drugs Active against Artemisinin-Resistant *Plasmodium falciparum* Parasites. *ACS Cent. Sci* ; 2019, DOI: 10.1021/acscentsci.9b00874.

## Catalyse tandem pour la protection sélective du tréhalose : Vers la synthèse d'outils moléculaires pour l'étude des Corynebacterales

Yann Bourdreux<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Synthèse de Molécules et Macromolécules pour le Vivant et l'Environnement, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO), UMR 8182, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, CNRS, F-91405 Orsay, France  
yann.bourdreux@u-psud.fr

L' $\alpha, \alpha$ -D-tréhalose est un disaccharide non réducteur de symétrie  $C_2$ , composé de deux unités glucose liées en position anomérique. On peut le trouver dans certains organismes comme des champignons, levures, insectes, plantes et bactéries, notamment dans la paroi cellulaire des Corynebactériales, comportant entre autres *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent étiologique de la tuberculose. La synthèse de glycolipides complexes à base de tréhalose nécessite souvent la préparation de précurseurs sélectivement protégés. Les stratégies employées généralement reposent sur de multiples séquences de protection-déprotection, rallongeant considérablement la durée des synthèses. Dans ce contexte, nous avons développé des réactions de protection tandem « one pot » catalysées par des acides, permettant d'accéder rapidement à des mono- ou disaccharides protégées sélectivement.<sup>[1]</sup> Parmi les catalyseurs employés, le chlorure de fer(III) s'est avéré être le plus efficace sur des disaccharides et notamment le tréhalose.<sup>[1a, 1d]</sup> Ici, nous présenterons quelques modifications sélectives du tréhalose par catalyse tandem au chlorure de fer(III), étape clé dans la synthèse d'outils moléculaires ou de constituants membranaires des mycobactéries, ainsi que des exemples d'applications pour leur étude dans un contexte cellulaire.<sup>[2],[3]</sup>



[1] a) A. Français, D. Urban, J.-M. Beau, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8662 ; b) Y. Bourdreux, A. Lemétais, D. Urban, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2146 ; c) G. Despras, D. Urban, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 1067 ; d) A. Gouasmat, A. Lemétais, J. Solles, Y. Bourdreux, J.-M. Beau, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 3355.

[2] a) A. Lemétais, Y. Bourdreux, P. Lesot, J. Farjon, J.-M. Beau, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7648 ; b) B. Gau, A. Lemétais, M. Lepore, L. F. Garcia-Alles, Y. Bourdreux, L. Mori, M. Gilleron, G. De Libero, G. Puzo, J.-M. Beau, J. Prandi, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 2413.

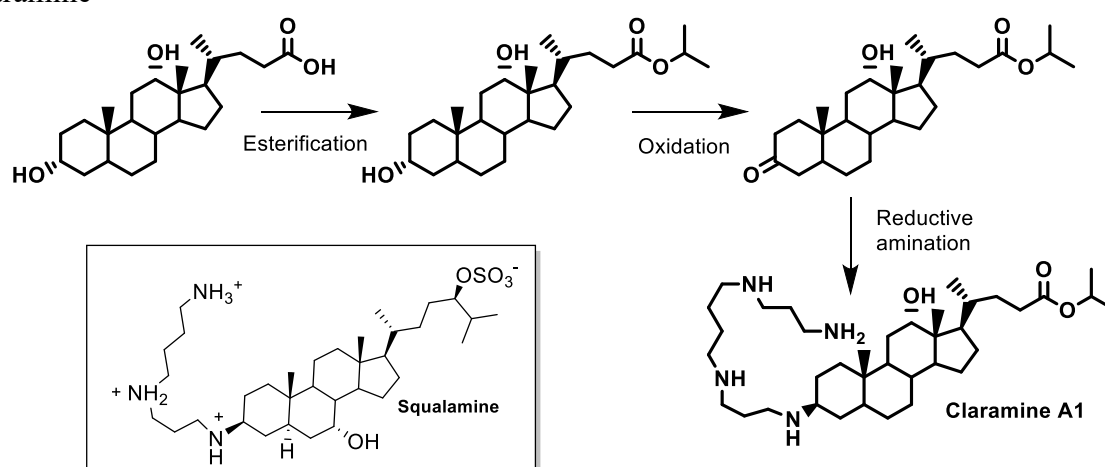
[3] E. Lesur, A. Baron, C. Dietrich, M. Buchotte, G. Doisneau, D. Urban, J.-M. Beau, N. Bayan, B. Vauzeilles, D. Guianvarc'h, Y. Bourdreux, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13074.

## Development of New Potent Antimicrobial Drugs from an Old Neglected Polyamine Scaffold

Jean Michel Brunel<sup>1</sup>, Marine Blanchet<sup>1</sup>

UMR-MD1, « Membranes et Cibles Thérapeutiques », U1261, Faculté de pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille, cedex 5. Email : bruneljm@yahoo.fr

Resistance to membrane active antibiotics requires major changes in membrane structure that in turn influences the permeability barrier, increasing susceptibility to hydrophobic antibiotics. Thus, based on our knowledge of natural polyamino derivatives such as squalamine<sup>1</sup> we designed a new class of polyaminosterol compounds issued from bile acids which we named Claramine



In this work, we particularly focused our attention on the synthesis of claramine A1 derivative<sup>2</sup>, its broad-spectrum activity as well as its antibiotic-enhancement properties and exploration of its peculiar mechanism of action against both Gram-positive and Gram-negative bacteria including the use of fluorescent dyes to evaluate changes in membrane depolarization and permeabilization.

### References:

1. Brunel *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3897-3907.
2. Blanchet *et al.* *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1018-1027.

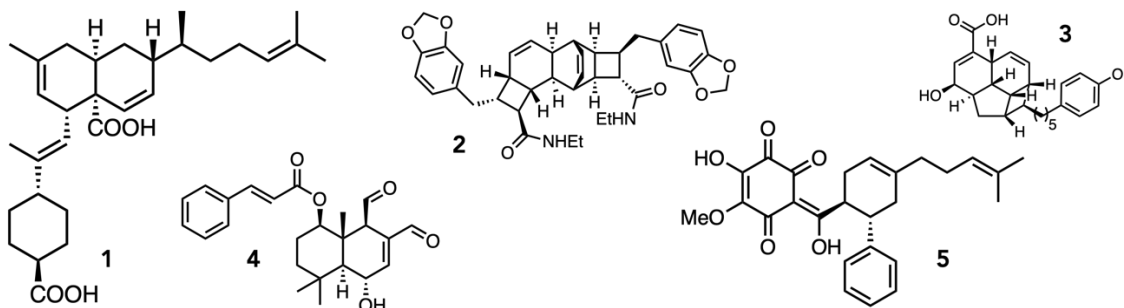
## De la biodiversité à la synthèse d'inhibiteurs multiples des protéines anti-apoptotiques

Desrat S.<sup>1</sup>; Gapil Tiamas S.<sup>1,2</sup>; Awang K.<sup>2</sup>; Abou Samra A.<sup>1</sup>; Remeur C.<sup>1</sup>; Gény C.<sup>1</sup>; Apel C.<sup>1</sup>; Dumontet V.<sup>1</sup>; Litaudon M.<sup>1</sup> et Roussi F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, UPR 2301, 91198, Gif-sur-Yvette, France

<sup>2</sup> Dpt of Chemistry, Faculty of Science, Univ. of Malaya, 50603 Kuala Lumpur, Malaysia  
sandy.desrat@cnr.fr

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est utilisée par les organismes multicellulaires pour réguler l'homéostasie tissulaire par l'élimination des cellules inutiles ou potentiellement nocives. Ces dernières années, de nombreuses études ont montré que la dérégulation des protéines de la famille Bcl-2, qui régit l'une des principales voies de l'apoptose, est impliquée dans de nombreux types de cancers. Ainsi, la restauration de l'apoptose *via* cette famille de protéines représente une stratégie prometteuse pour le développement de nouveaux agents anticancéreux. Dans le cadre de la recherche et du développement de nouveaux composés ciblant les protéines de la famille Bcl-2, des criblages *in vitro* de notre collection d'extraits de plantes (> 16.000 extraits) ont été réalisés et certains extraits ont été sélectionnés pour leur activité sur Bcl-xL, Mcl-1 et/ou Bcl-2. Des purifications bio-guidées ont conduit à l'isolement de nouveaux métabolites bioactifs comme la méiogynine A (**1**),<sup>[1]</sup> les kingianines (**2**),<sup>[2]</sup> les acides endiandriques (**3**),<sup>[3]</sup> des dérivés de type drimane (**4**),<sup>[4]</sup> ou encore l'écarlottonne (**5**),<sup>[5]</sup> Ces molécules naturelles possèdent une bonne affinité pour trois protéines anti-apoptotiques : Bcl-xL, Mcl-1 et Bcl-2.



A partir de la stratégie développée pour leurs synthèses totales asymétriques, impliquant une cycloaddition de Diels-Alder bio-inspirée, divers analogues de la méiogynine A (**1**)<sup>[6]</sup> et de l'écarlottonne (**5**)<sup>[7]</sup> ont été élaborés. Ainsi, la pharmacomodulation de ces produits naturels a conduit à de nouveaux inhibiteurs multiples des protéines de la famille Bcl-2 jusqu'à 50 fois plus actifs. Les différents résultats sur la synthèse de ces nouveaux inhibiteurs ainsi que leurs activités biologiques seront détaillés.

[1] M. Litaudon *et al.* *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 480.

[2] Leverrier M. *et al.* *Org. Lett.* **2010**, 12, 3638.

[3] a) C. Apel *et al.* *J. Nat. Prod.* **2014**, 77, 1430 ; b) M. N. Azmi *et al.* *Molecules* **2014**, 19, 1732.

[4] F. D. Fomekong *et al.* *Tetrahedron* **2008**, 64, 2192.

[5] C. Gény *et al.* *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 3179.

[6] a) S. Desrat *et al.* *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8593 ; b) S. Desrat *et al.* *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 5520.

[7] S. Gapil Tiamas *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 42, 5830.



## Uncharged Reactivators of OP-inhibited Cholinesterases

Pierre Dubois-Geoffroy<sup>1</sup>, Nicolas Probst<sup>1</sup>, Julien Gasnot<sup>1</sup>, Anissa Braïki<sup>1</sup>, Pierre Warnault<sup>1</sup>, Rachid Baati<sup>2</sup>, Xavier Brazzolotto<sup>3</sup>, Anne-Julie Gastellier<sup>3</sup>, Charlotte Courageux<sup>3</sup>, Johanne Jegoux<sup>3</sup>, José Dias<sup>3</sup>, Guilhem Calas<sup>3</sup>, Florian Nachon<sup>3</sup>, Martin Weik<sup>4</sup>, Marie-Pierre Dehouck<sup>5</sup>, Tamara Zorbaz<sup>6</sup>, Nikola Maraković<sup>6</sup>, Zrinka Kovarik<sup>6</sup>, Ludovic Jean<sup>1,\*</sup>, Pierre-Yves Renard<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Normandie University, COBRA, UMR 6014, University of Rouen; INSA of Rouen; CNRS, 1 rue Tesniere F-76821 Mont-Saint-Aignan, Cedex, France

<sup>2</sup> University of Strasbourg, Faculté de Pharmacie, CNRS/ UMR 7199 BP 24, 74 route du Rhin 67401 Illkirch, France

<sup>3</sup> French Armed Forces Biomedical Research Institute, BP7391993 Brétigny/s/Orge, France

<sup>4</sup> CEA, Institut de Biologie Structurale, F-38054 Grenoble; CNRS, UMR5075, F-38027 Grenoble; University Joseph Fourier, F-38000, Grenoble, France

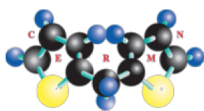
<sup>5</sup> Laboratoire de la Barrière Hémato-Encéphalique (LBHE), University of Artois, Faculté des Sciences Jean Perrin, rue Jean SOUVRAZ, 62307 Lens

<sup>6</sup> Institute for Medical Research and Occupational Health, Ksaverska cesta, Zagreb, Croatia

Pierre.dubois-geoffroy@univ-rouen.fr

The acute toxicity of OPNA (organophosphorus nerve agent) results from irreversible inhibition of AChE, a key enzyme in neurotransmission, *via* the formation of a covalent P–O bond at the catalytic serine. Inhibition of AChE leads to the accumulation of acetylcholine neurotransmitter (ACh) in the synaptic cleft causing among other symptoms, seizures and respiratory arrest leading to death. Only strong nucleophiles (typically oximes) are able to reactivate the phosphorylated-enzyme. The current urgency treatment of OPNA poisoning is based on the administration of a cocktail of three components: an antimuscarinic agent (e.g. atropine), an anticonvulsant drug (e.g. diazepam) and mono or bispyridinium AChE reactivator (e.g. pralidoxime, obidoxime, trimedoxime), which have no broad spectrum reactivation against the different OP and poorly cross the Blood Brain Barrier (BBB) to reactivate phosphorylated central AChE. After 50 years of research, there is no broad spectrum reactivator and the development of medical countermeasure against both acute and chronic intoxications by organophosphorus (OP) nerve agents continues to be a challenge.

The aim of this project is to find new and more efficient reactivators focusing on the synthesis of new uncharged reactivators able to cross the BBB, and to evaluate their *in vitro* and *in vivo* efficacy. These uncharged reactivators are composed of an AChE peripheral site binder (e.g. tetrahydroisoquinoline, donepezil-inspired, coumarine, indole, morpholine ...) linked to an oxime through a linker. They display *in vitro* reactivation potencies towards VX-, tabun- and paraoxon-inhibited human AChE that are superior to those of the mono- and bispyridinium aldoximes (e.g. 2-PAM, HI-6, obidoxime, HLö-7, TMB-4) used in the armed forces, with the potential to cross the BBB.



## Fragment-based library generation for the development of non-peptidic XIAP-BIR2 inhibitors

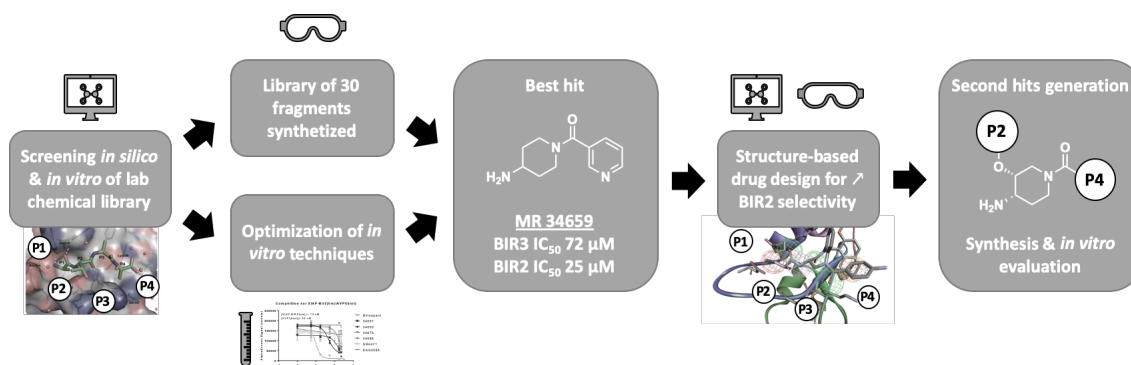
Guedeney, N.<sup>1</sup>; Antraygues, K.,<sup>1</sup> Jouanne M.,<sup>1</sup> Sopková de Oliveira Santos, J.,<sup>1</sup> Voisin-Chiret,<sup>1</sup> A.-S.<sup>1</sup> and Kieffer, C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre d'Étude et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN), EA 4258 FR CNRS 3038 INC3M, SF 4206 ICORE, Université de Caen Normandie, 14000 Caen, France  
[nicolas.guedeney@unicaen.fr](mailto:nicolas.guedeney@unicaen.fr)

Apoptosis, an essential form of programmed cell death, is a tightly regulated cellular process to eliminate unwanted or damaged cells. Resistance of apoptosis is a hallmark of cancer cells.[1] X-linked inhibitor of apoptosis proteins (XIAP) is one of key apoptosis regulators that promote cancer cell resistant to apoptosis when overexpressed.[2] Disrupting the binding of XIAP with their functional partners (caspase 3/7/9) therefore is a promising strategy to restore the apoptotic response to proapoptotic stimuli.[3]

In medicinal chemistry approaches, the most successful example is the use of small molecules to mimic interactions between BIR2 or BIR3 XIAP domains and the binding motif of SMAC, an endogenous peptidic inhibitor. If many peptidomimetic compounds have been developed last years, recurrent drawbacks are: the difficulty to achieve selectivity between members of the IAP proteins family, or between XIAP-BIR2 or XIAP-BIR3 domains, and unfavorable pharmacokinetic parameters.[4]

This past year, we have been conducted a rational approach to develop original non-peptidic inhibitors of XIAP-BIR2 domain. A first step of fragment-based drug design and optimization of *in vitro* evaluation (FPA, Alphascreen<sup>®</sup>) allowed us to obtain a first compounds library. As the fragment MR-34659 showed a promising selectivity for XIAP-BIR2, we conducted a pharmacomodulation study, based on difference between BIR2 and BIR3 domains,[5,6] in order to optimize structure-activity relationships. Our second generation of compounds is actually going on biological evaluation.



- [1] Hanahan D., *et al.* Cell **2011**, 144, 646-674  
[2] Chessari G., *et al.* J. Med. Chem. **2015**, 58, 6574-6588  
[3] Rathore R., *et al.* Apoptosis **2017**, 22, 898-919  
[4] Cong H., *et al.* J. Med. Chem. **2019**, 62, 5750-5722  
[5] Lukacs C., *et al.* Acta Cryst. **2013**, D69, 1717-1725  
[6] Donnell A. F., *et al.* J. Med. Chem. **2013**, 56, 7772-7787

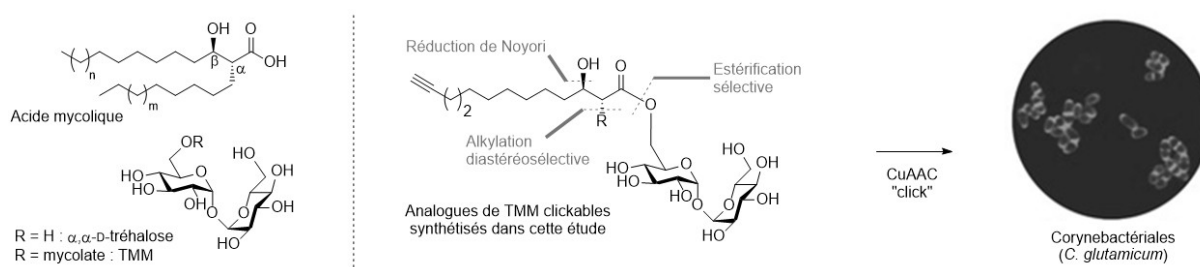
## Première synthèse d'une sonde bioorthogonale à base d'acides mycoliques pour l'étude de la paroi des mycobatéries

Lesur, E.<sup>1</sup>; Guianvarc'h, D.<sup>1</sup> et Bourdreux, Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Synthèse de Molécules et Macromolécules pour le Vivant et l'Environnement, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO), UMR 8182, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, CNRS, F-91405 Orsay, France  
emilie.lesur@u-psud.fr

Les Corynebactériales forment un ordre bactérien comportant notamment les bactéries responsables de maladies infectieuses graves telles que la tuberculose, la lèpre et la diphtérie. Ces mycobactéries possèdent une membrane externe atypique, nommée mycomembrane, contenant des acides gras complexes uniques appelés acides mycoliques. Ils sont notamment associés à un disaccharide, le tréhalose, formant le monomycolate ou dimycolate de tréhalose (TMM et TDM).<sup>[1]</sup> La mycomembrane est extrêmement résistante et imperméable aux antibiotiques et l'étude de ses constituants et de leurs voies de biosynthèse pourrait être utile au développement de nouveaux antibiotiques. Depuis dix ans, des sondes bioorthogonales, parmi lesquelles des analogues simplifiés de TMM, ont été développées dans le but d'étudier *in situ* les différents composants de cette membrane par des approches de marquage métabolique.<sup>[2,3]</sup> Cependant, jusqu'à présent, aucune de ces sondes ne prenait en compte la structure complexe des acides mycoliques naturels. Afin d'étendre la panoplie de sondes pour l'étude de la mycomembrane et des enzymes clés de son édification, l'objectif de nos travaux a été de développer une voie de synthèse permettant l'accès à des sondes analogues de TMM qui miment fidèlement la structure du TMM naturel.

Les principaux enjeux synthétiques ont été : (i) une réduction asymétrique d'un  $\beta$ -cétoester portant un groupement alcyne terminal, (ii) une alkylation diastéréosélective pour introduire la chaîne  $\alpha$  des acides mycoliques et (iii) une estérification sélective sur le tréhalose. Les synthèses de ces nouvelles sondes seront présentées ainsi que leur utilisation pour étudier et visualiser par fluorescence la mycomembrane de *Corynebacterium glutamicum* grâce à un marquage métabolique incluant une étape de chimie click.<sup>[4]</sup>



[1] Marrakchi, H.; Lanéelle, M.-A.; Daffé, M. *Chem. Bio.* **2014**, *21*, 67–85.

[2] Foley Hannah N.; Stewart Jessica A.; Kavunja Herbert W.; Rundell Sarah R.; Swarts Benjamin M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2053–2057.

[3] Kavunja, H. W.; Piligian, B. F.; Fiolek, T. J.; Foley, H. N.; Nathan, T. O.; Swarts, B. M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13795–13798.

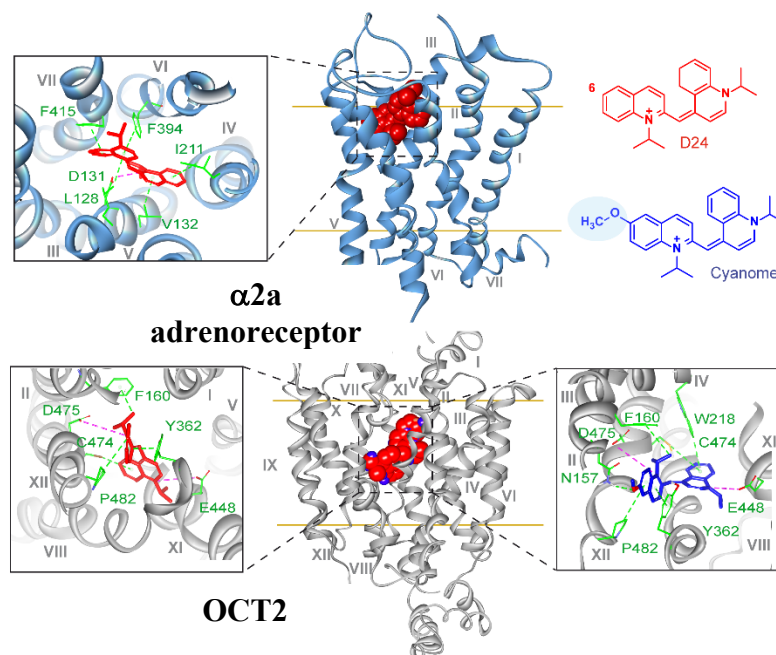
[4] Lesur, E.; Baron, A.; Dietrich, C.; Buchotte, M.; Doisneau, G.; Urban, D.; Beau, J.-M.; Bayan, N.; Vauzeilles, B.; Guianvarc'h, D.; Bourdreux, Y. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13074–13077.

## Antidepressant efficacy of a selective organic cation transporter ligand designed to penetrate the brain

Orrico-Sanchez A<sup>1</sup>, Chausset-Boissarie L<sup>2</sup>, Alves de Sousa R<sup>2</sup>, Coutens B<sup>3</sup>, Rezai Amin S<sup>1</sup>, Vialou V<sup>1</sup>, Louis F<sup>1</sup>, Hessani A<sup>2</sup>, Dansette PM<sup>2</sup>, Giros B<sup>4</sup>, Guiard BP<sup>3</sup>, Acher F<sup>2</sup>, **Pietrancosta N**<sup>1,5\*</sup>, Gautron S<sup>1\*</sup>.

1 Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Neuroscience Paris Seine, 75005, Paris, France. 2 Université Paris Descartes, CNRS, 75006, Paris, France 3 Université Paul Sabatier, CNRS, Research Center on Animal Cognition, 31062, Toulouse, France. 4 Department of Psychiatry, Douglas Mental Health Research Center, McGill University, Montreal, QC, H3A 1A, Canada. 5 Sorbonne Université, École normale supérieure, PSL University, CNRS, Laboratoire des Biomolécules, 75005, Paris, France.  
 nicolas.pietrancosta@upmc.fr

Current antidepressants act principally by blocking monoamine reuptake by high-affinity transporters in the brain. However, these antidepressants show important shortcomings, such as limited efficacy in nearly a third of patients. Here, we report the development of a prodrug targeting organic cation transporters (OCTs), atypical monoamine transporters recently implicated in the regulation of mood. Using molecular modeling, we designed an isocyanine derivative with increased selectivity for OCT2 and decreased affinity for the  $\alpha_2$  adrenoceptor, an unwanted target. This derivative was further modified into a prodrug, H2-cyanome, to increase brain penetration. In a rodent model of depression, H2-cyanome showed rapid positive effects on depression-like behaviors, including anhedonia, anxiety, social withdrawal, and memory impairment. Repeated H2-cyanome administration increased ventral tegmental area dopaminergic neuron firing, which may underlie its rapid action on anhedonia. Our findings provide a structural and mechanistic framework for the development of new classes of antidepressants and therapeutic alternatives for resistant depression and other psychiatric disturbances such as anxiety.<sup>1</sup>



[1] Orrico-Sanchez A, Chausset-Boissarie L, Alves de Sousa R, Coutens B, Rezai Amin S, Vialou V, Louis F, Hessani A, Dansette PM, Zornoza T, Gruszczynski C, Giros B, Guiard BP, Acher F, Pietrancosta N, Gautron S (2019) Antidepressant efficacy of a selective organic cation transporter blocker in a mouse model of depression. *molecular psychiatry*. 2019 Oct 16. doi: 10.1038/s41380-019-0548-4

## Exploring Copper(I) Transmembrane Transport : From Receptors to Transporters

Nathan Renier,<sup>a</sup> Olivia Reinaud,<sup>b</sup> Ivan Jabin,<sup>c</sup> and Hennie Valkenier<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Engineering of Molecular NanoSystems, Université libre de Bruxelles, Belgium*

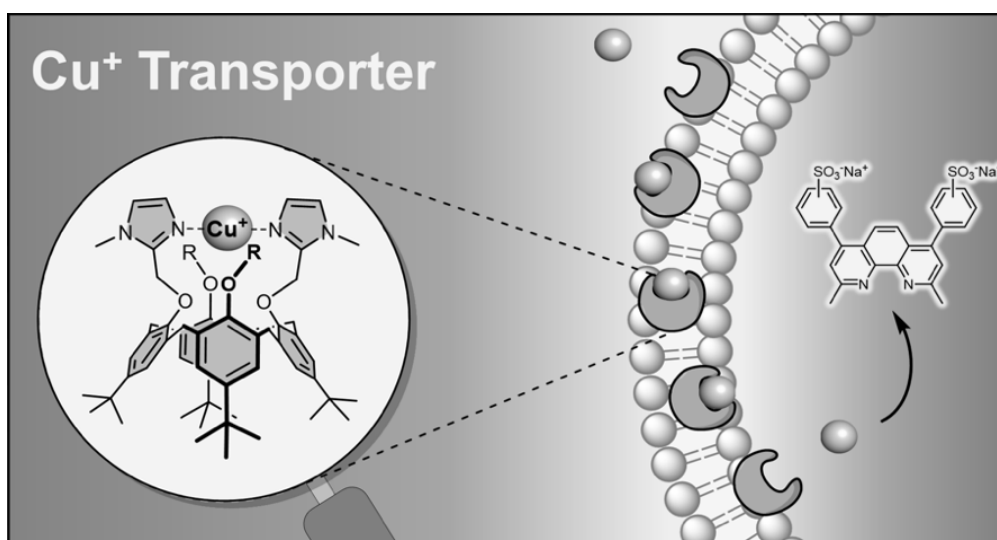
<sup>b</sup> *Laboratoire de Chimie et Biochimie pharmacologiques et toxicologiques, Université Paris Descartes, France*

<sup>c</sup> *Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles, Belgium*

*E-mail: Nathan.Renier@ulb.ac.be*

The development of synthetic molecules able to bind and transport ions through bilayer membranes is of great interest as this process is required by living organisms. Deficiencies in copper(I) transport through biological membranes can indeed be linked to diseases such as Menkes and Wilsons disease.<sup>1</sup> Synthetic transporters have been developed for many different ions, but copper(I) transporters have, to the best of our knowledge, never been reported.<sup>2</sup> *p-t*Bu-calixarenes are easily functionalizable hydrophobic molecules, which can be used as platforms for the development of cations receptors. We have synthesized the calix[4]arene in Figure 1, which is on its narrow rim functionalized with two imidazole groups.<sup>3</sup> These receptors exhibit unique host-guest properties, with a high degree of selectivity towards copper(I) in aqueous environment<sup>4</sup> and could thus find applications in transmembrane transport. <sup>1</sup>H NMR spectroscopy was used to study the binding properties of the calixarenes toward metal ions. Transport was monitored using vesicles as synthetic model membranes, in which a fluorescent dye sensitive to copper(I) was encapsulated.

We will present that our calixarenes can indeed transport copper(I), due to their unique structure. These molecules could find applications in the study of copper homeostasis and in the development of treatments for channelopathies linked to deficient transmembrane transport of copper cations.



**Figure 1.** Structure of copper(I) complexes obtained from calix[4]arenes and copper(I) transport assay using liposomes with an encapsulated fluorophore.

[1] H. Kodama, C. Fujisawa, W. Bhadhprasit, *Curr. Drug. Metab.* **2012**, *14*, 237-250.

[2] I. Alfonso, R. Quesada, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3009-3019.

[3] L. Clainche, M. Giorgi, O. Reinaud, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *9*, 1931-1933.

[4] A. Maurin, S. Varatharajan, B. Colasson, O. Reinaud, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5426-5429.



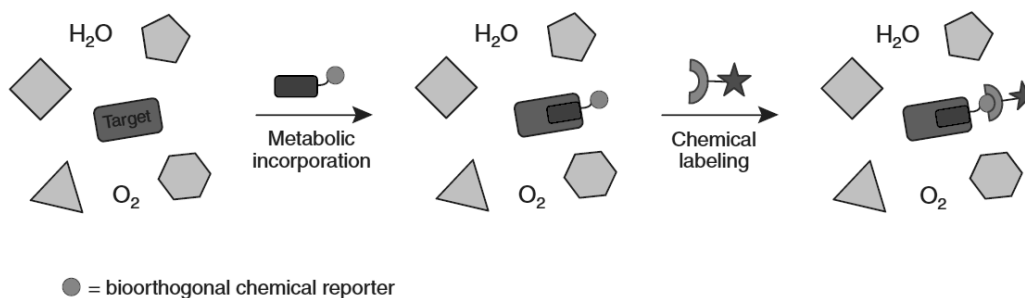
## Mise en lumière des voies métaboliques du Neu5Ac par la stratégie du rapporteur chimique

V. Rigolot<sup>1</sup> ; C. Lion<sup>1</sup>, A. Kasproicz<sup>1</sup>, D. Vicogne<sup>1</sup>, C. Spriet<sup>1</sup> et C. Biot<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université de Lille, CNRS, UMR 8576, Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle, F-59000, Lille, France  
vincent.rigolot.etu@univ-lille.fr

Le XXI<sup>e</sup> siècle a vu naître une nouvelle technologie d'étude des voies métaboliques : la stratégie du rapporteur chimique. Cette stratégie en deux étapes consiste à détourner la voie métabolique étudiée par une molécule exogène mimant un des intermédiaires impliqués (le rapporteur chimique, ici un monosaccharide modifié). La seconde étape, après métabolisation de ce précurseur, est la fixation d'une sonde sur le composé modifié (Figure) en utilisant une réaction de ligation bioorthogonale.

Maintenant étendue à toutes les biomolécules d'intérêt [1] elle trouve son origine dans l'étude des glycoconjugués sialylés présents à la surface des membranes cellulaires [2]. L'ingénierie de l'acide *N*-acétyl-neuraminique (ou Neu5Ac), par son précurseur la *N*-acétyl-D-mannosamine (ManNAc), est communément utilisée au laboratoire [3, 4]. Nous l'appliquons ici à l'imagerie des voies métaboliques du Neu5Ac dans les cellules mammifères et les bactéries. Différents rapporteurs alcynes et azotures sont synthétisés puis utilisés dans des expériences de marquage sur cellules en cultures, de manière à déceler des différences clés dans leur incorporation selon le type cellulaire, la nature de la fonction rapportrice, ou la position sur laquelle elle est introduite.



Principe de la stratégie du rapporteur chimique (figure tirée de [5]).

[1] Grammel M et Hang HC. Chemical reporters for biological discovery. *Nature Chemical Biology* 2013; 9:475–484.

[2] Mahal LK, Yarema KJ, Bertozzi CR. Engineering Chemical Reactivity on Cell Surfaces Through Oligosaccharide Biosynthesis. *Science* 1997;276:1125–8.

[3] Gilormini PA, Lion C, Vicogne D, Levade T, Potelle S, Mariller C, et al. A sequential bioorthogonal dual strategy: ManNAc and SiaNAc as distinct tools to unravel sialic acid metabolic pathways. *ChemCommun* 2016;52:2318–21.

[4] Gilormini PA, Lion C, Vicogne D, Guérardel Y, Foulquier F, Biot C. Chemical glycomics enrichment: imaging the recycling of sialic acid in living cells. *J Inher Metab Dis* 2018;41:515–23.

[5] Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. Chemistry in Living Systems. *Nature Chemical Biology* 2005, 1, 13–21.



## Synthèse d'un nouvel analogue clickable du 5-OP-RU pour l'étude des cellules MAITs

Yvorra T.<sup>1</sup>; Schmidt, F.<sup>1</sup> et Lantz, O.<sup>2</sup>

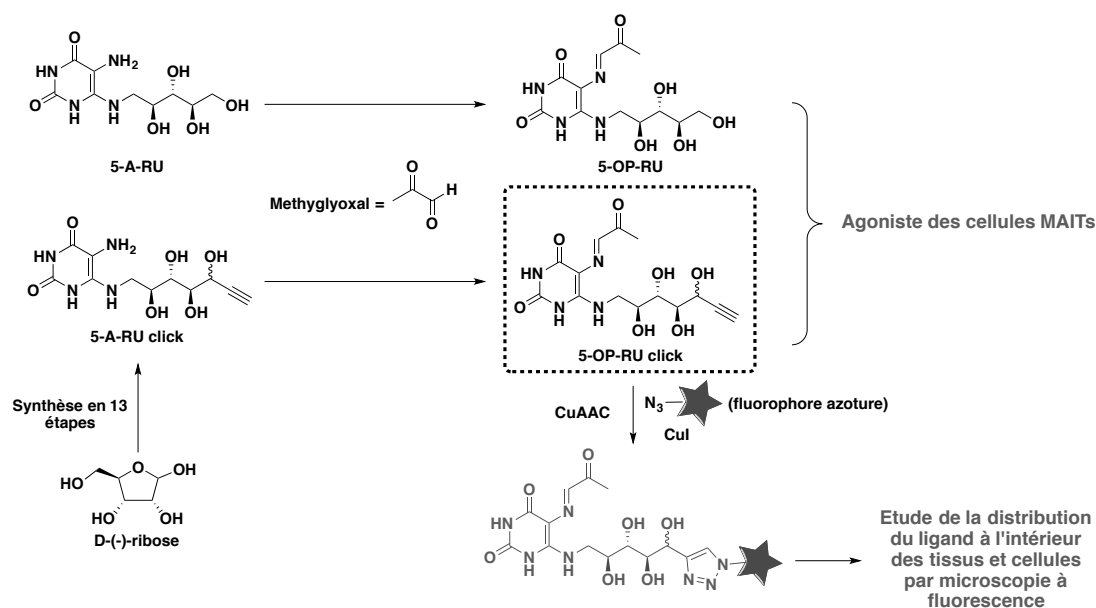
(1) Institut Curie, PSL university, CNRS UMR3666, INSERM U1143, 75005 Paris

(2) Institut Curie, PSL university, INSERM U932, 75005 Paris

thomas.yvorra@curie.fr

Les cellules T invariantes associées aux muqueuses (MAITs) constituent une population abondante de lymphocytes T innés. Ces cellules jouent un rôle clé dans l'immunité antimicrobienne puisqu'elles reconnaissent des métabolites dérivés de certaines petites molécules organiques dérivées du métabolisme de vitamines microbiennes.<sup>[1]</sup> L'agoniste le plus actif connu à ce jour est le 5-OP-RU (5-oxopropylideneamino-ribityluracile) dérivé du métabolisme de la riboflavine (vitamine B2).<sup>[2]</sup> Il est obtenu après condensation entre le précurseur 5-A-RU (5-amino-ribityluracile) et du méthylglyoxal endogène.

Les cellules MAITs font l'objet de plus en plus d'études actuellement notamment pour mieux comprendre leur rôle dans la protection contre un certain nombre de maladies infectieuses. Dans ce contexte, nous avons décidé de développer de nouveaux outils chimiques nous permettant de visualiser les ligands des cellules MAITs à l'intérieur des cellules et tissus biologiques. Nous avons réussi à synthétiser un analogue actif "cliquable" du 5-OP-RU dans lequel nous avons introduit un groupement alcyne pouvant réagir avec un fluorophore fonctionnalisé par un azoture par CuAAC (cycloaddition alkyne-azoture catalysée par du cuivre). L'évaluation biologique du nouveau ligand synthétisé a montré une activation des cellules MAITs *in vitro* similaire à celle observée avec le ligand naturel 5-OP-RU. De plus, les premières expériences bio-orthogonales réalisées nous ont permis de visualiser le ligand par microscopie à fluorescence dans des fibroblastes murins. Nous avons, par conséquent, prouvé que cet outil peut désormais être utilisé en biologie cellulaire pour étudier la biologie des cellules MAIT.



[1] Salou *et al.*, Current opinion in immunology 2017, **48** : 7-14

[2] Corbett *et al.*, Nature 2014, **509** : 361-365

## Carbohydrate-multivalent lectin interactions studied by BLI

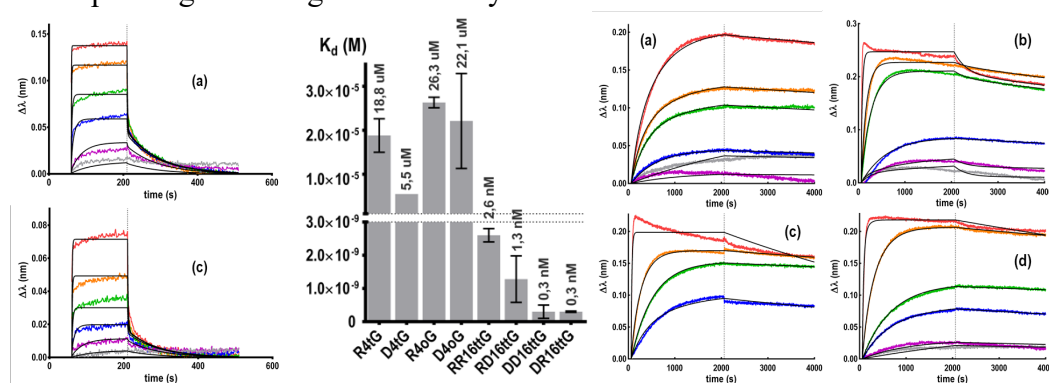
E. Laigre<sup>1</sup>, L. Picault<sup>1</sup>, E. Gillon<sup>2</sup>, C. Tiertant<sup>1</sup>, B. Todaro<sup>1</sup>, D. Goyard<sup>1</sup>, A. Imberty<sup>2</sup>, O. Renaudet<sup>1</sup>, J. Dejeu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DCM, UMR 5250, Univ. Grenoble Alpes, CNRS, 570 Rue de la Chimie, 38000 Grenoble, France.

<sup>2</sup>CERMAV, UPR5301, CNRS, University Grenoble Alpes, 601 Rue de la Chimie, 38000 Grenoble, France

Jerome.dejeu@univ-grenoble-alpes.fr

Carbohydrate–lectin recognition plays central roles in a number of physiological and pathological processes such as cell adhesion, cancer metastasis or viral and bacterial infections. In this study, we demonstrate that bio-layer interferometry (BLI) is an excellent complementary method to standard techniques such as SPR and ITC. Different lectins and multivalent glycoconjugates, with various linkers and/or platform, were tested. We were able to measure reliable kinetic and thermodynamic parameters of multivalent binding events with binding affinity going from the micro to the nanomolar range. The results, with GalNAc glycoconjugates and the *Helix pomatia agglutinin* (HPA) lectin, are in good agreement with previous studies by micro-array, thus confirming the reliability of BLI for studying multivalent interactions.[1, 2] Moreover, we could highlight significant differences in kinetic association constants depending on the ligand flexibility.



Left : Sensorgram of the lectin Glycocluster A) R4tt, C) R4o. Middle: Thermodynamic dissociation constant of the HPA-hexadecavalency glycocluster interactions. Right: Sensorgram of the lectin Glycocluster 16: A) RR16tt, B) RD16tt, C) DD16tt and D) DR16tt

We next studied the interaction of three other lectins: LecA, LecB and BambL and respectively Galactose and Fucose as selective ligands. Whatever the molecule immobilized on the sensor, we indeed obtained similar results. The results suggest that BLI could be used to catch lectin which interacts specifically with the glycan immobilized on the sensor. After dissociation of the complex, the solution could be analyzed by mass spectroscopy to determine the lectin captured. While low affinity ligands could not be evaluated, we believe that BLI represents an excellent alternative technique to SPR and ITC to gather binding parameters and understand multivalent interactions in deeper details.

The authors thanks the Institut de Chimie Moléculaire de Grenoble (ICMG, FR 2607). This work was supported by European Research Council Consolidator Grant “LEGO” (647938), the French ANR project Glyco@Alps (ANR-15-IDEX-02) and Labex ARCANE and CBH-EUR-GS (ANR-17-EURE-0003).

[1] E. Laigre, D. Goyard, C. Tiertant, J. Dejeu, O. Renaudet, **Organic & Biomolecular Chemistry**, 2018 (16) 8899

[2] E. Laigre, C. Tiertant, D. Goyard, O. Renaudet, **ACS Omega**, 2018 (3) 14013

## Evidence for a rotation in the reaction catalyzed by LytB, a target for the development of new antibacterial agents

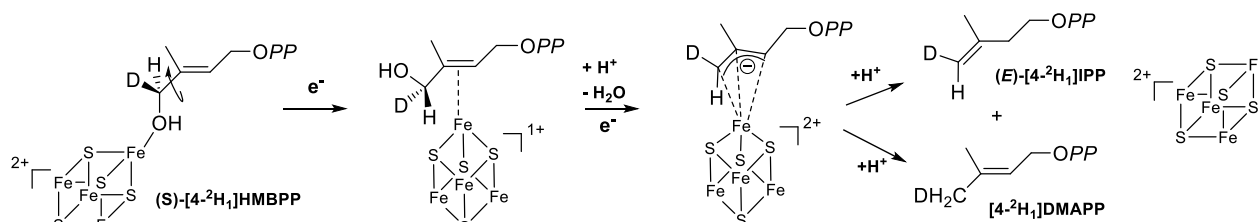
Chaignon, P.<sup>1</sup>; Petit, B.E.<sup>1</sup>; Vincent, B.<sup>2</sup>; Allouche, L.<sup>2</sup>; Seemann, M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de Chimie UMR 7177, Université de Strasbourg, CNRS, Equipe chimie biologique et applications thérapeutiques, 4 rue Blaise Pascal, 67070 Strasbourg

<sup>2</sup> Fédération de Chimie Le Bel FR2010, Université de Strasbourg, CNRS, Service RMN  
1, rue Blaise Pascal, 67008 Strasbourg  
mseemann@unistra.fr

LytB (also called IspH) has attracted considerable attention as a potent and alternative target in the fight against numerous infectious diseases caused by pathogens with multidrug resistance to existing treatments. LytB catalyzes the last step of the methylerythritol phosphate (MEP) pathway. It converts (*E*)-4-hydroxy-3-methylbut-2-en-1-yl diphosphate (HMBPP) into the two isoprenoid precursors: isopentenyl diphosphate (IPP) and dimethylallyl diphosphate (DMAPP). LytB is an oxygen-sensitive enzyme harboring a peculiar [4Fe-4S]<sup>2+</sup> center, with one iron linked to three water molecules.<sup>[1]</sup> It is now well established that the first step in the LytB mechanism is the binding of the OH group of the substrate to this apical iron<sup>[2]</sup> accompanied by the release of water molecules.<sup>[1]</sup>

Next steps consisting in the removal of a hydroxyl group, transfer of two electrons from the reduced [4Fe-4S]<sup>1+</sup> cluster, and protonation of an anionic allylic intermediate are still under discussion.



**Scheme 1.** Fate of (*S*)-[4-<sup>2</sup>H<sub>1</sub>]HMBPP in the LytB catalyzed reaction.

Here, we report the synthesis of two enantiomers of deuterium-labelled HMBPP and their fate in the stereochemical course of the reaction catalyzed by LytB. The analysis of the products by several NMR methodologies provided the direct evidence that the mechanism of LytB involves a rotation of the CH<sub>2</sub>OH group of HMBPP (Scheme 1) to display it away from the [4Fe-4S] center.<sup>[3]</sup>

[1] I. Faus, A. Reinhard, S. Rackwitz, J. A. Wolny, K. Schlage, H.-C. Wille, A. Chumakov, S. Krasutsky, P. Chaignon, C. D. Poulter, M. Seemann, V. Schünemann. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12584

[2] A. Ahrens-Botzong, K. Janthawornpong, J. A. Wolny, E. Ngouamegne Tambou, M. Rohmer, S. Krasutsky, C.D. Poulter, V. Schünemann, M. Seemann. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11976

[3] P. Chaignon, B. E. Petit, B. Vincent, L. Allouche, M. Seemann. *Chem. Eur. J.* **2020**, <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201904676>

## Development of chemiluminescent probes for enzymatic detection

VERTUEUX, S.<sup>1</sup>;SOLMONT, K <sup>1</sup> HAEFELE A et RENARD P-Y,<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Equipe de Chimie Bio-Organique, Laboratoire COBRA - UMR 6014 CNRS, Université & INSA de ROUEN, Bât. IRCOF, Rue Tesnière, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France  
stevenvertueux@univ-rouen.fr

Chemiluminescence is a phenomenon that can be employed to avoid biological autofluorescence in fluorescence imaging, thus improving the sensibility of fluorescent probes. 1,2-dioxetane is one of the moieties that, upon decomposition, can generate an excited state on a connected fluorophore, giving rise to its intrinsic luminescence. The aim of our project is to develop new phenol based probes for in cellulo and in vivo bioimaging to unblock three bottlenecks: pKa of phenol, hydrosolubility, quantum yield efficiency and emission in the near-infrared spectral range. In this project, two different approach are follow; the chemiluminescent platform connecting to a hydrosoluble lanthanide complex or a connected fluorophore by a conjugated linker. A water-soluble version of this platform should be the next step for in vivo bioimaging application.

## Développement d'outils moléculaires spécifiques des G-quadruplexes pour l'imagerie par immunofluorescence

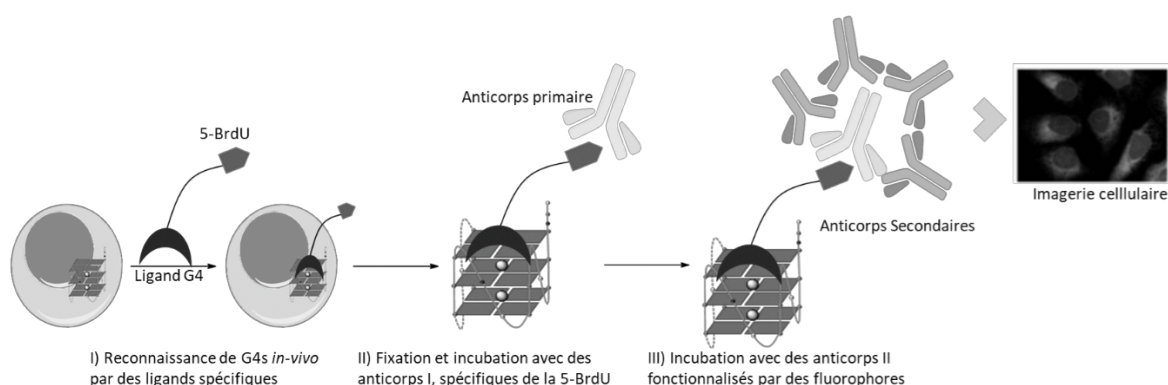
Masson T.<sup>1,2</sup>, Guetta C.<sup>1,2</sup>, Teulade-Fichou M.P.<sup>1,2</sup>, Verga D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institut Curie, PSL Research University, CNRS UMR9187, INSERM U1196, 91405 Orsay, France ; <sup>2</sup> CNRS UMR9187, INSERM U1196, Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, 91405, Orsay, France

[Thibaut.masson@curie.fr](mailto:Thibaut.masson@curie.fr)

Les G-quadruplexes (G4s) sont des structures non-canoniques pouvant être adoptées par des brins d'ADN ou d'ARN possédant au moins quatre répétitions de deux guanines minimum. Elles impliquent l'empilement d'au moins deux quartets de guanines, eux-mêmes formés par quatre guanines maintenues entre elles par des liaisons hydrogène de type Hoogsteen. Ces structures montrent une très forte stabilité en conditions physiologiques mais leur existence *in-vivo* est encore soumise à débat. Cependant, de nombreuses études tendent à démontrer la capacité des G4s à réguler des phénomènes biologiques importants comme la transcription, la traduction et la réplication. Il existe en effet de nombreuses séquences pouvant potentiellement adopter ces structures au sein du génome et notamment au niveau des minisatellites, des télomères ainsi qu'au niveau des promoteurs d'oncogènes.

Depuis la découverte de ces structures, de nombreuses petites molécules ont été développées dans le but d'interagir sélectivement avec ces dernières. Il existe cependant toujours un besoin important de comprendre les implications biologiques de ces structures. Pour répondre à ces problématiques, nous développons des molécules spécifiques des G4s dont la distribution *in-cellulo* peut être suivie par microscopie de fluorescence. Ces molécules sont des dérivés d'un ligand connu pour interagir sélectivement et avec une forte affinité avec les G4s (PDC), fonctionnalisées par un haptène (5-BrdU). Ces dérivés permettraient de stabiliser les G-quadruplexes *in-cellulo* et pourraient être reconnus par des anticorps spécifiques de la 5-BrdU. L'amplification de fluorescence par des anticorps secondaires (immunofluorescence) permettra ensuite de réaliser de l'imagerie cellulaire et nous permettra de connaître avec précision la répartition des ligands au sein de la cellule.



## Ciblage spécifique de glycosaminoglycanes pour l'internalisation sélective de peptides vecteurs

He, B.<sup>1</sup>; Cardon, S.<sup>1</sup>; Ravault, D.<sup>1</sup>; Marquant, R.<sup>1</sup>; Illien, F.<sup>1</sup>; Burlina, F.<sup>1</sup>, Sachon, E.<sup>1</sup>; Walrant, A.<sup>1</sup>, Sagan, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire des Biomolécules (LBM), Sorbonne Université, École normale supérieure, PSL University, CNRS, 75005 Paris, [sandrine.sagan@sorbonne-universite.fr](mailto:sandrine.sagan@sorbonne-universite.fr)

Les peptides pénétrant les cellules ou *cell-penetrating peptides* (CPP) représentent un système de délivrance intéressant pour transporter des molécules dans les cellules et tissus. Bien que des améliorations importantes aient été réalisées, plusieurs verrous demeurent encore pour une utilisation rationnelle et efficace de ces peptides, en partie liés au manque de sélectivité de ces peptides pour les cellules ou le tissu souhaités. Les CPP sont en effet capables d'entrer dans n'importe quel type cellulaire, selon des mécanismes moléculaires qui sont encore à décrypter et comprendre [1, 2]. Dans ce contexte, nous nous sommes inspirés du domaine des homéoprotéines, une famille de protéines capables de passer les membranes biologiques dont est issu le premier CPP décrit, la pénétratine (RQIKIWFQNRRMKWKK) [3]. Il a été identifié dans certaines homéoprotéines, un motif qui interagit spécifiquement avec certains glycosaminoglycanes sulfatés (GAG) et restreint l'internalisation de ces protéines à des sous-populations spécifiques de neurones qui expriment à la membrane ces mêmes types de GAG [4]. Nous avons également identifié un autre motif de reconnaissance avec une spécificité différente. La conjugaison de ces motifs de reconnaissance spécifique de GAG et un CPP, conduit à des peptides présentant une sélectivité d'entrée en fonction des types de GAG exprimés à la surface cellulaire.

- 
- [1] Membrane Crossing and Membrantropic Activity of Cell-Penetrating Peptides: Dangerous Liaisons? Walrant A, Cardon S, Burlina F, Sagan S. *Acc. Chem. Res.* (2017), 50(12):2968-2975.
- [2] Ionpair- $\pi$  interactions favor cell penetration of arginine/tryptophan-rich cell-penetrating peptides. Walrant A, Bauzá A, Girardet C, Alves ID, Lecomte S, Illien F, Cardon S, Chaianantakul N, Pallerla M, Burlina F, Frontera A, Sagan S. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* (2020) 1862(2):183098.
- [3] Homeoproteins and homeoprotein-derived peptides: going in and out. Sagan S, Burlina F, Alves ID, Bechara C, Dupont E, Joliot A. *Cur Pharm Design* (2013) 19(16):2851-2862.
- [4] Otx2 binding to perineuronal nets persistently regulates plasticity in the mature visual cortex. Beurdeley M, Spatazza J, Lee HH, Sugiyama S, Bernard C, Di Nardo AA, Hensch TK, Prochiantz A. *J Neurosci.* (2012) 32(27):9429-37.



## Synthesis of potential HDAC selective inhibitors

Ozdarska, K.<sup>1,2</sup>; Bourguet, E.<sup>1</sup>; Wroczynski, P.<sup>2</sup>;  
Wu, K.C.<sup>3</sup>; Reid, R.<sup>3</sup>; Fairlie, D.P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut de Chimie Moléculaire de Reims, UMR 7312-CNRS, UFR Pharmacie, Université de Reims Champagne-Ardenne, 51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cedex, France

<sup>2</sup> Department of Bioanalysis and Drugs Analysis, Medical University of Warsaw, S. Banacha 1, 02-097 Warsaw, Poland.

<sup>3</sup> Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, 306 Carmody Road, QLD 4072 Brisbane, Australia

Epigenetic represents a modification of gene expression without altering the nucleic sequence of DNA. One of the main mechanisms of regulation of gene expression is chromatin remodeling *via* histone modification which is mediated by histone acetyltransferases (HATs) and histone deacetylases (HDACs), respectively.<sup>1</sup> Abnormal increased and decreased expression of HDACs is correlated with many diseases. All current HDAC inhibitors are characterized by a common pharmacophore with three key-elements for inhibitor-enzyme interactions: a metal binding domain that interacts with the active site, a linker domain and a surface recognition group interacting with the residues on the rim of the active site.<sup>2</sup> To design isoform selective inhibitors we were concentrated on the pharmacomodulations of capping region and the zinc binding group (ZBG) (Fig. 1). The aim was to obtain a molecule with the chain similar to that of SAHA and TSA (C5 or C6), with strong inhibitory activity against HDACs. Thus, the surface recognition group in our compounds is phenylamine, with the chain of four or five carbon atoms, and with or without double bond (Fig. 2). Different negative and neutral fragments of zinc binding group were studied by Chen *et al.* and they have calculated that guaiacolate forms a 1:2 complex with zinc and the interaction energy is - 24.2.<sup>3</sup> Based on these studies we would like to incorporate vanillin and *o*-vanillin group to our molecules. The incorporation of a CF<sub>3</sub> group to our compounds can improve lipophilicity and the inhibitory activity against HDACs. A trifluoroacetanamide group can be potent and selective class IIa histone deacetylase inhibitors as described by Lobera *et al.* The compounds displayed about 10-fold selectivity for class II over class I HDACs, the results were confirmed by molecular modeling.<sup>4,5</sup>

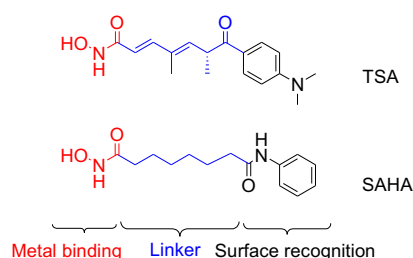


Fig. 1. Pharmacophore model. inhibitors.

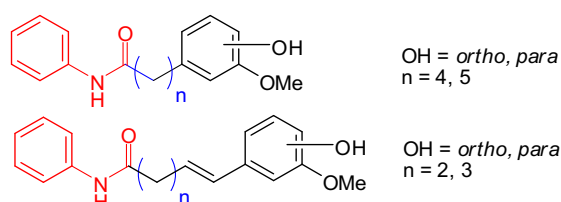


Fig. 2. Structures of molecules envisioned as HDAC

[1] Mottet, D.; Castronovo, V. *Med. Sci.* **2008**, 24, 742.

[2] Chavan, A. V.; Somani, R. R. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 1263.

[3] Chen, K.; Xu, L.; Wiest, O. *J Org Chem.* **2013**, 78(10), 5051.

[4] Bottomley, M. J.; Lo Surdo, P.; Di Giovine, P.; Cirillo, A.; Scarpelli, R.; Ferrigno, F.; Jones, P.; Neddermann, P.; De Francesco, R.; Steinkühler, C.; Gallinari, P.; Carfi, A. *J Biol Chem.* **2008**, 283(39), 26694.

[5] Scarpelli, R.; Di Marco, A.; Ferrigno, F.; Laufer, R.; Marcucci, I.; Muraglia, E.; Ontoria, J. M.; Rowley, M.; Serafini, S.; Steinkühler, C.; Jones, P. *Bioorg Med Chem Lett.* **2008**, 18(23), 6078.

## **Biopolymers (cuttlebone/chitosan)-heated clay composites: Microstructural Characterization and Propriety**

Abdellah Mourak, Mohamed Hajjaji, Abdelhakim Alagui

Laboratoire de Physico-chimie des Matériaux et Environnement, Faculté des Sciences  
Semlalia, Université Cadi Ayyad, B.P. 2390, Av. Pce My Abdellah, 40001, Marrakech,  
Morocco

Abdellah.mourak@edu.uca.ac.ma

### **ABSTRACT**

Clay-based materials composed of geopolymers and natural fibers, among others, could be suitable composites for building construction. So, in this study, composites of a heated kaolinitic-illitic clay and cuttlebone or chitosan (up to 10 mass%) were etched with a NaOH solution (6 M), shaped as briquettes and cured at 83 °C for up to 30 days. The microstructure of the cured composites was investigated, and some of their practical performances were evaluated. The results showed that metakaolinite and illite - to some extent-, and a portion of Na<sup>+</sup> ions were involved in the formation of zeolite (chabazite) and Na-carbonate respectively. Moreover, layers of cuttlebone or chitosan were built up around the clay particles, and the thick layers developed in the cuttlebone and in the chitosan-rich composites affected differently the zeolization process. Chitosan versus cuttlebone favoured zeolization by facilitating the ions mobility, and the illite reactivity. By referring to the mechanical/physical properties of the cured NaOH-etched heated clay, the bending and the compressive strengths of the cured composites as well as their water absorption increased by two-to three times. The strengthening of the composites was related mainly to the reduction of porosity (up to 40% for the cuttlebone-rich composite).

**Keywords: Heated Clay-Cuttlebone-Chitosan-Alkali-activation-Microstructure**

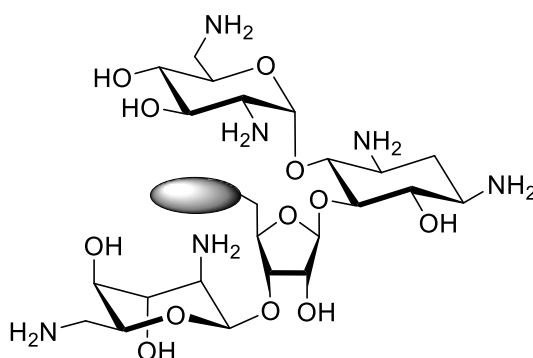
## Synthèse et étude d'aminoglycosides pour le développement de nouveaux antibiotiques

Hugo Loidon, Jean-Marc Weibel, Patrick Pale

Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organiques et Catalyse - Institut de Chimie  
4 rue Blaise Pascal - Institut Lebel 67070 Strasbourg Cedex

Depuis 70 ans, les aminoglycosides sont étudiés pour leur effet antibactérien. Le Site A du ribosome bactérien est connu pour être une cible de choix des antibiotiques aminoglycosidiques. Ces derniers, en s'insérant dans le Site A, viennent bloquer la synthèse protéique induisant la mort de la bactérie. Néanmoins, l'utilisation massive d'antibiotiques après les années 1950 a conduit à un développement croissant de souches bactériennes résistantes. Ainsi est-il nécessaire aujourd'hui de concevoir de nouvelles molécules antibiotiques qui pourront garder leur efficacité face à ces nouvelles souches résistantes.

La néomycine B est un aminoglycoside qui a déjà prouvé son potentiel bactéricide. Nous avons alors décidé de concevoir des dérivés de la néomycine B et de tester leur activité antibactérienne sur des souches résistantes à différents aminoglycosides utilisés en médecine.



Structure des dérivés de la néomycine B synthétisés puis testés en bactériologie

## Diarylmethyl ethers and Pd salts as a perfect combination for the protection and deprotection of alcohols

Yann Bikard <sup>a</sup>, Roufia Mezaache <sup>b</sup>, Jean-Marc Weibel <sup>a</sup>, Abdelhamid Benkouider <sup>b</sup>, Claude Sirlin <sup>c</sup>, Patrick Pale <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de synthèse et réactivité organiques, associé au CNRS, Institut de Chimie, Université de Strasbourg, France. <sup>b</sup>, Faculté de Médecine, Département de Pharmacie, Université de Batna2, Batna 05000, Algérie. <sup>c</sup> Laboratoire de synthèses métallo-induites, associé au CNRS, Institut de Chimie, Université, L. Pasteur, 67000 Strasbourg, France.

**Key words** : alcohols, ethers, protection, déprotection, BMPMOH, PdCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, DCE.

Mail : chirofi@hotmail.com

r.mezaache@univ-batna2.dz

### Abstract

The synthesis of highly functionalized molecules usually require several steps dealing with the protection and deprotection of those functional groups.<sup>1,2</sup> The choice of protecting groups is often critical for synthesis success, specially for the total synthesis of complex natural products and analogs.<sup>2,3</sup> Benzyl type protecting groups are among the most commonly used, due to their deprotection conditions orthogonal to other protecting and functional groups<sup>1-3</sup>, and they have been applied to the protection of alcohols, thiols, amines, and acids.<sup>1,2</sup> Nevertheless, their introduction is not always simple due to the basic or acid condition required,<sup>2</sup> in order to solve this problem, we recently described a convenient and efficient method based on palladium catalysts (PdCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>) has been developed for the protection of Primary and secondary alcohols with bis(4-methoxyphenyl)méthanol (BMPMOH) in good yield. Deprotection could easily be achieved using the same catalyst but in ethanol. Both Pd-catalyzed protection and deprotection were orthogonal to other methods and fully compatible with other functional groups.

The mildness of these protection and deprotection methods as well as their selectivity render them very useful tools for total synthesis.

### References :

1. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. ; J. Wiley & Sons: New York, NY, **1999**.
2. Kocienski, P. J. *Protecting groups*, 3rd ed. ; G. Thieme: Stuttgart, New York, NY, **2004**.
3. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A *Classics in Total Synthesis II*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.



## La biosynthèse de l'ubiquinone chez *E.coli* : synthèse d'analogues de substrats pour l'étude des protéines du complexe Ubi

Lombard, M.<sup>1</sup>, Vo, C-D-T.<sup>1</sup>, Simon, P.<sup>1</sup>, Fontecave, M.<sup>1</sup>, Pelosi, L.<sup>2</sup>, Pierrel, F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire Chimie Processus Biologiques, CNRS UMR8229, 11 place Marcellin Berthelot, 75005 Paris Cedex 05

<sup>2</sup>Laboratoire de Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité TIMC-IMAG, UMR5525, Université Grenoble, Faculté de médecine, 38 706 La Tronche

murielle.lombard@college-de-france.fr

L'ubiquinone, ou coenzyme Q (CoQ), est un lipide polyprénylé et cette petite molécule joue un rôle primordial dans le transport des électrons de la chaîne respiratoire de toutes les cellules vivantes (1). L'ubiquinone est située dans les membranes plasmiques des bactéries et dans la membrane interne mitochondriale des cellules eukaryotes. Chez l'homme, des déficiences primaires en CoQ, dues à des mutations dans des gènes impliqués dans sa biosynthèse ont été associées à diverses pathologies : myopathies, ataxies cérébelleuse, etc (2).

La biosynthèse de l'ubiquinone est très conservée des bactéries jusqu'à l'homme. Elle nécessite plusieurs réactions de modification du noyau aromatique porteur de la fonction quinone, et quinze protéines au moins sont impliquées dans cette synthèse (3). Ces protéines sont appelées Ubi chez les bactéries (UbiA-K, X, U-T) (4).

Bien que l'ubiquinone soit localisé dans la bicouche lipidique, nous avons récemment montré que sa biosynthèse a majoritairement lieu dans le cytosol, et que sept protéines Ubi forment un large complexe multi-protéique cytosoluble pour la catalyse des six dernières réactions de biosynthèse (5).

Parmi ces protéines, on trouve des enzymes, comme des méthyltransférases et des mono-oxygénases à flavine dépendantes de l'oxygène, mais aussi des protéines qui ont un rôle structural d'assemblage, et de stabilité du complexe multi-protéique.

Au laboratoire, nous synthétisons des analogues de substrats pour l'étude des protéines du complexe Ubi.

- 
1. Wang, Y., and Hekimi, S. (2016) Understanding Ubiquinone, *Trends in cell biology* 26, 367-378.
  2. Stefely, J. A., and Pagliarini, D. J. (2017) Biochemistry of Mitochondrial Coenzyme Q Biosynthesis, *Trends in biochemical sciences* 42, 824-843.
  3. Aussel, L., Pierrel, F., Loiseau, L., Lombard, M., Fontecave, M., and Barras, F. (2014) Biosynthesis and physiology of coenzyme Q in bacteria, *Biochimica et biophysica acta* 1837, 1004-1011.
  4. Pelosi, L., Vo, C. D., Abby, S. S., Loiseau, L., Rascalou, B., Hajj Chehade, M., Faivre, B., Gousse, M., Chenal, C., Touati, N., Binet, L., Cornu, D., Fyfe, C. D., Fontecave, M., Barras, F., Lombard, M., and Pierrel, F. (2019) Ubiquinone Biosynthesis over the Entire O<sub>2</sub> Range: Characterization of a Conserved O<sub>2</sub>-Independent Pathway, *mBio* 10.
  5. Hajj Chehade, M., Pelosi, L., Fyfe, C. D., Loiseau, L., Rascalou, B., Brugiere, S., Kazemzadeh, K., Vo, C. D., Ciccone, L., Aussel, L., Coute, Y., Fontecave, M., Barras, F., Lombard, M., and Pierrel, F. (2019) A Soluble Metabolon Synthesizes the Isoprenoid Lipid Ubiquinone, *Cell chemical biology* 26, 482-492 e487.

## Biochemical study of UbiU and UbiV, two new [4Fe-4S] proteins involved in anaerobic ubiquinone biosynthesis in *E. coli*

Chau-Duy-Tam VO<sup>1</sup>, Ludovic Pelosi<sup>2</sup>, Bruno Faivre<sup>1</sup>, Nadia Touati<sup>3</sup>, Fabien Pierrel<sup>2</sup>, Murielle Lombard<sup>1</sup>, Marc Fontecave<sup>1</sup>

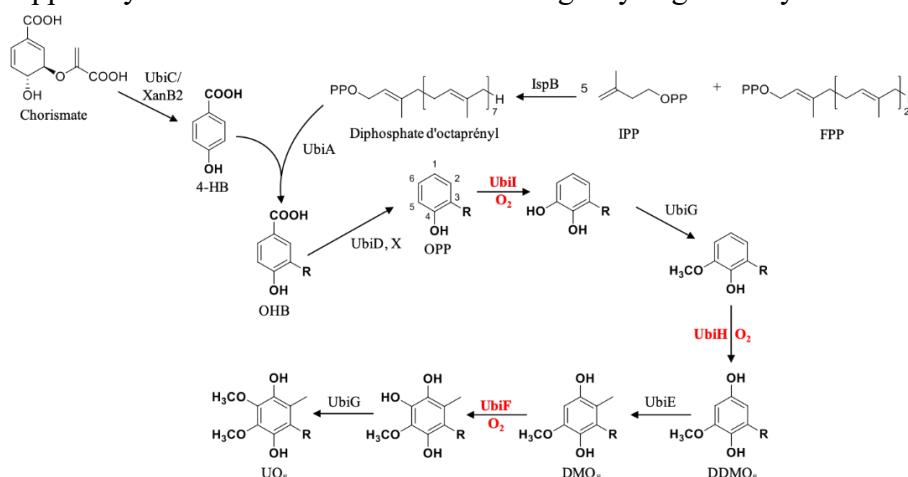
<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie des Processus Biologique, UMR8229 CNRS, Collège de France, 11 place Marcelin Berthelot 75231 Paris, France. [chau-duy-tam.vo@college-de-france.fr](mailto:chau-duy-tam.vo@college-de-france.fr)

<sup>2</sup>Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, TIMC-IMAG, 38000 Grenoble, France

<sup>3</sup>CNRS Institut de Recherche Renard, Chimie-ParisTech, 75005 Paris, France

Ubiquinone (coenzyme Q or UQ<sub>8</sub>) is a redox active lipid that plays a crucial role in the mitochondrial electron transport chain. The aerobic UQ<sub>8</sub> biosynthesis pathway in *E. coli* requires at least twelve *ubi* genes, most of them encode enzymes that decorate the aromatic ring of 4-hydroxybenzoate (4-HB)<sup>1, 2, 3, 4</sup>. The three aerobic hydroxylases UbiI, UbiH and UbiF which are involved in C5, C1 and C6 hydroxylation steps, are all O<sub>2</sub> and FAD-dependent monooxygenases<sup>4</sup>. Thus they are not involved in the anaerobic UQ<sub>8</sub> biosynthesis pathway<sup>5</sup>. In *E. coli*, the *yhbU* (renamed *ubiU*) gene is located next to *yhbV* (renamed *ubiV*) gene, all two being likely to constitute an operon, and they appear to be important for the biosynthesis of UQ<sub>8</sub> in the absence of oxygen, as the knock-outs of these genes abolish the UQ<sub>8</sub> content in *E. coli* in anoxic conditions. Here, we report for the first time the detailed biochemical and biophysical properties of UbiU and UbiV from *E. coli* and demonstrate the important role of four conserved cysteine residues that each protein possesses. UV-visible absorption spectra of aerobically purified UbiV show the presence of a [2Fe-2S] cluster, whereas the electron paramagnetic resonance (EPR) spectra of anaerobically reconstituted protein show the presence of a [4Fe-4S] cluster. Next we show that UbiU and UbiV form a heterodimer complex and the EPR spectra of anaerobically reconstituted complex show the presence of two [4Fe-4S] clusters whose environments are not identical. Although reconstitution of [4Fe-4S] cluster in UbiU alone was unsuccessful, we are able to show that UbiU carries the second [4Fe-4S] cluster through studies of the UbiU-V complex.

Financial support by the French National Research Agency is gratefully acknowledged.



[1] Aussel, Loiseau et al. 2014

[2] Hajj Chehade, Pelosi et al. 2019

[3] Loiseau, Fyfe et al. 2017

[4] Hajj Chehade, Loiseau, et al. 2013

[5] Pelosi, Vo et al. 2019



## Chemistry's contribution to the investigation of the mechanism of telomeric G-quadruplexes unfolding by Single-Stranded DNA Binding proteins

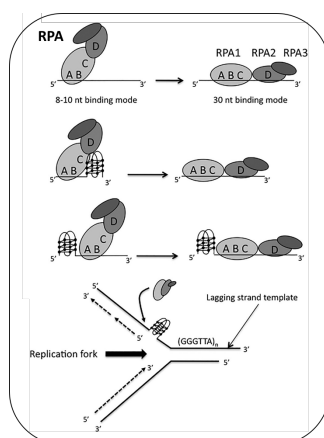
Chatain, J.<sup>1</sup>, Lancrey, A.<sup>1</sup>, Lejault, P.<sup>1</sup>, Mouta Cardoso, G.<sup>1</sup>, Mailliet, P.<sup>1</sup>, Riou, J.F.<sup>1</sup>, Bugaut, A.<sup>1</sup>, Alberti, P.<sup>1</sup>, Saintomé, C.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Structure et instabilité des génomes, INSERM U1154, CNRS UMR 7196, Muséum national d'Histoire naturelle, 43 rue Cuvier, 75005, Paris, France

<sup>2</sup>Sorbonne Université, UFR927, 75005, Paris, France  
carole.saintome@mnhn.fr

Telomeres are specialized DNA-protein structures that protect the ends of chromosomes and distinguish natural chromosome termini from unnatural breaks produced by DNA damage<sup>1</sup>. They contain G-rich sequences that are able to adopt higher-order structures formed by contiguous G-quadruplexes (G4); these structures need to be unfolded to facilitate DNA replication and telomerase activity.

Our team is interested in the G4 unfolding by single-stranded DNA binding proteins (SSBPs) present at telomeres: the replication protein A (RPA), the major eukaryote SSBP, and the POT1 protein, the telomeric SSBP. A set of biochemical and biophysical experiments, using specific G4 ligands, OB-fold ligands and photolabeling, has been used to investigate the mechanism of G4 unfolding by POT1 and RPA<sup>2</sup> (Figure).



Model of G4 unfolding by RPA

[1] Blackburn, E.H (2001) Switching and signaling at the telomere *Cell*, 106, 661-673.

[2] Safa, L., Gueddouda, N.M., Thiébaud, F., Delagoutte, E., Petrusseva, I., Lavrik, O., Mendoza, O., Bourdoncle, A., Alberti, P., Riou, J.F., Saintomé, C. (2016) 5' to 3' Unfolding Directionality of DNA Secondary Structures by Replication Protein A: G-quadruplexes and duplexes. *J Biol Chem.* 291(40), 21246-21256. Lancrey, A., Safa, L., Chatain, J., Delagoutte, E., Riou, J.F., Alberti, P., Saintomé, C. (2018) The binding efficiency of RPA to telomeric G-strands folded into contiguous G-quadruplexes is independent of the number of G4 units. *Biochimie* 146, 68-72.

## Selective and Strong Binding of Biologically Relevant Primary Ammonium Ions in Protic Solvents by Hexahomotrioxacalix[3]arenes

Lambert, S.<sup>1,2</sup>; Bartik, K.<sup>1</sup>; Jabin, I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Engineering of Molecular NanoSystems, CP165/64; <sup>2</sup>LCO, CP160/06  
Av. F.D. Roosevelt 50, Université libre de Bruxelles (ULB), B-1050 Brussels, Belgium

silamber@ulb.ac.be

The development of molecular receptors that are able to recognize neutral or charged species with a high affinity and selectivity is an important field of research as these systems can be used for the selective detection of various species.<sup>1</sup> In this regard, given the biological importance of ammonium ions, the development of receptors that can efficiently and selectively detect these cationic species is a challenge worthy of interest.<sup>2</sup>

The recognition properties of hexahomotrioxacalix[3]arene-based receptors<sup>3</sup> towards ammonium ions were investigated by NMR spectroscopy in a protic environment. A specificity for primary ammonium ions, compared to secondary, tertiary and quaternary ammonium ions, was observed. Modelling studies of the host-guest complexes have allowed us to propose a recognition mode that rationalizes the remarkable selectivity.

We have also demonstrated that these receptors can efficiently bind ammonium ions of biological importance, such as dopamine, and small peptides in a protic environment. This opens the door to the design of molecular systems for the selective sensing of primary ammonium ions of biological importance in water.

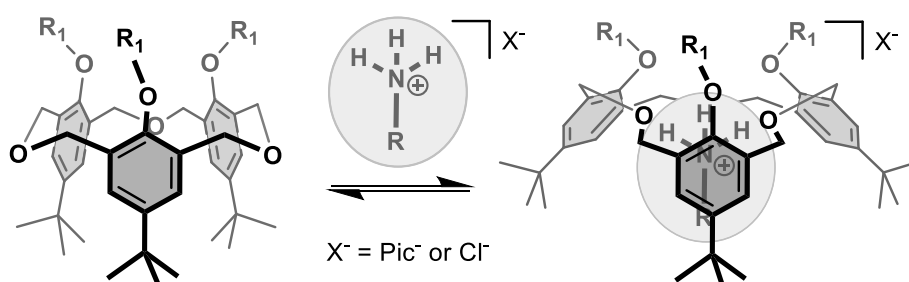


Figure 5. Intra-cavity binding of primary ammonium ions by hexahomotrioxacalix[3]arenes.

[1] Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1995**.  
Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; Wiley, Chichester, U.K., **2007**.  
Hartley, J. H.; James, T. D.; Ward, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3155–3184.

[2] Späth, A.; König, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, No. 32.

[3] Cottet, K.; Marcos, P. M.; Cragg, P. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 201-206.



18<sup>èmes</sup> REncontres en Chimie Organique Biologique

---

## PARTICIPANTS

---

Aussois, 18-22 mars



Mr Abuduaini Tuniyazi Doctorant Université d'Orléans Institut de Chimie Organique et Analytique ICOA UMR 7311 Orléans tuniyazi.abuduaini@univ-orleans.fr	<b>CO03</b>	Mme Agouridas Laurence Maître de conférences Université de Lille Centre de Recherche Lille Neurosciences & Cognition LINC UMR S1172 Lille laurence.agouridas@univ-lille.fr	<b>PO36</b>
Mr Ahmed-Belkacem Rostom Doctorant Université de Montpellier, CNRS, ENSCM Institut des Biomolécules Max Mousseron IBMM UMR 5247 Montpellier rostom38240@gmail.com	<b>CO11</b>	Mme Alvarez Karine Directrice de Recherche Aix Marseille Université Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques AFMB UMR 7257 Marseille Karine.ALVAREZ@afmb.univ-mrs.fr	
Mr Alvarez-Dorta Dimitri Post doctorant Université de Nantes Chimie et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation CEISAM UMR 6230 Nantes dimitri.alvarez-dorta@univ-nantes.fr	<b>CO28, PO21</b>	Mr Alves de Sousa Rodolphe Ingénieur de Recherche Université de Paris Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques LCBPT UMR 8601 Paris Rodolphe.Alves-de-sousa@parisdescartes.fr	<b>PO01, PO48</b>
Mr Arnould Benoit Doctorant Université de Strasbourg Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactive CAMB UMR7199 Illkirch b.arnould@unistra.fr	<b>PO24</b>	Mr Bachollet Sylvestre Post doctorant ENS Laboratoire des BioMolécules LBM UMR 7203 Paris sylvestre@bachollet.fr	<b>CO26, PO09</b>
Mr Barrillon Marc Buchi France	<b>Exposant</b>	Mme Beauvineau Claire Ingénieur de Recherche Institut Curie Chimie, modélisation et imagerie pour la biologie CMIB UMR 9187 U1196 Orsay claire.beauvineau@curie.fr	<b>PO20</b>



Mme Beghennou Anissa Doctorante Sorbonne université Institut Parisien de chimie moléculaire IPCM UMR 8232 Paris anissa.beghennou@sorbonne-universite.fr	<b>PO6</b>	Mme Berl Valérie Maître de conférences Université de Strasbourg Institut de Chimie, Laboratoire de Dermatochimie Dermatochimie UMR 7177 Strasbourg vberl@unistra.fr	<b>CO19</b>
Mr Beulet Christophe Anton-paar christophe.beulet@anton-paar.com	<b>Exposant</b>	Mme Blond Pascale Doctorante Université libre de Bruxelles Laboratoire de Chimie Organique LCO Bruxelles pablond@ulb.ac.be	<b>CO15</b>
Mr Bolteau Raphaël Doctorant Université de Lille Centre de Recherche Lille Neurosciences & Cognition LiNC UMR S1172 Lille raphael.bolteau@univ-lille.fr	<b>CO01</b>	Mme Bou Sophie Doctorante Université de Strasbourg Laboratoire de Bioimagerie et Pathologies LBP UMR 7021 Strasbourg s.bou@unistra.fr	<b>PO32</b>
Mr Bourdreux Yann Maître de conférences Université Paris-Saclay Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay ICMMO UMR 8182 Orsay yann.bourdreux@u-psud.fr	<b>PO42, PO47</b>	Mr Bourgeois Dominique Directeur de Recherche Université Grenoble-Alpes Institut de Biologie Structurale IBS UMR 5075 Grenoble dominique.bourgeois@ibs.fr	<b>CP2</b>
Mme Brudo Agathe Doctorante Sorbonne université Laboratoire des BioMolécules LBM UMR 7203 Paris agathe.brudo@sorbonne-universite.fr	<b>PO11</b>	Mr Brunel Jean Michel Chargé de Recherche Faculté de Pharmacie, marseille, UMR-MD1 Membranes et cibles thérapeutiques MCT U 1261 Marseille bruneljm@yahoo.fr	<b>PO43</b>



Mme Busca Patricia  
Maître de conférences  
Université de Paris  
Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques  
et Toxicologiques  
LCBPT UMR 8601 Paris  
patricia.busca@parisdescartes.fr

**CO31, PO19**

Mme Cardoso Laura  
Post doctorante  
Université Paris-Saclay  
Institut de Chimie des Substances Naturelles  
ICSN UPR 2301 Gif-sur-Yvette  
laura.cardoso@cnsr.fr

**CO32**

Mme Cauwel Madeleine  
Doctorante  
Université de Rouen  
Laboratoire de Chimie Organique, Bioorganique,  
Réactivité, Analyse  
COBRA UMR 6014 Rouen  
madeleine.cauwel@univ-rouen.fr

**CO34**

Mr Chaignon philippe  
Maître de conférences  
Université de Strasbourg  
Institut de Chimie, Laboratoire de Chimie Biologique et  
Applications Thérapeutiques  
CBAT UMR 7177 Strasbourg  
p.chaignon@unistra.fr

**CO2, PO53**

Mr Chan Jonny  
Doctorant  
Université Grenoble-Alpes  
Département de Chimie Moléculaire  
DCM UMR 5250 Grenoble  
jonny.chan@univ-grenoble-alpes.fr

**PO27**

Mme Chaud Juliane  
Doctorante  
Université de Strasbourg  
Laboratoire de Conception et Application de  
Molécules Bioactive  
CAMB UMR 7199 Illkirch  
juliane.chaud@etu.unistra.fr

**CO13**

Mr Clavé Guillaume  
Chargé de Recherche  
Université de Montpellier, CNRS, ENSCM  
Institut des Biomolécules Max Mousseron  
IBMM UMR 5247 Montpellier  
guillaume.clave@cnsr.fr

**PO12**

Mr Constant Jean-François  
Chargé de Recherche  
Université Grenoble-Alpes  
Département de Chimie Moléculaire  
DCM UMR 5250 Grenoble  
jean-francois.constant@univ-grenoble-alpes.fr

Mme Contino-Pepin Christine  
Maître de conférences  
Avignon université  
Institut des Biomolécules Max Mousseron  
IBMM UMR 5247 Avignon  
christine.pepin@univ-avignon.fr

**CO17, PO7**

Mme Dall'armellina Alice  
Doctorante  
Avignon université  
Institut des Biomolécules Max Mousseron  
IBMM UMR 5247 Avignon  
alice.dall-armellina@univ-avignon.fr

**CO17**





Mme Debart Françoise **CO11**  
Directrice de Recherche  
Université de Montpellier, CNRS, ENSCM  
Institut des Biomolécules Max Mousseron  
IBMM UMR 5247 Montpellier  
francoise.debart@umontpellier.fr

Mr Dejeu Jérôme **PO52**  
Maître de conférences  
Université Grenoble-Alpes  
Département de Chimie Moléculaire  
DCM UMR 5250 Grenoble  
jerome.dejeu@univ-grenoble-alpes.fr

Mr Delmas Agnès **PO16**  
Directrice de Recherche  
CNRS-Université d'Orléans  
Centre de Biophysique Moléculaire  
CBMN UPR 4301 Orléans  
delmas@cnsr-orleans.fr

Mr Deniaud David **CO12, CO28, PO33**  
Professeur  
Université de Nantes  
Chimie et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse,  
Modélisation  
CEISAM UMR 6230 Nantes  
david.deniaud@univ-nantes.fr

Mr Depienne Sébastien **CO28, PO21**  
Doctorant  
Université de Nantes  
Chimie et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse,  
Modélisation  
CEISAM UMR 6230 Nantes  
sebastien.depienne@univ-nantes.fr

Mr Désert Alexandre **CO25**  
Doctorant  
Sorbonne université  
Laboratoire des BioMolécules  
LBM UMR 7203 Paris  
alexandre.desert@sorbonne-universite.fr

Mr Deshayes Pierre **Exposant**  
Buchi France  
Deshayes.P@buchi.com

Mr Desrat Sandy **CO32, PO44**  
Chargé de Recherche  
Université Paris-Saclay  
Institut de Chimie des Substances Naturelles  
ICSN UPR 2301 Gif-sur-Yvette  
sandy.desrat@cnsr.fr

Mr Dezanet Clément **PO5**  
Post doctorant  
Université Grenoble-Alpes  
Département de Pharmacochimie Moléculaire  
DPM UMR 5053 Grenoble  
clement.dezanet@gmail.com



Mme Dréan Bénédicte Ingénieur d'étude Université de Montpellier, CNRS, ENSCM Institut des Biomolécules Max Mousseron IBMM UMR 5247 Montpellier dreaan.benedicte@gmail.com	<b>PO35</b>	Mr Dubois-Geoffroy Pierre Doctorant Université de Rouen Laboratoire de Chimie Organique, Bioorganique, Réactivité, Analyse COBRA UMR 6014 Rouen pierre.dubois-geoffroy@univ-rouen.fr	<b>PO13, PO45</b>
Mr Dumat Blaise Chargé de Recherche ENS Laboratoire des Biomolécules LBM UMR 7203 Paris blaise.dumat@ens.fr	<b>PO9, CO26</b>	Mr Durand Denis Maître de conférences Université de Montpellier, CNRS, ENSCM Institut des Biomolécules Max Mousseron IBMM UMR 5247 Montpellier denis.durand@umontpellier.fr	
Mr Duvauchelle Valentin Doctorante Université de Nimes Équipe d'Accueil sur les risques chroniques et émergents CHROME EA 7352 Nimes valentin.duvauchelle@unimes.fr	<b>PO2</b>	Mme Edel Sarah Interchim interchim.lyon@interchim.fr	<b>Exposant</b>
Mme Egloff Sylvie Doctorante Université de Strasbourg Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie LBP UMR 7021 Illkirch sylvie.egloff@etu.unistra.fr	<b>PO10</b>	Mme Ethève-quelquejeu Melanie Professeur Université de Paris Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques LCBPT UMR 8601 Paris melanie.etheve-quelquejeu@parisdescartes.fr	<b>CP5</b>
Mme Faure Clarisse Doctorante Université Grenoble-Alpes Département de Chimie Moléculaire DCM UMR 5250 Grenoble clarisse.faure@univ-grenoble-alpes.fr	<b>CO9</b>	Mr Fayolle Dimitri Doctorant Université Claude Bernard Lyon 1 Institut de Chimie et de Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires ICBMS UMR 5246 Lyon dimitri.fayolle@univ-lyon1.fr	<b>CO36</b>



Mme Fischer Lucile Chargée de Recherche Université de Bordeaux Chimie et Biologie des Membranes et des Nanoobjets CBMN UMR5248 Bordeaux l.fischer@iecb.u-bordeaux.fr	<b>CO18</b>	Mme Fornarelli Pauline Assistante ingénieur Abivax - Institut Curie Orsay pauline.fornarelli@abivax.com	<b>PO28</b>
Mr Franck Xavier Directeur de Recherche Université de Rouen Laboratoire de Chimie Organique, Bioorganique, Réactivité, Analyse COBRA UMR 6014 Rouen xavier.franck@insa-rouen.fr	<b>PO37</b>	Mr Frédérick Raphaël Professeur Université catholique de Louvain Louvain Drug Research Institute LDRI Louvain raphael.frederick@uclouvain.be	<b>CP1</b>
Mr Gasnot Julien Post doctorant Université de Rouen Laboratoire de Chimie Organique, Bioorganique, Réactivité, Analyse COBRA UMR 6014 Rouen julien.gasnot@univ-rouen.fr	<b>PO13, PO45</b>	Mr Gatin-Fraudet Blaise Doctorant Université Paris-Saclay ICMMO/ICSN ICMMO UMR 8182 Orsay blaise.gatin-fraudet@u-psud.fr	<b>CO27</b>
Mme Giovannini Johanna Doctorante Université Caen Normandie Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie CERMN EA 4258 Caen johanna.giovannini@unicaen.fr	<b>PO30, PO31</b>	Mr Gouin Sébastien Directeur de Recherche Université de Nantes Chimie et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation CEISAM UMR 6230 Nantes sebastien.gouin@univ-nantes.fr	<b>CO28, PO21</b>
Mr Guedeney Nicolas Post doctorant Université Caen Normandie Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie CERMN EA 4258 Caen nicolas.guedeney@unicaen.fr	<b>PO46</b>	Mr Halby Ludovic Ingénieur de Recherche Institut Pasteur Chimie Biologique Epigénétique EpiCBio UMR 3523 Paris ludovic.halby@pasteur.fr	<b>PO41</b>



Mr Hanser Fabien  
Doctorant  
Université de Strasbourg  
Laboratoire d'Innovation Thérapeutique  
LIT UMR 7200 Illkirch  
fabien.hanser@unistra.fr

**PO26**

Mr Helaine Virgil  
Maître de conférences  
Université Clermont Auvergne  
Institut de Chimie de Clermont-Ferrand  
ICCF UMR 6296 Clermont-Ferrand  
virgil.helaine@uca.fr

Mme Hervis Yadira  
Post doctorante  
Sorbonne université  
Laboratoire des BioMolécules  
LBM UMR 7203 Paris  
yadira.hervis\_valdes@courriel.upmc.fr

**CO16**

Mr Hibert Marcel  
Professeur  
Université de Strasbourg  
Laboratoire d'Innovation Thérapeutique  
LIT UMR 7200 Illkirch  
mhibert@unistra.fr

Mr Jabin Ivan  
Professeur  
Université Libre de Bruxelles  
Laboratoire de Chimie Organique  
LCO Bruxelles  
ijabin@ulb.ac.be

**CO15, PO40, PO49, PO64**

Mme Joseph Delphine  
Professeur  
Université Paris-Saclay  
Biomolécules : conception, isolement, synthèse  
BioCis UMR 8076 Châtenay-Malabry  
delphine.joseph@u-psud.fr

**CO33**

Mme Jouanne Marie  
Post doctorante  
Université Caen Normandie  
Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament  
de Normandie  
CERMN EA 4258 Caen  
marie.jouanne@unicaen.fr

**PO30, PO31, PO46**

Mme Jourdain de Muizon Capucine  
Doctorante  
Université Paris-Saclay  
Institut de Chimie des Substances Naturelles  
ICSN UPR 2301 Gif-sur-Yvette  
capucine.jourdain@cnr.fr

Mme Juillet Charlotte  
Doctorante  
Université Paris-Saclay  
Institut de Chimie des Substances Naturelles  
ICSN UPR 2301 Gif-sur-Yvette  
charlotte.juillet@cnr.fr

**CO4**

Mme Kaffy Julia  
Maître de conférences  
Université Paris-Saclay  
Biomolécules : conception, isolement, synthèse  
Biocis UMR 8076 Châtenay-Malabry  
julia.kaffy@u-psud.fr

**CO5**



Mr Khong Minh-Thuong Doctorant Université de Strasbourg Institut de Chimie, Laboratoire de Dermatochimie Dermatochimie UMR 7177 Strasbourg khong@unistra.fr	<b>CO19</b>	Mr Klymchenko Andrey Directeur de Recherche Université de Strasbourg Laboratoire de Bioimagerie et Pathologies LBP UMR 7021 Strasbourg andrey.klymchenko@unistra.fr	<b>CP7, PO10, PO26, PO32</b>
Mme Lagardère Prisca Doctorante Université de Montpellier, CNRS, ENSCM Institut des Biomolécules Max Mousseron IBMM UMR 5247 Montpellier prisca.lagardere@etu.umontpellier.fr	<b>CO6</b>	Mme Laigre Eugénie Post doctorante Institut Curie Chimie, modélisation et imagerie pour la biologie CMIB UMR 9187 U1196 Orsay eugenie.laigre@curie.fr	<b>PO18, PO52</b>
Mr Lalys Pierre-Alban Doctorant Université de Nantes Chimie et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation CEISAM UMR 6230 Nantes pierre-alban.lalys@univ-nantes.fr	<b>CO12, PO33</b>	Mr Lambert Simon Doctorant Université Libre de Bruxelles Engineering of Molecular NanoSystems EMN Bruxelles silamber@ulb.ac.be	<b>PO64</b>
Mme Le Bescont Julie Doctorante Institut Curie Chimie, modélisation et imagerie pour la biologie CMIB UMR 9197-U1196 Orsay julie.le-bescont@curie.fr	<b>CO29</b>	Mme Le Narvor Christine Chargée de Recherche Université Paris-Saclay Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay ICMMO UMR 8182 Orsay christine.le-narvor@u-psud.fr	<b>CO30, PO4</b>
Mme Lesur Emilie Doctorante Université Paris-Saclay Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay ICMMO UMR 8182 Orsay emilie.lesur@u-psud.fr	<b>PO47</b>	Mr Loidon Hugo Doctorant Université de Strasbourg Institut de Chimie, Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organiques et Catalyse LASYROC UMR 7177 Strasbourg hugo.loidon@gmail.com	<b>PO59</b>



Mme Lombard Murielle **PO61, PO62**  
Chargée de Recherche  
Collège de France  
Laboratoire de Chimie des Processus Biologiques  
LCPB UMR8229 Paris  
murielle.lombard@college-de-france.fr

Mme Mahuteau-Betzer Florence **PO15, PO20, PO28**  
Directrice de Recherche  
Institut Curie  
Chimie, Modélisation et Imagerie pour la Biologie  
CMIB UMR 9197-U1196 Orsay  
florence.mahuteau@curie.fr

Mr Maillard Ludovic **CO5, CO10**  
Maître de conférences  
Université de Montpellier, CNRS, ENSCM  
Institut des Biomolécules Max Mousseron  
IBMM UMR 5247 Montpellier  
ludovic.maillard@umontpellier.fr

Mr Malki Yohan **CO7**  
Doctorant  
Université de Montpellier, CNRS, ENSCM  
Institut des Biomolécules Max Mousseron  
IBMM UMR 5247 Montpellier  
yohan.malki@etu.umontpellier.fr

Mme Naud-Martin Delphine **PO15, PO20**  
Assistante ingénieur  
Institut Curie  
Chimie, modélisation et imagerie pour la biologie  
CMIB UMR 9187 U1196 Orsay  
delphine.naud@curie.fr

Mr Martin David **CO35**  
Directeur de Recherche  
Université Grenoble-Alpes  
Département de Chimie Moléculaire  
DCM UMR 5250 Grenoble  
david.martin@univ-grenoble-alpes.fr

Mr Maslah Hichem **CO22, PO3**  
Doctorant  
Université Paris-Saclay  
Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux  
d'Orsay  
ICMMO UMR 8182 Orsay  
Hichem.maslah@u-psud.fr

Mr Masson Thibaut **PO55**  
Doctorant  
Institut Curie  
Chimie, Modélisation et Imagerie pour la Biologie  
CMIB UMR 9197-U1196 Orsay  
thibaut.masson@curie.fr

Mr Maujean Timothé **PO22**  
Doctorant  
Université de Strasbourg  
Laboratoire d'Innovation Thérapeutique  
LIT UMR 7200 Illkirch  
maujean@unistra.fr

Mme Melnyk Patricia **CO1, PO34, PO36, PO38, PO39**  
Professeur  
Université de Lille  
Centre de Recherche Lille Neurosciences & Cognition  
LiNC UMR S1172 Lille  
patricia.melnyk@univ-lille.fr





Mr Mevel Mathieu Post doctorant Université de Nantes Thérapie Génique Translationnelle des Maladies Génétiques TGTMG UMR 1089 Nantes mathieu.mével@univ-nantes.fr	<b>CO12</b>	Mme Mezaache Roufia Maître de conférences Université Mostafa Benboulaïd, Batna, Algérie Département de Chimie, Laboratoire de Chimie et Chimie de l'Environnement Batna chirofi@hotmail.com	<b>PO60</b>
Mr Monbaliu Jean-Christophe Professeur Université de Liège Center for Integrated Technology and Organic Synthesis CITOS Liège jc.monbaliu@uliege.be	<b>CP4</b>	Mme Monfret Océane Doctorante Université Paris-Saclay Institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay, SM2B ICMMO UMR 8182 Orsay oceanemonfret@hotmail.fr	<b>PO8</b>
Mr Morvan François Directeur de Recherche Université de Montpellier, CNRS, ENSCM Institut des Biomolécules Max Mousseron IBMM UMR 5247 Montpellier francois.morvan@umontpellier.fr	<b>PO29</b>	Mr Morville Clément Doctorant Université de strasbourg Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactive CAMB UMR 7199 Illkirch clement.morville@gmail.com	<b>PO23</b>
Mme Moumné Roba Maître de conférences Sorbonne université Laboratoire des BioMolécules LBM UMR 7203 Paris roba.moumne@upmc.fr	<b>CO20</b>	Mr Mourak Abdellah Doctorant Faculté des Sciences Semlalia Marrakech Faculté des Sciences Semlalia Marrakech Marrakech abdellah.mourak@edu.uca.ac.ma	<b>PO58</b>
Mme Mura Simona Maître de conférences Université Paris-Saclay Institut Galien Paris-Sud IGPS UMR 8612 Châtenay-Malabry simona.mura@u-psud.fr	<b>CP3</b>	Mr Najman Romain Chercheur Abivax - Institut Curie Orsay romain.najman@abivax.com	<b>PO28</b>



Mr Nay Bastien  
Directeur de Recherche  
Ecole Polytechnique  
Laboratoire de Synthèse Organique  
LSO UMR 7652 Palaiseau  
bastien.nay@polytechnique.edu

**CP6**

Mr Nguyen christophe  
Doctorant  
Université de Montpellier, CNRS, ENSCM  
Institut des Biomolécules Max Mousseron  
IBMM UMR 5247 Montpellier  
christophe.nguyen@umontpellier.fr

**CO14**

Mme Ozdarska Katarzyna  
Doctorante  
Université de Reims Champagne-Ardenne  
Institut de Chimie Moléculaire  
ICMR UMR 7312 Reims  
katarzyna.ozdarska@gmail.com

**PO57**

Mme Peker Taleen  
Doctorante  
Sorbonne université  
Laboratoire des BioMolécules  
LBM UMR 7203 Paris  
taleen.peker@sorbonne-universite.fr

**CO20**

Mr Pietrancosta Nicolas  
Chargé de Recherche  
Sorbonne université  
Laboratoire des BioMolécules  
LBM UMR 7203 Paris  
nicolas.pietrancosta@sorbonne-universite.fr

**PO1, PO48**

Mr Probst Nicolas  
Post doctorant  
Université de Rouen  
Laboratoire de Chimie Organique, Bioorganique,  
Réactivité, Analyse  
COBRA UMR 6014 Rouen  
nicolas.probst@univ-rouen.fr

**PO13, PO45**

Mme Quellier Pauline  
Doctorante  
Université Paris-Saclay  
Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux  
d'Orsay  
ICMMO UMR 8182 Orsay  
quellier.pauline@u-psud.fr

**CO30**

Mme Ramanoudjame Sridevi  
Doctorante  
Université de Strasbourg  
Laboratoire d'Innovation Thérapeutique  
LIT UMR 7200 Illkirch  
sramanoudjame@unistra.fr

**CO21**

Mme Ravez Séverine  
Maître de conférences  
Université de Lille  
Centre de Recherche Lille Neurosciences & Cognition  
LiNC UMR S1172 Lille  
severine.ravez@univ-lille.fr

**PO34**

Mr Renard Pierre-Yves  
Professeur  
Université de Rouen  
Laboratoire de Chimie Organique, Bioorganique,  
Réactivité, Analyse  
COBRA UMR 6014 Rouen  
pierre-yves.renard@univ-rouen.fr

**CO34, PO13, PO45, PO54**



Mr Renier Nathan **PO49**  
Doctorant  
Université Libre de Bruxelles  
Engineering of Molecular NanoSystems  
EMN Bruxelles  
narenier@ulb.ac.be

Mme Reznichenko Oksana **CO24**  
Doctorante  
Institut Curie  
Chimie, Modélisation et imagerie pour la biologie  
CMIB UMR 9197-U1196 Orsay  
oksana.reznichenko@curie.fr

Mr Rieber Pierre **CO23**  
Doctorant  
Université Grenoble-Alpes  
Département de Chimie Moléculaire  
DCM UMR 5250 Grenoble  
pierre.riber@univ-grenoble-alpes.fr

Mr Rigolot Vincent **PO50**  
Doctorant  
Université de Lille  
UnitÈ de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle  
UGSF UMR 8576 Lille  
vincent.rigolot.etu@univ-lille.fr

Mme Sagan Sandrine **CO16, PO56**  
Directrice de Recherche  
Sorbonne université  
Laboratoire des BioMolécules  
LBM UMR 7203 Paris  
sandrine.sagan@upmc.fr

Mme Saintomé Carole **PO63**  
Maître de conférences  
Museum National d'Histoire Naturelle  
Structure et instabilité des génomes  
SIG UMR 7196/ U 1154 Paris  
carole.saintome@mnhn.fr

Mme Seemann Myriam **CO2, PO53**  
Directrice de Recherche  
Université de Strasbourg  
Institut de Chimie, Laboratoire de Chimie Biologique et  
Applications Thérapeutiques  
CBAT UMR 7177 Strasbourg  
mseemann@unistra.fr

Mme Sejalon-Cipolla Mylene **PO14**  
Doctorante  
Université de Montpellier, CNRS, ENSCM  
Institut des Biomolécules Max Mousseron  
IBMM UMR 5247 Montpellier  
mylene.sejalon@enscm.fr

Mr Seville Laurent **PO17**  
Post doctorant  
Institut Curie  
Chimie, modélisation et imagerie pour la biologie  
CMIB UMR 9197-U1196 Orsay  
laurent.seville@gmail.com

Mr Simon Philippe **PO61**  
Ingénieur de Recherche  
Collège de France  
Laboratoire de Chimie des Processus Biologiques  
LCPB UMR8229 Paris  
philippe.simon@college-de-france.fr



Mr Skarbek Charles **CO22, PO3**  
Post doctorant  
Université Paris-Saclay  
Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux  
d'Orsay  
ICMMO UMR 8182 Orsay  
charles.skarbek@gmail.com

Mr Specht Alexandre **CO13, PO23, PO24**  
Directeur de Recherche  
Université de Strasbourg  
Laboratoire de Conception et Application de  
Molécules Bioactive  
CAMB UMR 7199 Illkirch  
specht@unistra.fr

Mme Torun Damla **PO25**  
Doctorante  
Université d'Orléans  
Institut de Chimie Organique et Analytique  
ICOA UMR 7311 Orléans  
damla.torun@univ-orleans.fr

Mme Toulotte Florine **CO8**  
Doctorante  
Université de Lille  
Centre de Recherche Lille Neurosciences & Cognition  
LiNC UMR S1172 Lille  
florine.toulotte@univ-lille.fr

Mme Urban Dominique **CO27**  
Chargée de Recherche  
Université Paris-Saclay  
Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux  
d'Orsay  
ICMMO UMR 8182 Orsay  
dominique.urban@u-psud.fr

Mr Vauzeilles Boris **CO27**  
Directeur de Recherche  
Université Paris-Saclay  
Institut de Chimie des Substances Naturelles  
ICSN UPR 2301 Gif-sur-Yvette  
boris.vauzeilles@cns.fr

Mr Vertueux Steven **PO54**  
Doctorant  
Université de Rouen  
Laboratoire de Chimie Organique, Bioorganique,  
Réactivité, Analyse  
COBRA UMR 6014 Rouen  
steven.vertueux@univ-rouen.fr

Mr Vo Chau Duy Tam **PO61, PO62**  
Post-Doctorant  
Collège de France  
Laboratoire de Chimie des Processus Biologiques  
LCPB UMR8229 Paris  
chau-duy-tam.vo@college-de-france.fr

Mr Yvorra Thomas **PO51**  
Doctorant  
Institut Curie  
Chimie et Biologie de la Cellule  
CBC UMR3666-U1143 Paris  
tyvorra@curie.fr

Dimanche 15 Mars

Lundi 16 Mars

Mardi 17 Mars

Mercredi 18 Mars

Jeudi 19 Mars



Session	Modérateur	Session	Modérateur	Session	Modérateur	Session	Modérateur
Session 1	MeInyk P.	Session 3	Constant J.-F.	Session 5	Mahuteau-Betzer F.	Session 7	Modérateur Renard P.-Y.
8:30	<b>CP1 : Frédéric R.</b>	8:30	<b>CP3 : Mura S.</b>	8:30	<b>CP5 : Ethève-Quellejeu M.</b>	8:20	<b>CP7 : Klymchenko A.</b>
9:20	CO1: Bolteau R.	9:20	CO12: Mével M.	9:20	CO23: Rieber P.	9:10	CO34: Cauwel M.
9:40	CO2: Chaignon P.	9:40	CO13: Chaud J.	9:40	CO24: Reznichenko O.	9:30	CO35: Martin D.
10:00	<b>Pause-café</b>	10:00	<b>Pause-café</b>	10:00	<b>Pause-café</b>	9:50	CO36: Fayolle D.
10:30	CO3: Abuduaini T.	10:30	CO14: Nguyen C.	10:30	CO25: Désert A.	10:10	<b>Clôture des RECOB 18</b>
10:50	CO4: Juillet C.	10:50	CO15: Blond P.	10:50	CO26: Dumat B.	10:15	<b>Pause-café Panier-repas</b>
11:10	CO5: Kaffy J.	11:10	CO16: Hervis Valdes Y.	11:10	CO27: Gatin-Fraudet B.	10:40	<b>Bus pour Modane</b>
11:30	CO6: Lagardère P.	11:30	CO17: Dall'armellina A.	11:30	CO28: Alvarez-Dorta D.		
11:50	CO7 : Malki Y.	11:50	CO18: Fischer L.	11:50	CO29: Le Bescont J.		
12:30	<b>Déjeuner et temps libre</b>	12:30	<b>Déjeuner et temps libre</b>	12:30	<b>Déjeuner et temps libre</b>		
Session 2	Modérateur Specht A.	Session 4	Modérateur Hélaïne V.	Session 6	Modérateur Alvarez K.		
16:30	<b>CP2 : Bourgeois D.</b>	16:30	<b>CP4 : Monbaliu J-C</b>	16:30	<b>CP6 : Nay B.</b>		
17:20	CO8: Toulotte F.	17:20	CO19: Khong M-T.	17:20	CO30: Quellier P.		
17:40	C9: Faure C.	17:40	CO20: Peker T.	17:40	CO31: Busca P.		
18:00	CO10: Maillard L.	18:00	CO21: Ramanoudjame S.	18:00	CO32: Cardoso L.		
18:20	CO11 : Ahmed-Belkacem R.	18:20	CO22 : Skarbek C.	18:20	CO33: Joseph D.		
19:30	<b>Dîner</b>	19:30	<b>Dîner</b>	19:30	<b>Dîner : Fondue Savoyarde</b>		
20:45	CO Exposants	20:45	<b>Assemblée générale</b>	<b>Soirée dansante</b>			
21:00	Session posters pairs	21:15	Session posters impairs				