



RECOB 18

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

Aussois du 20 au 24 mars 2022



## **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 poster, 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.*

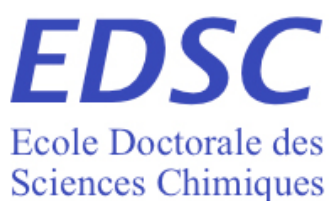
*Nous vous souhaitons un excellent séjour à Aussois.*


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

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



Un grand merci à nos Sponsors



CAMB Laboratoire  
de **conception** et **application**  
de **molécules bioactives**  
UMR 7199  
de l'Université de Strasbourg  
et du 



# PROGRAMME

---

## Dimanche 20 mars 2022

17h30-20h00	Accueil des participants
19h20-20h00	Apéritif de bienvenue
20h00	Dîner

---

## Lundi 21 mars 2022

7h45	Petit déjeuner
8h30	Ouverture RECOB 18 : introduction
<b>Session 1 : Modératrice: Patricia MELNYK</b>	
8h30-9h20	CP1 : "Targeting protein self-association in drug design" <u>Raphaël FREDERICK</u>
9h20-9h40	CO1 : "L'étiquetage métabolique des cellules cancéreuses à l'aide de glycodendrimères pour stimuler la cytotoxicité à médiation immunitaire", <u>Nathalie BERTHET</u>
9h40-10h00	CO2 : "Development and investigation of conjugates between carnitine palmitoyltransferase 1 inhibitor and pH Low Insertion Peptides to target cancer cells in acidosis", <u>Marine DESKEUVRE</u>
10h00- 10h30	Pause café
10h30-10h50	CO3 : " Targeting OSBP degradation by PROTACs derived from schweinfurthin for cancer therapy ", <u>Carole GUIMARD</u>
10h50-11h10	CO4 : "Development of novel blood brain barrier-permeable IRE1 inhibitors for adjuvant therapy in glioblastoma", <u>Timothy LANGLAIS</u>
11h10-11h30	CO5 : "Une approche par fragment pour développer de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme IspD de <i>Bacillus anthracis</i> ", <u>Philippe CHAIGNON</u>
11h30-11h50	CO6 : "Mannose 6-phosphate receptor targeted with porphyrin-based periodic mesoporous organosilica nanoparticles for Rhabdomyosarcoma therapy", <u>Christophe NGUYEN</u>
11h50-12h10	CO7 : "Vers la synthèse d'inhibiteurs spécifiques de la Neuraminidase-1 humaine", <u>Judith JUVIN</u>
12h30	Déjeuner puis temps libre
<b>Session 2 : Modérateur: Alexandre SPECHT</b>	
16h30-17h20	CP2 : " Structural photophysics of fluorescent proteins used in super-resolution microscopy", <u>Dominique BOURGEOIS</u>
17h20-17h40	CO8 : "Le complexe protéine-protéine MUC4-Her2 : caractérisation biophysique et relation structure-fonction", <u>Maxime LIBERELLE</u>
17h40-18h00	CO9 : "Développement d'agents de contraste IRM ciblant les cellules cancéreuses", <u>Stéphanie DEVILLE-FOILLARD</u>
18h00-18h20	CO10 : "Light-driven CO <sub>2</sub> reduction catalyzed by cobalt artificial metalloenzymes", <u>Guillermo Alejandro OLIVEIRA UDRY</u>
18h20-18h40	CO11 : "Helical aromatic oligoamide foldamer ligands for Cyclophilin A ", <u>Lucile FISCHER</u>
19h30	Dîner
20h45-21h20	CO Industriel: <i>Société Dynamic Biosensors, <u>Amandine GONTIER</u>, Société Lumicks, <u>Karim BEN M'BAREK et Fabienne PAYEN</u></i>
21h20	Session posters pairs



---

**Mardi 22 mars 2022**

7h45 Petit déjeuner

**Session 3 : Modérateur: Jean-François CONSTANT**

- 8h30-9h20 CP3 : "Nanomedicines: tracking their fate from site of administration to site of action", Simona MURA
- 9h20-9h40 CO12 : "Ultrasound-sensitive perfluorocarbon nanodroplets and resulting formulations : Evaluation and potential for brain drug delivery", Christine CONTINO-PEPIN
- 9h40-10h00 CO13 : " Développement d'inhibiteurs photoactivables visant les tyrosines kinases de la famille TAM ", Chloé BRETON-PATIENT
- 10h00-10h30 Pause café.
- 10h30-10h50 CO14 : "The truth is in the breath", Sébastien PAPOT
- 10h50-11h10 CO15 : "Développement de prodrugs antitumorales générant des phénanthridines cytotoxiques par cyclisation bioorthogonale *in cellulo*", Hicham MASLAH
- 11h10-11h30 CO16 : "Phenyl-alkyl disulfide based self-immolative linker for rapid release of carboxylic acids ", Pascal MOSER
- 11h30-11h50 CO17 : " Libération photo-induite de principes actifs *in vivo* à l'aide de Nano-vecteurs à conversion ascendante de photons ", Juliane CHAUD
- 11h50-12h10 CO18 : "Bioorthogonal cleavage reactions with iminosydones, new tools for chemical biology", Frédéric TARAN
- 12h30 Déjeuner puis temps libre

**Session 4 : Modératrice: Florence MAHUTEAU-BETZER**

- 16h30- 17h20 CP4 : " RNA conjugates synthesis for Structural and Functional Studies of enzymatic targets ", Mélanie ETHEVE-QUELQUEJEU
- 17h20-17h40 CO19 : " Outils moléculaires pour l'étude d'une nucléobase glycosylée cruciale chez des parasites pathogènes", Océane MONFRET
- 17h40-18h00 CO20 : "The synthesis of *N*-acylsulfonamide-linked nucleosides via the Sulfo-Click reaction discloses new applications in the field of nucleic acid chemistry", Guillaume CLAVE
- 18h00-18h20 CO21 : "Interaction between non canonical DNA conformation and various ligand by SPR AND BLI ", Jérôme DEJEU
- 18h20-18h40 CO22 : "Tyrosine selective electro-bioconjugation for biomolecules labelling", Sébastien DEPIENNE
- 19h30 Dîner.
- 20h45-21h15 CO Industriel : Sociétés Anton Paar, Christophe BEULET  
Société Buchi, Pierre DESHAYES  
Société Fameco, Vincent MAGDER
- 21h15 Session posters impairs



---

## Mercredi 23 mars 2022

7h45 Petit déjeuner

### Session 5 : Modérateur: Pierre-Yves RENARD

- 8h30-9h20 CP5 : “Fluorescent molecules and nanoparticles: designing chemical toolbox for biology”, Andrew KLIMCHENKO
- 9h20-9h40 CO23 : “Sondes fluorogéniques excitables à deux photons pour la chimie bioorthogonale”, Marie AUVRAY.
- 9h40-10h00 CO24 : “ Synthèse de sondes pro-fluorescentes pour le développement d’un système colorimétrique de détection des organophosphorés ”, Romain SAINT-MAXIN
- 10h00-10h30 Pause café.
- 10h30-10h50 CO25 : “Fluorogenic probes for genetically-targeted imaging and sensing”, Blaise DUMAT
- 10h50-11h10 CO26 : “Catalyst-free thia-Diels-Alder click reaction for <sup>18</sup>F-labelling of peptides”, Timothé MAUJEAN
- 11h10-11h30 CO27 : “Photophysical properties of quinoxalin-2(1*H*)-ones: application in the fluorogenic photoaffinity labelling of proteins”, Madeleine CAUWEL
- 11h30-11h50 CO28 : “Synthèse de biomarqueurs fluorescents pour la détection de pathologies cornéennes ”, Marie RUCH
- 11h50-12h10 CO29 : “ Solvatochromic probes for genetically encoded protein targeting”, Remi PELLETIER
- 12h30 Déjeuner puis temps libre

### Session 6: Modératrice: Karine ALVAREZ

- 16h30-17h20 CP6 : “ Substances naturelles et d'inspiration naturelle: de la synthèse totale à la chimie médicinale”, Bastien NAY
- 17h20-17h40 CO30 : “ Reproduction et activité antibactérienne d’un remède issu d’une pharmacopée arabe médiévale, combinant plantes et métaux”, Elora AUBERT
- 17h40-18h00 CO31 : “Clathridine related compounds from the sponge *Pericharax heteroraphis* against osteoporosis ”, Capucine JOURDAIN DE MUIZON
- 18h00-18h20 CO32 : “Access to monoterpene alkaloids by marrying chemistry with biological synthesis”, Damla TORUN
- 18h20-18h40 CO33 : “ Sondes pour le marquage chimiosélectif de métabolites secondaires dans des extraits bruts fongiques ”, Victor FLON
- 18h40-19h00 Assemblée générale
- 19h45 Dîner : fondue savoyarde
-



---

**Jeudi 24 mars 2022**

7h45            Petit déjeuner

**Session 7 : Modérateur: Virgil HÉLAINE**

8h30-9h20    CP7 : “Advanced and scalable continuous flow strategies toward high valued-added targets”, Jean-Christophe MONBALIU

9h20-9h40    CO34 : “Activité anti- et prooxydante de l’eugénol et de l’isoeugénol dans la peau : compréhension par étude de l’implication d’intermédiaires radicalaires”,  
Yannick PORT-LOUGARRE

9h40-10h00   CO35 : “Synthèse *in situ* d’hétérocycles fluorescents : Une nouvelle approche en biodétection fluorogénique”, Anthony ROMIEU

10h00-10h20 CO36 : “ Étude des Lipides A Monophosphorylés par Spectrométrie de Masse en Tandem (MS/MS et MS<sup>n</sup>) et Exploitation de Nouveaux Processus de Fragmentation par des Calculs de Chimie Quantique Standards ”, Ibrahim AISSA

10h20           Clôture des RECOB 18

10h25           Pause-café et panier repas

10h50           Bus pour Modane

---

---

**CONFÉRENCES  
PLÉNIÈRES  
(CP)**

---





### **Lundi 21 mars 2022**

8h30-9h20	CP1	« Targeting protein self-association in drug design »	<u>Raphaël FREDERICK</u>	p. 8
16h30-17h20	CP2	« Structural photophysics of fluorescent proteins used in super-resolution microscopy »	<u>Dominique BOURGEOIS</u>	p. 9

---

### **Mardi 22 mars 2022**

8h30-9h20	CP3	«Nanomedicines: tracking their fate from site of administration to site of action.»	<u>Simona MURA</u>	p. 10
16h30- 17h20	CP4	« RNA conjugates synthesis for Structural and Functional Studies of enzymatic targets »	<u>Mélanie ETHEVE-QUELQUEJEU</u>	p. 11

---

### **Mercredi 23 mars 2022**

8h40-9h30	CP5	« Fluorescent molecules and nanoparticles: designing chemical toolbox for biology»	<u>Andrey KLYMCHENKO</u>	p. 12
16h00-16h50	CP6	« Substances naturelles et d'inspiration naturelle: de la synthèse totale à la chimie médicinale»	<u>Bastien NAY</u>	p. 13

---

### **Jeudi 24 mars 2022**

8h40-9h30	CP7	« Advanced and scalable continuous flow strategies toward high valued-added targets »	<u>Jean-Christophe MONBALIU</u>	p. 14
-----------	-----	---	---------------------------------	-------



## Targeting protein self-association in drug design

Raphaël Frédérick

Université Catholique de Louvain (UCLouvain), Louvain Drug Research Institute (LDRI),  
 Medicinal Chemistry Research Lab, 73 avenue Mouniers, 1200 Brussel, Belgium  
 Raphael.frederick@uclouvain.be

The last decade has seen the targeting of protein-protein interactions (PPIs) emerging as a new strategy of drug design. This strategy allowed to tackle challenging drug targets – sometimes called undruggable – whose active site cannot usually be drugged. From cancer therapy to anti-infectious agents, reports of successful therapeutics targeting PPIs are now numerous. Besides these therapeutic strategies, the last years witnessed the ever-growing importance of chemical biology, as well as a significant technical progress that has unlocked the study and targeting of more and more challenging protein interfaces. Among these new landscapes resides the targeting of self-assembling proteins. Indeed, so far, most molecules targeting PPIs have been designed to interact at heteromeric interfaces, ie surfaces between distinct protein chains.

The originality of our approach is to extend the methodology to homomeric interfaces, ie targeting PPIs between monomers of the same drug target in order to disrupt its quaternary structure. These numerous PPIs constitute an underexplored pool of potential targets for therapeutic interventions.<sup>1</sup>

In this talk, the concept of homomeric disruption as a strategy to drug challenging/untractable targets will be illustrated with recent works from the lab aiming at the targeting of lactate dehydrogenase (LDH) tetramerization site with (stapled)-peptides and small-molecules.<sup>2-4</sup>

LDH plays a central role in cancer progression but is known to be very difficult and poorly druggable not only because of its highly hydrophilic and size-limited active site cavity but also because of its high cellular concentrations. So far, all the small-molecules developed against LDH eventually revealed to be poorly active and/or deprived of the required selectivity profile. Since LDH is active as a tetramer, we focused our research towards the development of molecules able to disrupt and/or prevent this tetramerization process. Our pivotal collaborative works led to (a) the delineation of hot spots at the LDH tetramerization site, (b) the design and synthesis of original (stapled)peptides capable of preventing LDH self-association and/or disrupting a preformed LDH tetramer, (c) the development of some chemical biology tools to interrogate LDH tetramerization using NMR spectroscopy (STD and WaterLogSy experiments), thermal shift, microscale thermophoresis, fluorescence spectroscopy and mass spectrometry experiments.

1. Thabault, L.; Liberelle, M.; Frederick, R., Targeting protein self-association in drug design. *Drug Discov Today* **2021**, 26 (5), 1148-1163.
2. Thabault, L.; Brustenga, C.; Savoyen, P.; Van Gysel, M.; Wouters, J.; Sonveaux, P.; Frederick, R.; Liberelle, M., Discovery of small molecules interacting at lactate dehydrogenases tetrameric interface using a biophysical screening cascade. *Eur J Med Chem* **2022**, 230, 114102.
3. Thabault, L.; Liberelle, M.; Koruza, K.; Yildiz, E.; Joudiou, N.; Messens, J.; Brisson, L.; Wouters, J.; Sonveaux, P.; Frederick, R., Discovery of a novel lactate dehydrogenase tetramerization domain using epitope mapping and peptides. *J Biol Chem* **2021**, 100422.
4. Thabault, L.; Brisson, L.; Brustenga, C.; Martinez Gache, S. A.; Prevost, J. R. C.; Kozlova, A.; Spillier, Q.; Liberelle, M.; Benyahia, Z.; Messens, J.; Copetti, T.; Sonveaux, P.; Frederick, R., Interrogating the Lactate Dehydrogenase Tetramerization Site Using (Stapled) Peptides. *J Med Chem* **2020**, 63 (9), 4628-4643.



## 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.

## Nanomedicines: tracking their fate from site of administration to site of action

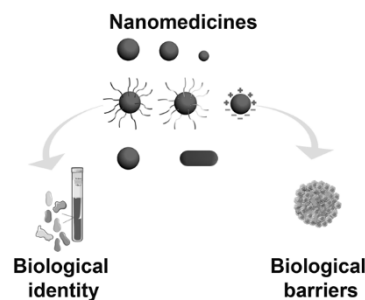
Simona Mura

Université Paris-Saclay, CNRS, Institut Galien Paris-Saclay, 92296, Châtenay-Malabry,  
[simona.mura@universite-paris-saclay.fr](mailto:simona.mura@universite-paris-saclay.fr)

Nanoscale drug delivery systems have the potential to overcome the limitations of conventional treatments, thus providing a solution to unmet medical needs. The benefits of this approach have led to the commercialisation of around 50 nanomedicines [1] such as doxorubicin-loaded liposomes (Doxil<sup>®</sup>), paclitaxel-albumin nanoparticles (Abraxane<sup>®</sup>), and more recently, lipid carriers for the delivery of siRNA (ONPATTRO<sup>®</sup>) or mRNA (BioNTech/Pfizer and Moderna COVID-19 vaccines). These results clearly demonstrate the potential of nanomedicines for the efficient delivery of chemotherapeutics, but there is still a large gap between the favorable preclinical results and the actual clinical performance.

The introduction of nanomedicine into the clinic has been partly hampered by the lack of effective delivery to the target *in vivo*. Among the multiplicity of attributable factors, a major role can be attributed to: (i) the modifications undergone by nanomedicines after interaction with molecules/proteins in the bloodstream that endow them with a specific molecular signature and (ii) the numerous biological barriers that these nanomedicines must cross (*e.g.*, vascular endothelium, tumor extracellular matrix, etc...).

It is therefore necessary to have a clearer understanding of their fate after administration. Our group is focusing on this topic, and we are developing different tools to study the fate of nanomedicines both in the circulation after intravenous administration and, after extravasation, in the complex tumor microenvironment. In this talk, some significant results we have obtained will be presented. [2-4]



**Figure 1.** Schematic representation of the set of studies required for a relevant and predictive investigation of nanomedicines.

[1] Anselmo AC, Mitragotri S, Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioeng Transl Med.* 2019, 4:e10143; [2] Pautu V et al., When drug nanocarriers miss their target: extracellular diffusion and cell uptake are not enough to be effective. *Biomater. Sci.* 2021, 9, 5407; [3] Lazzari G et al., Multicellular spheroid based on a triple co-culture: A novel 3D model to mimic pancreatic tumor complexity. *Acta Biomater.* 2018, 78, 296; [4] Sobot D et al., Conjugation of squalene to gemcitabine as unique approach exploiting endogenous lipoproteins for drug delivery. *Nat Commun.* 2017, 8, 15678.



## RNA conjugates synthesis for Structural and Functional Studies of enzymatic targets.

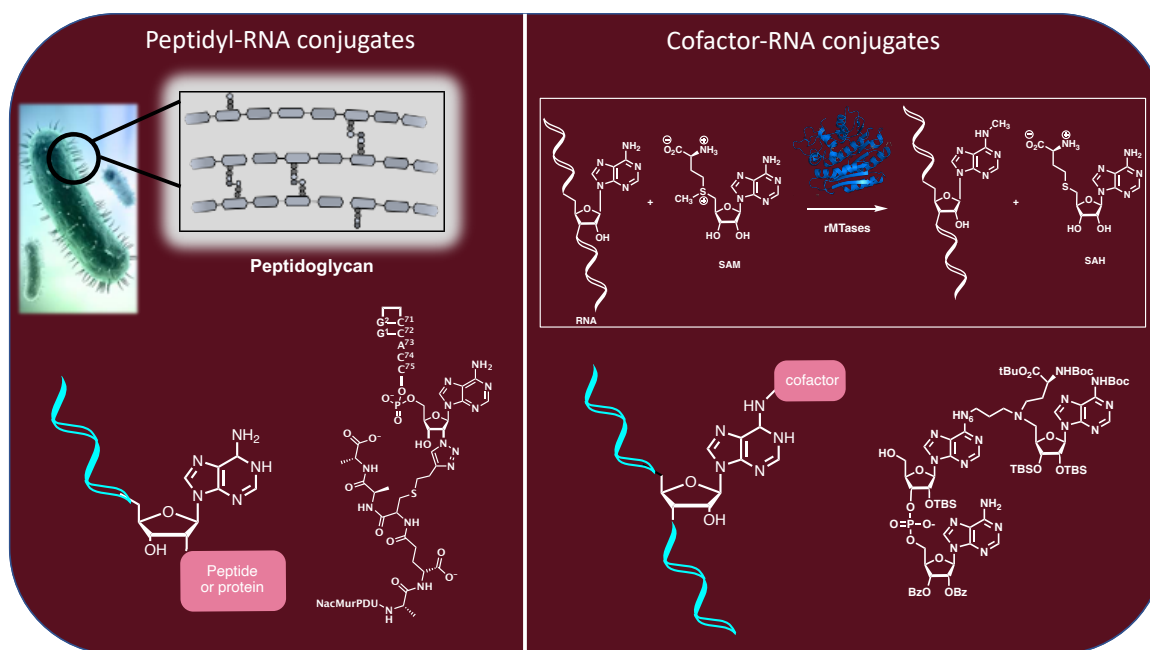
Mélanie Etheve-Quellejeu<sup>1</sup>; Laura Iannazzo<sup>1</sup> et Emmanuelle Braud,<sup>1</sup>

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

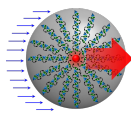
Team : «Chemistry of RNAs, Nucleotides, Peptides & Heterocycles»

Melanie.etheve-quellejeu@u-paris.fr

In addition to their key functions in protein synthesis, new RNA activities are constantly discovered. To study enzymes that interact with RNAs, we have developed synthetic methodologies using nucleoside and nucleotides chemistry, solid support synthesis, enzymatic reactions, or post-functionalization methods. These methods allow us to obtain a large variety of RNA-conjugates<sup>1</sup>. Here, we will present synthesis of lipid-carbohydrate-peptidyl-RNA conjugates to generate molecules mimicking the substrates of FmhB, an essential enzyme involved in the cell wall bacteria 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-Quellejeu\*, M. Arthur\*, *Angewandte Chem.*, **2013**, 125, 7419-7422,  
 b) 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-Quellejeu\*, *Angewandte Chem.*, **2016**, 55, 13553–13557.  
 c) Kitoun, C.; Fonvielle, M.; Sakkas, N.; Lefresne, M.; Djago, F.; Blancart R., Quentin; Pointot, P.; Arthur, M.; Etheve-Quellejeu\*, M.; Iannazzo\*, L., **2020**, *Org. Lett.*, 6, 22 (20), 8034-8038.
- [2] M. Fonvielle, A. Bouhss, C. Hoareau, D. Patin, D. Mengin-Lecreulx, L. Iannazzo, N. Sakkas, A. El Sagheer, T. Brown, M. Ethève-Quellejeu\*, M. Arthur\*, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24:14911-14915.
- [3] a) C. Atdjian, L. Iannazzo, E. Braud\*, M. Etheve-Quellejeu\*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 4411–4425.  
 b) S. Oeruma, M. Catalaa, C. Atdjian, F. Brachetc, L. Ponchond, P. Barrauda, L. Iannazzo, L. D., E. Braud, M. Ethève-Quellejeu, C. Tisné\*, *RNA Biology*, **2019**, doi: 10.1080/15476286.2019.1589360.  
 c) C. Atdjian, D. Coelho, L. Iannazzo\*, M. Ethève-Quellejeu\*, E. Braud\*, **2020**, *Molecules*, 25, 3241.

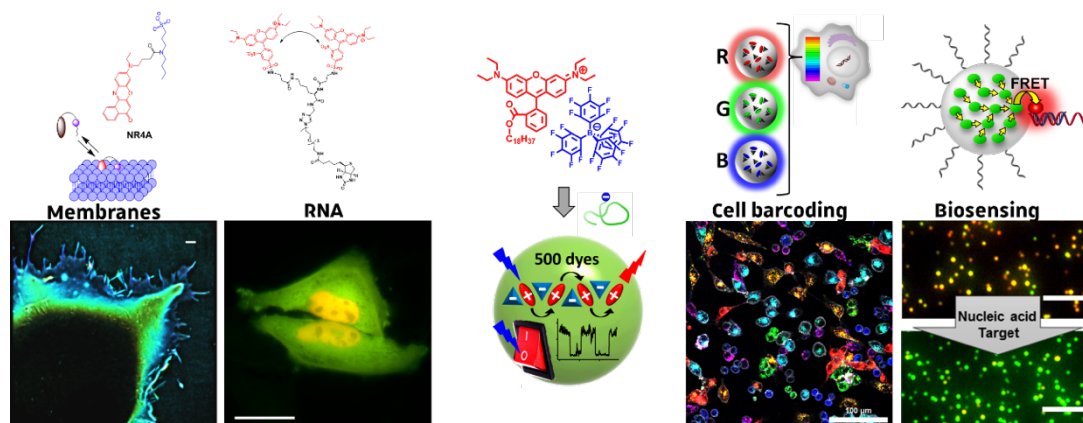


## Fluorescent molecules and nanoparticles: designing chemical toolbox for biology

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 at specific organelles.<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>7,8</sup> Small size <23 nm was found essential for their free diffusion inside live cells.<sup>9</sup> Using nanoparticles of different color, we introduced a technique for long-term barcoding of living cells.<sup>10</sup> These ultrabright nano-objects can operate as light-harvesting nanoantennas for single molecule detection.<sup>7</sup> Their functionalization with DNA yields FRET-based color switching nanoprobe for amplified detection nucleic acid cancer markers,<sup>11</sup> and their imaging inside cells.<sup>12</sup>



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

### References

1. A. S. Klymchenko, *Acc. Chem. Res.*, 2017, **50**, 366-375.
2. D. I. Danylchuk, S. Moon, K. Xu and A. S. Klymchenko, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 14920-14924.
3. D. I. Danylchuk, P. H. Jouard and A. S. Klymchenko, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 912-924.
4. L. Esteouille, F. Daubeuf, M. Collot, S. Riche, T. Durroux, D. Brasse, P. Marchand, I. A. Karpenko, A. S. Klymchenko and D. Bonnet, *Chem. Sci.*, 2020, **11**, 6824-6829.
5. F. Bouhedda, K. T. Fam, M. Collot, A. Autour, S. Marzi, A. Klymchenko and M. Ryckelynck, *Nature Chem. Biol.*, 2020, **16**, 69.
6. A. Reisch and A. S. Klymchenko, *Small*, 2016, **12**, 1968-1992.
7. K. Trofymchuk, A. Reisch, P. Didier, F. Frasn, P. Gilliot, Y. Mely and A. S. Klymchenko, *Nature Photonics*, 2017, **11**, 657-663.
8. A. Reisch, P. Didier, L. Richert, S. Oncul, Y. Arntz, Y. Mely and A. S. Klymchenko, *Nature Commun.*, 2014, **5**, 4089.
9. A. Reisch, D. Heimburger, P. Ernst, A. Runser, P. Didier, D. Dujardin and A. S. Klymchenko, *Adv. Funct. Mater.*, 2018, **28**, 1805157.
10. B. Andreiuk, A. Reisch, M. Lindecker, G. Follain, N. Peyrieras, J. G. Goetz and A. S. Klymchenko, *Small*, 2017, **13**, 1701582.
11. N. Melnychuk and A. S. Klymchenko, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 10856-10865; S. Egloff, N. Melnychuk, A. Reisch, S. Martin and A. S. Klymchenko, *Biosens. Bioelectron.*, 2021, **179**.
12. S. Egloff, N. Melnychuk, E. C. Da Silva, A. Reisch, S. Martin and A. S. Klymchenko, *ACS Nano*, 2022, **10.1021/acsnano.1c09409**.



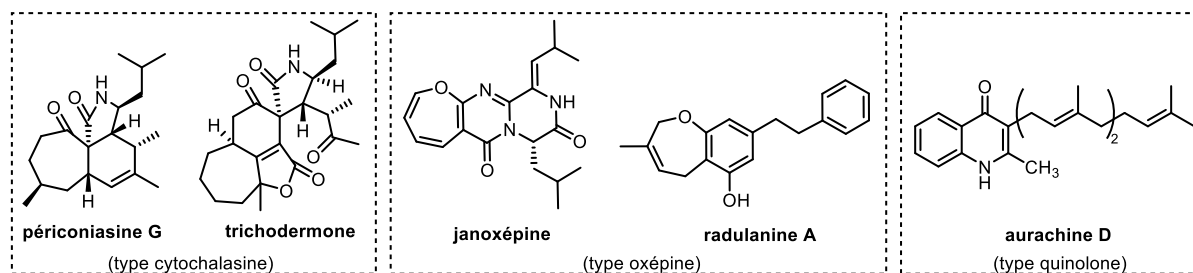
## Substances naturelles et d'inspiration naturelle: de la synthèse totale à la chimie médicinale

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

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

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, réaction péricycliques ou en cascade. Des applications en chimie médicinale, en chémobiologie, ou encore en agronomie découlent naturellement de ces travaux. Cette présentation sera l'occasion de montrer quelques-unes de nos réalisations en synthèse totale de produits naturels à cycle oxépine (janoxépine, radulanine A),<sup>[2a]</sup> de cytochalasines (périconiasines, aspochalasines),<sup>[2b-2d]</sup> ou en synthèse orientée vers la diversité de quinolones d'inspiration naturelle,<sup>[2e,2f]</sup> et les applications que nous en faisons en biologie.



### 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] 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) O. Gayraud, B. Laroche, N. Casaretto, B. Nay, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5755-5760; (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; (f) Q. Ronzon, W. Zhang, N. Casaretto, E. Mouray, I. Florent, B. Nay, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 7764-7772.



## 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 neutralization of chemical warfare agents will be discussed.

### Highlights

- Chemical generators for the handling of unstable/toxic material
- Complex fluidic setups for the preparation of high valued-added targets (including pharmaceuticals)
- Scalable reactions with oxygen for the production of chemical intermediates and the neutralization of chemical warfare agents

**Jean-Christophe M. Monbaliu**, born in Brussels, Belgium, studied chemistry at the Université catholique de Louvain, Belgium, where he received his Ph.D. in Organic Chemistry. In 2008, he started a postdoc at the Faculty of Bioscience Engineering of the Ghent University, Belgium, where he was later appointed as a postdoctoral associate of the Research Foundation-Flanders. In 2010, he was awarded a Belgian American Educational Foundation fellowship that triggered his relocation to the USA. He joined the Center for Heterocyclic Compounds at the University of Florida, Gainesville, USA. In 2012, he was appointed at the Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, MA, USA. In 2013, he came back to Belgium and settled at the University of Liège. Monbaliu created the Center for Integrated Technology and Organic Synthesis. He is currently Associate Professor at the University of Liège (Belgium) and serves as Associate Editor of the Journal of Flow Chemistry. He is heading the Center for Integrated Technology and Organic Synthesis (CiTOS, [www.citos.uliege.be](http://www.citos.uliege.be)), the first European Corning® Advanced-Flow™ reactor qualified lab. His research interests revolve around synthetic organic chemistry but are multidisciplinary in essence. They aim at (a) designing cheaper and more efficient routes for the preparation of high value-added chemicals such as active pharmaceutical ingredients, (b) accelerating the transition from petrobased to biobased strategies and (c) developing efficient processes with a lower environmental impact.





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

---

**COMMUNICATIONS  
ORALES  
(CO)**

---

Aussois, 20-24 mars 2022

---

**Lundi 21 mars 2022**

9h20-9h40	CO1	« L'étiquetage métabolique des cellules cancéreuses à l'aide de glycodendrimères pour stimuler la cytotoxicité à médiation immunitaire»	<u>Nathalie BERTHET</u>	p. 20
9h40-10h00	CO2	« Development and investigation of conjugates between carnitine palmitoyltransferase 1 inhibitor and pH Low Insertion Peptides to target cancer cells in acidosis.»	<u>Marine DESKEUVRE</u>	p. 21
10h30-10h50	CO3	« Targeting OSBP degradation by PROTACs derived from schweinfurthin for cancer therapy »	<u>Carole GUIMARD</u>	p. 22
10h50-11h10	CO4	“Development of novel blood brain barrier-permeable IRE1 inhibitors for adjuvant therapy in glioblastoma.”	<u>Timothy LANGLAIS</u>	p. 23
11h10-11h30	CO5	“ Une approche par fragment pour développer de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme IspD de <i>Bacillus anthracis</i> ”	<u>Philippe CHAIGNON</u>	p. 24
11h30-11h50	CO6	“ Mannose 6-phosphate receptor targeted with porphyrin-based periodic mesoporous organosilica nanoparticles for Rhabdomyosarcoma therapy ”	<u>Christophe NGUYEN</u>	p. 25
11h50-12h10	CO7	“Vers la synthèse d'inhibiteurs spécifiques de la Neuraminidase-1 humaine”	<u>Judith JUVIN</u>	p. 26
17h20-17h40	CO8	“Le complexe protéine-protéine MUC4-Her2 : caractérisation biophysique et relation structure-fonction”	<u>Maxime LIBERELLE</u>	p. 27
17h40-18h00	CO9	“Développement d'agents de contraste IRM ciblant les cellules cancéreuses”	<u>Stéphanie DEVILLE-FOILLARD</u>	p. 28
18h00-18h20	CO10	“Light-driven CO <sub>2</sub> reduction catalyzed by cobalt artificial metalloenzymes”	<u>Guillermo Alejandro OLIVEIRA UDRY</u>	p. 29
18h20-18h40	CO11	“ Helical aromatic oligoamide foldamer ligands for Cyclophilin A ”	<u>Lucile FISCHER</u>	p. 30

---

**Mardi 22 mars 2022**

9h20-9h40	CO12	« Ultrasound-sensitive perfluorocarbon nanodroplets and resulting formulations: Evaluation and potential for brain drug delivery»	<u>Christine CONTINO-PEPIN</u>	p. 31
9h40-10h00	CO13	« Développement d'inhibiteurs photoactivables visant les tyrosines kinases de la famille TAM»	<u>Chloé BRETON-PATIENT</u>	p. 32
10h30-10h50	CO14	« The truth is in the breath»	<u>Sébastien PAPOT</u>	p. 33
10h50-11h10	CO15	« Développement de prodrogues antitumorales générant des phénanthridines cytotoxiques par cyclisation bioorthogonale <i>in cellulo</i> »	<u>Hicham MASLAH</u>	p. 34
11h10-11h30	CO16	« Phenyl-alkyl disulfide based self-immolative linker for rapid release of carboxylic acids»	<u>Pascal MOSER</u>	p. 35
11h30-11h50	CO17	« 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. 36
11h50-12h10	CO18	«Bioorthogonal cleavage reactions with iminosydnonnes, new tools for chemical biology»	<u>Frédéric TARAN</u>	p. 37
17h20-17h40	CO19	«Outils moléculaires pour l'étude d'une nucléobase glycosylée cruciale chez des parasites pathogènes»	<u>Océane MONFRET</u>	p. 38
17h40-18h00	CO20	«The synthesis of <i>N</i> -acylsulfonamide-linked nucleosides via the Sulfo-Click reaction discloses new applications in the field of nucleic acid chemistry»	<u>Guillaume CLAVE</u>	p. 39
18h00-18h20	CO21	« Interaction between non canonical DNA conformation and various ligand by SPR AND BLI»	<u>Jérôme DEJEU</u>	p. 40
18h20-18h40	CO22	« Tyrosine selective electro-bioconjugation for biomolecules labelling»	<u>Sébastien DEPIENNE</u>	p. 41

**Mercredi 23 mars 2022**

9h20-9h40	CO23 « Sondes fluorogéniques excitables à deux photons pour la chimie bioorthogonale»	<u>Marie AUVRAY</u>	p. 42
9h40-10h00	CO24 « Synthèse de sondes pro-fluorescentes pour le développement d'un système colorimétrique de détection des organophosphorés»	<u>Romain SAINT-MAXIN</u>	p. 43
10h30-10h50	CO25 « Fluorogenic probes for genetically-targeted imaging and sensing»	<u>Blaise DUMAT</u>	p. 44
10h50-11h10	CO26 «Catalyst-free thia-Diels-Alder click reaction for <sup>18</sup> F-labelling of peptides»	<u>Timothé MAUJEAN</u>	p. 45
11h10-11h30	CO27 «Photophysical properties of quinoxalin-2(1H)-ones: application in the fluorogenic photoaffinity labelling of proteins»	<u>Madeleine CAUWEL</u>	p. 46
11h30-11h50	CO28 «Synthèse de biomarqueurs fluorescents pour la détection de pathologies cornéennes»	<u>Marie RUCH</u>	p. 47
11h50-12h10	CO29 «Solvatochromic probes for genetically encoded protein targeting»	<u>Remi PELLETIER</u>	p. 48
17h20-17h40	CO30 «Reproduction et activité antibactérienne d'un remède issu d'une pharmacopée arabe médiévale, combinant plantes et métaux»	<u>Elora AUBERT</u>	p. 49
17h40-18h00	CO31 «Clathridine related compounds from the sponge <i>Pericharax heteroraphis</i> against osteoporosis»	<u>Capucine JOURDAIN DE MUIZON</u>	p. 50
18h00-18h20	CO32 «Access to monoterpene alkaloids by marrying chemistry with biological synthesis»	<u>Damla TORUN</u>	p. 51
18h20-18h40	CO33 «Sondes pour le marquage chimiosélectif de métabolites secondaires dans des extraits bruts fongiques»	<u>Victor FLON</u>	p. 52



---

**Jeudi 24 mars 2022**

9h20-9h40	CO34 « Activité anti- et prooxydante de l'eugénol et de l'isoeugénol dans la peau : compréhension par étude de l'implication d'intermédiaires radicalaires»	<u>Yannick PORT-LOUGARRE</u>	p. 53
9h40-10h00	CO35 « Synthèse <i>in situ</i> d'hétérocycles fluorescents : Une nouvelle approche en biodétection fluorogénique»	<u>Anthony ROMIEU</u>	p. 54
10h00-10h20	CO36 « Étude des Lipides A Monophosphorylés par Spectrométrie de Masse en Tandem (MS/MS et MS <sup>n</sup> ) et Exploitation de Nouveaux Processus de Fragmentation par des Calculs de Chimie Quantique Standards»	<u>Abrahim AISSA</u>	p. 55

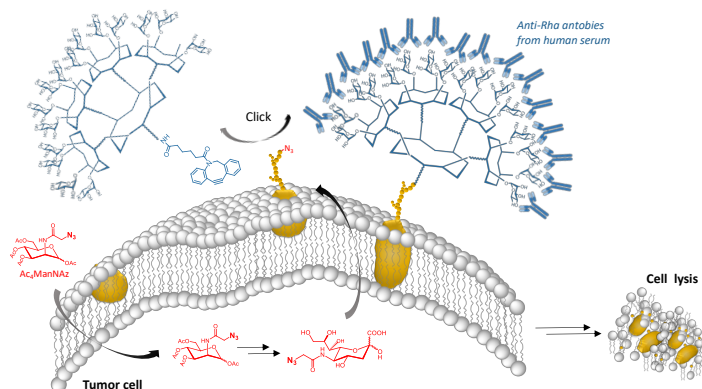
---

## L'étiquetage métabolique des cellules cancéreuses à l'aide de glycodendrimères pour stimuler la cytotoxicité à médiation immunitaire

Goyard, D.<sup>1</sup>; Diriwari, P. I.<sup>1</sup>; Renaudet, O.<sup>1</sup> et Berthet, N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Grenoble Alpes, CNRS, DCM UMR 5250, F-38000 Grenoble, France.  
 Nathalie.berthet@univ-grenoble-alpes.fr

Le recrutement des acteurs de l'immunité et notamment des anticorps naturellement présents dans le sang humain à la surface des cellules cancéreuses s'est avéré être une stratégie en immunothérapie prometteuse pour lutter contre le cancer. Des molécules de recrutement d'anticorps (ARMs) combinant des modules de liaison de tumeur et d'anticorps ont été développées à cet effet,<sup>[1-3]</sup> cependant la formation du complexe ternaire entre ces molécules bimodales avec à la fois les anticorps et les cellules est difficile à optimiser pour stimuler la cytotoxicité à médiation immunitaire. Pour contourner cette limitation, nous avons opté pour une approche plus directe combinant le métabolisme cellulaire d'azido-sucre et la chimie click bio-orthogonale pour conjuguer au niveau du glycocalyx de la cellule des glycodendrimères structurellement bien définis comme module de liaison des anticorps (ABM). Nous avons pu montrer que cette stratégie permet non seulement le recrutement d'anticorps naturels à la surface de cellules isolées ou de modèles tumoraux solides, mais aussi d'activer une réponse cytotoxique avec le sérum humain comme source unique d'effecteurs immunitaires.<sup>[4]</sup>



- [1] Liet, B. ; Laigre, E. ; Goyard, D. ; Todaro, B. ; Tiertant, C. ; Boturyn, D. ; Berthet, N. and O. Renaudet, *Chem. – Eur. J.*, **2019**, *25*, 15508.  
 [2] Achilli, S. ; Berthet, N. and Renaudet, O. *RSC Chem. Biol.*, **2021**, *2*, 713.  
 [3] Todaro, B. ; Achilli, S. ; Liet, B. ; Laigre, E. ; Tiertant, C. ; Goyard, D. ; Berthet, N. and Renaudet, O. *Biomater. Sci.*, **2021**, *9*, 4076.  
 [4] Goyard, D. ; Diriwari, P. I. and Berthet, N. *RSC Med. Chem.* **2021**. DOI: 10.1039/d1md00262g

## Development and investigation of conjugates between carnitine palmitoyltransferase 1 inhibitor and pH Low Insertion Peptides to target cancer cells in acidosis.

Deskeuvre, M.<sup>1,2</sup>; Dierge, E.<sup>2</sup>; Lan, J.<sup>3</sup>; Martinez Gache, S.A.<sup>4,5,6</sup>; Messens, J.<sup>4,5,6</sup>; Riant, O.<sup>3</sup>; Corbet, C.<sup>2</sup>; Feron, O.<sup>2</sup> and Frédérick, R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicinal Chemistry Research Group (CMFA), LDRI, UCLouvain, Brussels, Belgium.

<sup>2</sup> Pole of Pharmacology and Therapeutics (FATH), IREC, UCLouvain, Brussels, Belgium

<sup>3</sup> Molecular Chemistry, Materials and Catalysis (MOST), IMCN, UCLouvain, LLN, Belgium

<sup>4</sup> Brussels Center for Redox Biology (BCRB), VUB, 1050 Brussels, Belgium

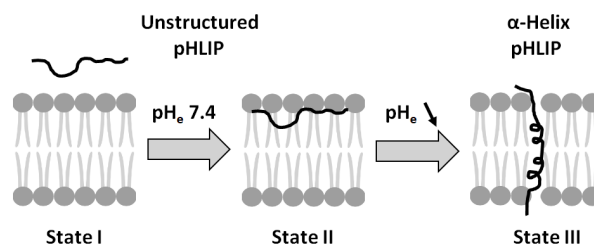
<sup>5</sup> VIB-VUB Center for Structural Biology, VIB, 1050 Brussels, Belgium

<sup>6</sup> Structural Biology Brussels, VUB, 1050 Brussels, Belgium

E-mail: [marine.deskeuvre@uclouvain.be](mailto:marine.deskeuvre@uclouvain.be)

Exposure of cancer cells to acidosis leads to the remodeling of their metabolism with a shift from glucose to lipid metabolism.<sup>[1]</sup> Acidic cancer cells actually rely primarily on fatty acid oxidation (FAO) as a source of NADPH and acetyl-CoA to fuel the TCA cycle.<sup>[2]</sup> The inhibition of carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) by etomoxir slowed down the growth of various cancers by blocking their FAO.<sup>[3,4,5]</sup> Unfortunately, the clinical use of this drug was abandoned because of hepatotoxic effects. Thus, we thought that conjugation with a pH-delivery tool could prevent these side effects.

The pH Low Insertion Peptides (pHLIP) family represents a unique class of water-soluble peptides able to insert across a cell membrane, forming a stable transmembrane  $\alpha$ -helix.<sup>[6,7]</sup> Under neutral and alkaline pH conditions, the pHLIP is monomeric (**State I**) and binds to a lipid bilayer in a random coil conformation (**State II**). In an acidic environment, the transmembrane part (TM) of the peptide spontaneously folds into an  $\alpha$ -helical conformation and then gets inserted into the membrane by crossing the lipid bilayer (**State III**).



In this present work, our aim was to develop pHLIP-etomoxir conjugates that are able to insert into acidic cancer cells. First, we conjugated etomoxir to two pHLIPs, a reported and a designed sequences. Thank to intrinsic tryptophan fluorescence and circular dichroism measurements, we ensured the pH-dependent insertion and the structuration of the conjugates in the presence of a lipid bilayer model. Finally, we evaluated whether the conjugates could prevent tumor growth on 2D acidic cancer cells.

[1] Corbet C, Feron O. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(4):254-260.

[2] Corbet C, et al. *Cell Metab*. 2016;24(2):311-323.

[3] Sawyer BT, et al. *Mol Cancer Res*. 2020;18(7):1088-1098.

[4] Wang YN, et al. *Oncogene*. 2018;37(46):6025-6040.

[5] Deep G, Schlaepfer, *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):1061-1075.

[6] Reshetnyak YK, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(17):6460-6465.

[7] Andreev OA, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(19):7893-7898.

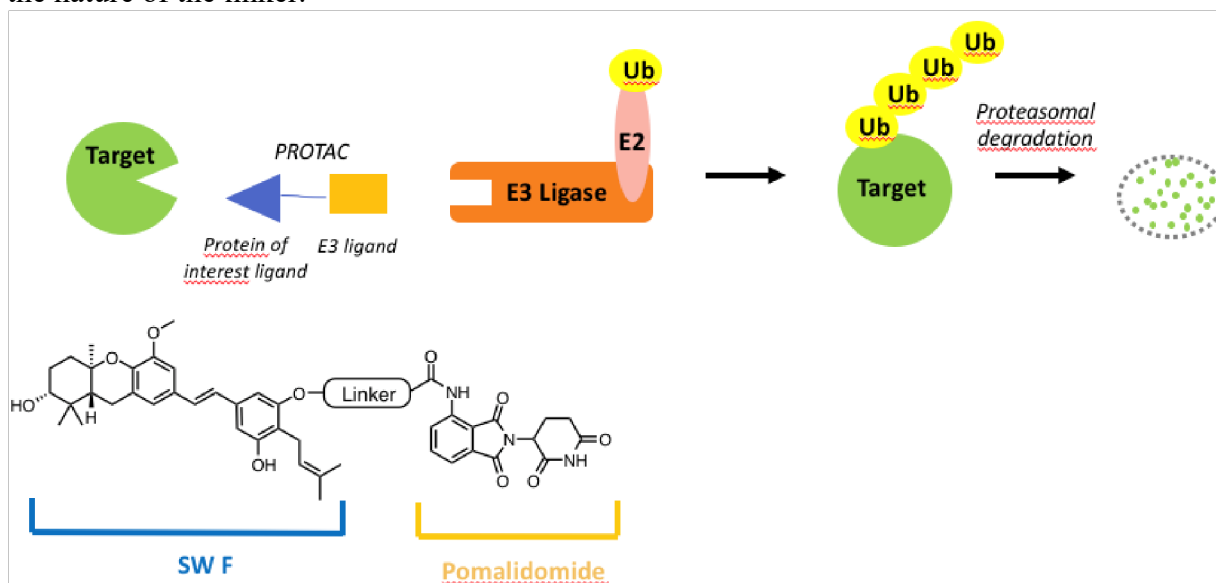
## Targeting OSBP degradation by PROTACs derived from schweinfurthin for cancer therapy

Guimard, C.; Jézéquel, G.; Askenatzis, L.; Bignon, J.; Desrat, S. et Roussi, F.

Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles,  
UPR 2301, 91 198 Gif-sur-Yvette, France  
carole.guimard@cnr.fr

Schweinfurthins (SW) are a family of natural molecules of great interest for the development of new therapies, due to their strong specific cytotoxic potential. Their original mechanism of action involves an intracellular cholesterol transport protein: OSBP (OxySterol Binding Protein).<sup>1</sup> The ICSN Plant Metabolites team has been working for several years to design SW derivatives for therapeutic applications.<sup>2</sup> In order to go further in the design of active molecules, we are currently developing PROTACs (PROteolysis-TArgeting Chimeras) derived from these metabolites. These bifunctional molecules are designed to induce the degradation of the target protein by hijacking the ubiquitin-proteasome system of the organism and it is a promising therapeutic strategy for the treatment of certain cancers.<sup>3</sup> We have thus synthesized a series of PROTACs with a SW F moiety and a pomalidomide-like ligand, connected by linkers of different size and nature.

We will describe herein the synthesis of these molecules but also their cytotoxic activity on different cancer cell lines and the study of the degradation of OSBP induction depending on the nature of the linker.



1) a) B. Mesmin, J. Bigay, J. Moser von Filseck, S. Lacas-Gervais, G. Drin, B. Antonny, *Cell*. **2013**, *155*, 830; b) B. Mesmin, J. Bigay, J. Polidori, D. Jamecna, S. Lacas-Gervais, B. Antonny, *EMBO J.* **2017**, *36*, 3156. 2) a) P.-M. Allard, T. Péresse, J. Bisson, K. Gindro, L. Marcourt, P. Van Cuong, F. Roussi, M. Litaudon, J.-L. Wolfender, *Anal. Chem.* **2016**, *88*, 3317; b) T. Peresse, N. Elie, D. Touboul, V.-C., Pham, V. Dumontet, F. Roussi, M. Litaudon, A. Brunelle, *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 9247; c) T. Peresse, G. Jezequel, P.-M., Allard, V.-C. Pham, V.C., D. Huong, F. Blanchard, J. Bignon, H. Levaïque, J.-L. Wolfender, M. Litaudon, F. Roussi, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2684; d) T. Péresse, D. Kovacs, M., Subra, J. Bigay, M. C. Tsai, J. Polidori, R. Gautier, S. Desrat, L. Fleuriot, D. Debayle, M., Litaudon, V.-C. Pham, J. Bignon, B. Antonny, F. Roussi, B. Mesmin, *J. Biol. Chem.* **2020**, *295*, 4277.

1. 3) M. J. Bond, C. M. Crews, *RSC Chem. Biol.*, **2021**, *2*, 725.



## Development of novel blood brain barrier-permeable IRE1 inhibitors for adjuvant therapy in glioblastoma.

Timothy Langlais,<sup>a</sup> Xavier Guillory,<sup>a,b</sup> Sébastien Sueron,<sup>a</sup> Diana Pelizzari,<sup>b</sup> Leif Eriksson,<sup>c</sup> Nicolas Gouault,<sup>a</sup> François Carreaux,<sup>a</sup> Eric Chevet.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> UMR 6226 ISCR, team Chimie Organique et Interface (CORInt), Rennes, France

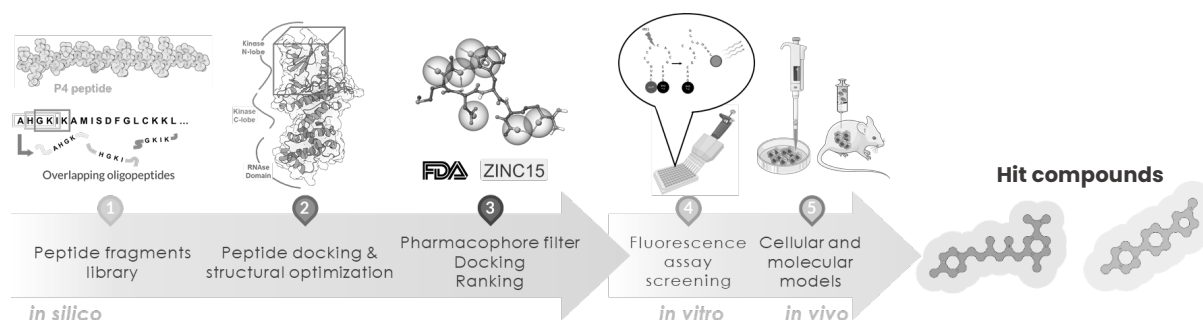
<sup>b</sup> Inserm U1242 COSS, team Proteostasis and Cancer (PROSAC), Rennes, France

<sup>c</sup> Department of Chemistry & Molecular Biology, University of Gothenburg, Sweden

Email : timothy.langlais@univ-rennes1.fr

The inositol-requiring enzyme 1 (IRE1) is a bifunctional serine/threonine kinase and endoribonuclease that is a major mediator of the unfolded protein response (UPR) during endoplasmic reticulum (ER) stress. This transmembrane protein, *via* its activation by ER stress, induces the unconventional splicing of the X-box binding protein (XBP1) mRNA, which is involved in several diseases such as immune, metabolic and degenerative disorders as well as cancer. Tumour cells experience ER stress due to adverse environmental cues such as hypoxia or nutrient shortage as well as high metabolic/protein folding demand. To cope with those stresses, **cancer cells utilize IRE1 signalling as an adaptive mechanism** and it has been proven to play an instrumental role in several cancers.

Together, **these results make IRE1 inhibition an attractive therapeutic option in oncology** as monotherapy or as adjuvant therapy alongside established treatments <sup>[1,2]</sup>. We recently demonstrated through local intracerebral inhibition that IRE1 is a highly relevant therapeutic target in glioblastoma (GBM), the most frequent and malignant form of primary brain tumors <sup>[3]</sup>. However, known modulators of IRE1 activity cannot cross the blood-brain barrier (BBB) and are therefore incompatible with concomitant systemic administration as adjuvant. This study led to the discovery of the Z4P molecule, a BBB-permeable and kinase site-bound ligand showing inhibitory activities in GBM cell models, sensitization of tumor cells to Temozolomide (TMZ), **and more strikingly prevents tumor relapse in mice when used in combination with TMZ** <sup>[4]</sup>. **The hit-to-lead process of Z4P represents the goal of this medicinal chemistry project.**



[1] Raymundo, D. P. et al., Pharmacological Targeting of IRE1 in Cancer. *Trends in Cancer*, **2020**, *6*, 1018-1030.

[2] Langlais, T. et al., Structural and molecular bases to IRE1 activity modulation. *Biochemical Journal*, **2021**, *478*, 2953–2975.

[3] Le Reste, P. J. et al., Local intracerebral inhibition of IRE1 by MKC8866 sensitizes glioblastoma to irradiation/chemotherapy in vivo. *Cancer Letters*, **2020**, *494*, 73-83.

[4] Raymundo, D. P. et al., A novel blood brain barrier-permeable IRE1 kinase inhibitor sensitizes glioblastoma to chemotherapy in mice. Under review.

## 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

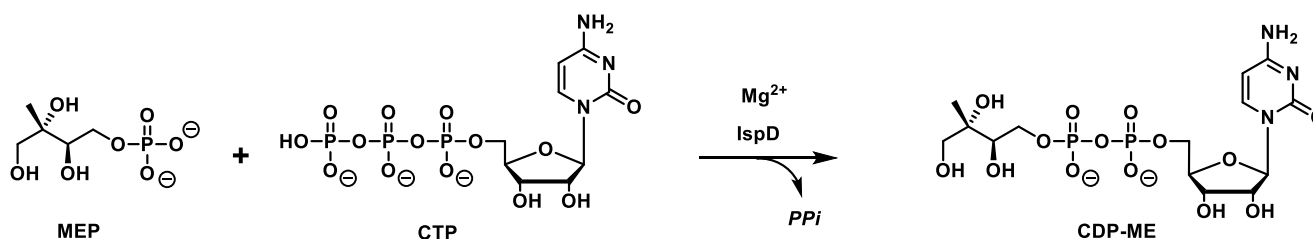
2. Institut de Biologie Structurale (IBS) Université Grenoble Alpes, CEA, CNRS38044

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 méthylerythritol 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 de manière efficace et des faibles affinités. 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 puissants et sélectifs.

La sélection de fragments à partir d'une librairie de 500 molécules sera présentée ainsi que l'optimisation de fragments sélectionnés et l'évaluation de leur potentiel d'inhibition en utilisant l'enzyme IspD de *Bacillus anthracis*.

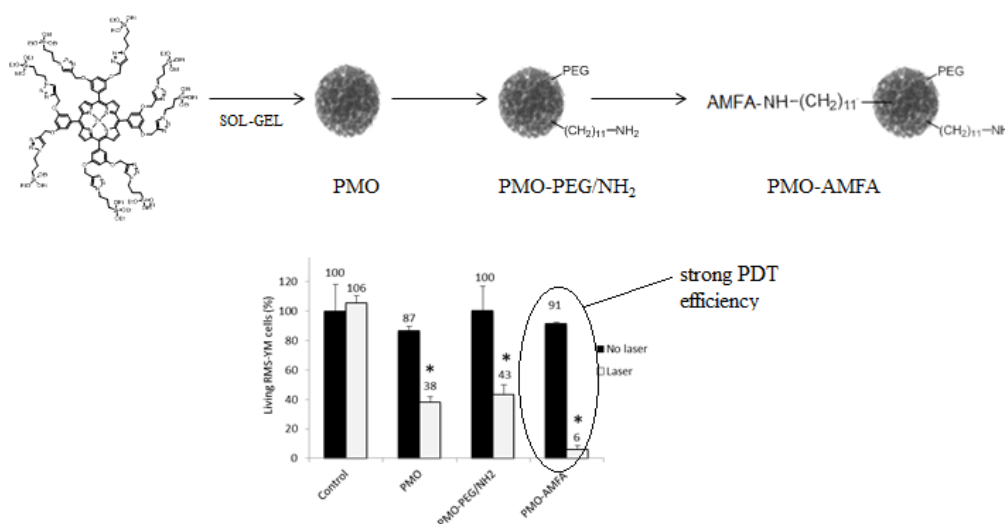
1. Z. Baatarkhuu, P. Chaignon, F. Borel, J.-L. Ferrer, A. Wagner, M. Seemann (2018). *Synthesis and Kinetic evaluation of an azido analogue of methylerythritol phosphate: a Novel Inhibitor of E. coli YgbP/IspD*. **Scientific Reports** 8(1):17892 DOI:[10.1038/s41598-018-35586-y](https://doi.org/10.1038/s41598-018-35586-y)

## 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, Pôle chimie Balard recherche - 1919, route de Mende 34093 Montpellier cedex 05 - E-mail: christophe.nguyen@umontpellier.fr

Recently, we described porphyrin-based periodic mesoporous organosilice (PMO) nanoparticles synthesized from a large functional octatriethoxysilylated porphyrin precursor<sup>[2]</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.



[1] C. Nguyen, and al. « The mannose 6-phosphate receptor targeted with porphyrin-based periodic mesoporous organosilica nanoparticles for Rhabdomyosarcoma theranostics, *Biomater. Sci.*, **2020**, doi: 10.1039/D0BM00586J.

[2] C. Mauriello Jimenez, and al., « Porous Porphyrin-Based Organosilica Nanoparticles for NIR Two-Photon Photodynamic Therapy and Gene Delivery in Zebrafish», *Advanced Functional Materials*, **2018**, doi: 10.1002/ADFM.201800235

\* these authors contribute equally to this work.

## Vers la synthèse d'inhibiteurs spécifiques de la Neuraminidase-1 humaine

Juvin, J.<sup>1</sup>; Belhomme, M.-C.<sup>1</sup>; Castex, S.<sup>1</sup> et Haudrechy, A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ICMR-UMR 7312 CNRS, UFR Sciences Exactes et Naturelles, BP 1039, 51687 Reims  
CEDEX 2

[judith.juvin@etudiant.univ-reims.fr](mailto:judith.juvin@etudiant.univ-reims.fr)

La neuraminidase-1 humaine (hNEU-1) est une enzyme présente dans le lysosome et la membrane plasmique des cellules humaines.<sup>1</sup> Elle fait partie d'une famille composée de quatre isoformes de hNEUs,<sup>2</sup> nommées respectivement de 1 à 4. hNEU-1 est très étudiée du fait de ses nombreuses implications biologiques dans la régulation et la signalisation cellulaire<sup>3</sup> et dans de nombreuses pathologies,<sup>4</sup> comme les maladies cardiovasculaires, le diabète<sup>5</sup> ou le cancer.<sup>6</sup> Cependant, sa structure tridimensionnelle n'a pas encore été déterminée et son mécanisme d'action reste à élucider.

La stratégie adoptée dans cette étude consiste à synthétiser une famille d'inhibiteurs spécifiques de hNEU-1. Pour cela, différentes voies de synthèses ont été élaborées afin d'obtenir l'intermédiaire clé **1** qui permettra l'accès à nos inhibiteurs. L'une de ces voies fait intervenir un dérivé de la D-sérine **3** et un dérivé de la L-gulonolactone **5**<sup>7</sup> pour former respectivement une sulfone **2** et un aldéhyde **4** qui permettront d'obtenir **1** par réaction d'oléfination de Julia-Kocienski (Schéma 1).

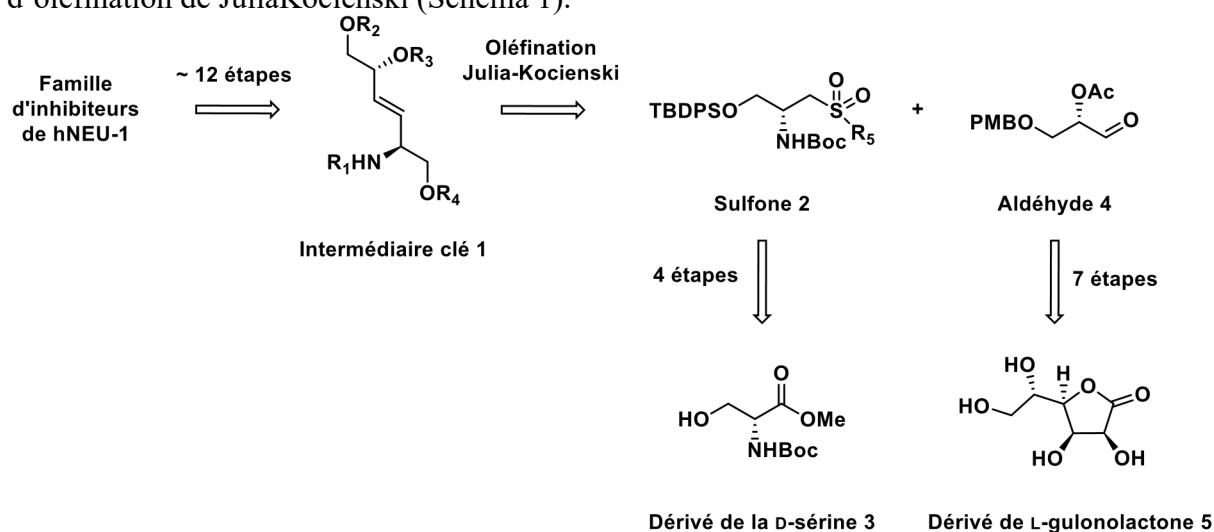


Schéma 1 : Rétrosynthèse d'une famille d'inhibiteurs spécifiques potentiels de la hNEU-1 à partir d'un dérivé de la D-sérine et d'un dérivé de la L-gulonolactone

<sup>1</sup> Achyuthan, K. E.; Achyuthan, A. M. *Comp. Biochem. Phys. B.* **2001**, *129*, 29

<sup>2</sup> Cairo, C. W. *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 1067

<sup>3</sup> Pshezhetsky, A. V.; Hinek, A. *Glycoconj.* **2011**, *28*, 441

<sup>4</sup> Glanz, V. Y.; Myasoedova, V. A.; Grechko, A. V.; Orekhov A. N. *Eur. J. Pharmacol.* **2019**, *842*, 345

<sup>5</sup> Dridi, L.; Seyrantepé, V.; Fougerat, A.; Pan, X.; Bonneil, E.; Thibault, P.; Moreau, A.; Mitchell, G. A.; Heveker, N.; Cairo, C. W.; Issad, T.; Hinek, A.; Pshezhetsky, A. V. *Diabetes* **2013**, *62*, 2338

<sup>6</sup> Lowden, J. A.; O'Brien, J. S. *Am. J. Hum. Genet.* **1979**, *31*, 1

<sup>7</sup> Dibello, E.; Brovotto, M.; Seoane, G.; Gamnara, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5895

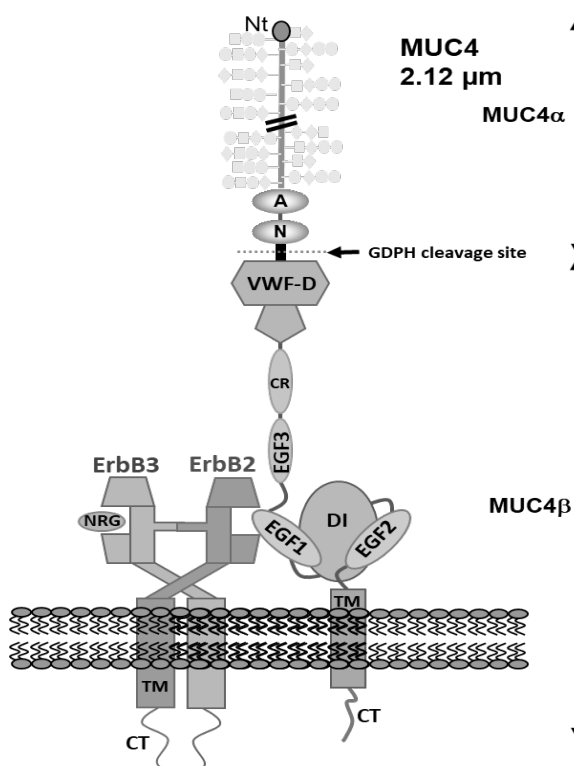
## Le complexe protéine-protéine MUC4-Her2 : caractérisation biophysique et relation structure-fonction

Maxime Liberelle<sup>1</sup>, Magnez Romain<sup>2</sup>, Stoup Nicolas<sup>2</sup>, Xavier Thuru<sup>2</sup>, Melnyk Patricia<sup>1</sup>,  
Isabelle Van Seuning<sup>2</sup>, Nicolas Lebegue<sup>1</sup>

1. Univ Lille, INSERM, CHU Lille, UMR-S 1172, Lille Neuroscience and Cognition Research Center, F-59000, Lille, France
2. Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER – Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France  
maxime.liberelle@univ-lille.fr

Le cancer est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés, devant les pathologies cardiovasculaires. Parmi les différents cancers, ceux du pancréas, avec en particulier l'adénocarcinome pancréatique, présentent un pronostic retardé aboutissant à des patients avec de nombreuses métastases qui rendent inefficace l'option chirurgicale. De ce fait, l'utilisation de chimiothérapie est la seule option dans une majorité des cas mais n'offre qu'une très faible amélioration de la survie. Une des caractéristiques de ce cancer est la suractivation du récepteur membranaire à activité tyrosine kinase Her2 (ErbB2). Les traitements actuels montrent une efficacité faible, qu'ils ciblent la partie extracellulaire (Trastuzumab ou Pertuzumab) ou la tyrosine kinase (Erlotinib ou Lapatinib).

La découverte de la mucine membranaire MUC4, néo-exprimée, comme partenaire d'Her2, et de l'activité oncogénique de ce complexe offre une cible thérapeutique potentielle dans le cadre du cancer du pancréas : inhiber l'interaction protéine-protéine MUC4/Her2. Les modalités structurales de l'interaction entre ces deux protéines ne sont pas connues à l'heure actuelle. La présence de domaines similaires à l'EGF soluble humain, et l'homologie entre l'EGFR et Her2 laissent supposer que le complexe se forme via ces domaines EGFs. Il reste cependant essentiel d'élucider le mode de fonctionnement de ce nouveau type de partenaire pour Her2 qui n'a pas de ligand soluble connu. Dans ce travail, nous avons développé une méthode biophysique, la thermophorèse à micro-échelle (MST), afin de caractériser pour la première fois l'affinité d'un ligand, MUC4, pour ErbB2. Dans un second temps, nous avons construit des mutants afin d'étudier l'impact de chaque domaine sur le complexe.



## Développement d'agents de contraste IRM ciblant les cellules cancéreuses

Stéphanie Deville-Foillard<sup>1,4</sup>; Anne Billet<sup>1,5</sup>; Rose-Marie Dubuisson<sup>3</sup>; Philippe Durand<sup>4</sup>; Ludger Johannes<sup>1</sup>; Frédéric Schmidt<sup>1</sup> et Andreas Volk<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Institut Curie CNRS UMR3666 - INSERM U1143 - 26, rue d'Ulm - PARIS FRANCE

<sup>2</sup> Institut Curie CNRS UMR9187 - INSERM U1196 - Rue Henri Becquerel - ORSAY FRANCE

<sup>3</sup> IR4M Université Paris Sud – CNRS UMR8081 – 114, rue Edouard Vaillant - VILLEJUIF FRANCE

<sup>4</sup> Institut de Chimie des Substances Naturelles - CNRS UPR2301 - 1, av. de la Terrasse – GIF-SUR-YVETTE FRANCE

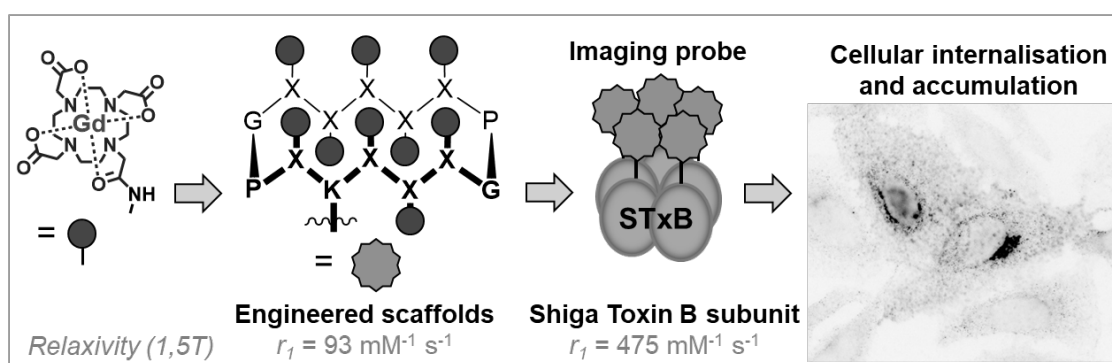
<sup>5</sup> Université Paris Descartes - 12 Rue de l'École de Médecine - PARIS FRANCE

[stephanie.deville-foillard@cnrs.fr](mailto:stephanie.deville-foillard@cnrs.fr)

Les agents de contraste vectorisés constituent des outils prometteurs pour l'imagerie moléculaire par résonance magnétique (IRM) et le diagnostic précoce du cancer.

Nous avons développé et optimisé des sondes de ce type, ciblant les cellules tumorales qui surexpriment fortement à leur surface le glycosphingolipide Gb3. Elles sont construites à partir d'un châssis peptidique cyclique fonctionnalisé par 6 à 9 dérivés monoamide du DOTA [ $Gd^{3+}$ ] et vectorisées par un ligand naturel de Gb3, la sous-unité B de la toxine Shiga (STxB). Le châssis peptidique multivalent présentant 9 complexes de [ $Gd^{3+}$ ] a montré une relaxivité intéressante à 1,5 et 9,4 Tesla et a été conjugué à STxB.

L'internalisation spécifique et la distribution cellulaire de cet agent de contraste vectorisé, dans des cellules cancéreuses exprimant Gb3, ont été démontrées par microscopie d'immunofluorescence et son accumulation quantifiée par dosage du Gd par l'ICP-MS.



[1] S. Deville-Foillard, A. Billet, R.-M. Dubuisson, P. Durand, L. Johannes, F. Schmidt, A. Volk, High relaxivity MRI molecular contrast agent to target Gb3 expressing cancer cells, accepted in Bioconjugate Chemistry

## Light-driven CO<sub>2</sub> reduction catalyzed by cobalt artificial metalloenzymes

Oliveira Udry, G.A.\*<sup>1</sup>, Ricoux, R.<sup>1</sup>, Urvoas A<sup>3</sup>., Pugliese, E.<sup>2</sup>, Halime, Z.<sup>2</sup> et Mahy, J-P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Equipe de Chimie Bioorganique et Bioinorganique,<sup>2</sup>Equipe de Chimie Inorganique, ICMO Bâtiment 420, Université Paris-Saclay, UMR 8182, 91405 Orsay Cedex, France.<sup>3</sup>Laboratoire de Modélisation et d'Ingénierie des Protéines, IBMC, UMR 8619 CNRS, Bât 430, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay Cedex, France.

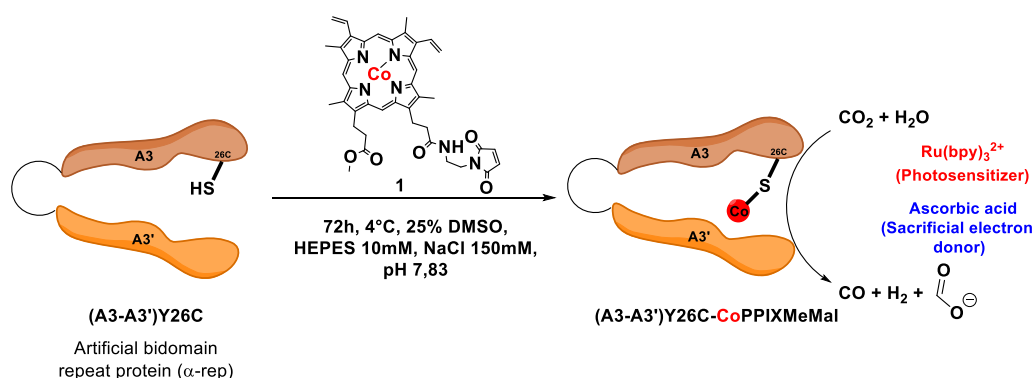
\*guillermo-alejandro.oliveira-udry@universite-paris-saclay.fr

Human overexploitation of natural resources is the determining factor of the release of CO<sub>2</sub> and other greenhouse gases into the atmosphere. The systemic accumulation of these gases has direct consequences on our planet as a myriad of ecological disasters such as rising sea levels, droughts, heat waves, etc..., are more and more frequent.

In a recent publication,<sup>[1]</sup> Ghirlanda's group successfully managed to perform the light-driven reduction of CO<sub>2</sub> and to generate H<sub>2</sub> using an artificial hemoprotein made from the Cytochrome b562 apoprotein including Co-Protoporphyrin IX as a cofactor. Inspired by these results, we decided to assemble new artificial metalloenzymes by a covalent-grafting strategy, involving the synthesis of various cobalt cofactors bearing a moiety that would be able to react with the SH group of a cysteinyl residue to permanently graft them to the protein.

For this, the dimethyl ester of natural protoporphyrin IX was used as a starting material. Hydrolysis of a single ester function and subsequent coupling with N-(aminoethyl)maleimide thus yielded the maleimide-derived PPIX. Final insertion of cobalt yielded the desired Co-cofactor **1** that was characterized by NMR, UV and HRMS. The chosen host protein was an artificial protein based on a thermostable  $\alpha$ -helical repeat motif ( $\alpha$ -Rep A3sA3') with a Y26C mutation. Covalent attachment of **1** to the thiol of the A3sA3' mutant led to a new artificial hemoprotein that was characterized by MALDI-ToF MS and UV-visible spectroscopy.

Preliminary results showed that this artificial metalloenzyme was a robust and active catalyst in a visible light-driven photochemical system for H<sub>2</sub> production and CO<sub>2</sub> reduction. This constituted a considerable progress towards the elaboration of light-driven catalysts for the evolution of hydrogen from natural water sources.



[1] Alcalá-Torano, R., Halloran, N., Gwerder, N., Sommer, D.J., Ghirlanda, G. *Front. Mol. Biosci.* **2021**, *8*, 1-8.

## Helical aromatic oligoamide foldamer ligands for Cyclophilin A

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

<sup>1</sup> CBMN, IECB, 2 rue Robert Escarpit, 33600 Pessac; <sup>2</sup> ARNA, IECB, 2 rue Robert Escarpit, 33600 Pessac; <sup>3</sup> Synchrotron SOLEIL, 91192 Gif-sur-Yvette;

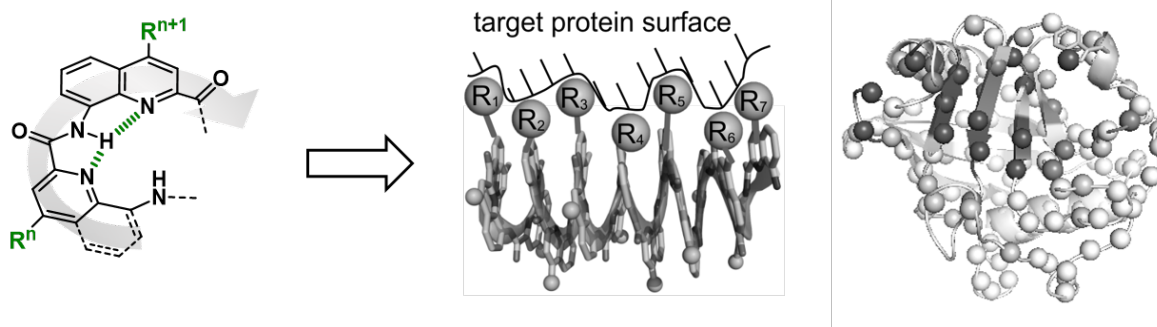
<sup>4</sup> Department Pharmazie, LMU, 81377 Munich  
l.fischer@iecb.u-bordeaux.fr

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.



## Ultrasound-sensitive perfluorocarbon nanodroplets and resulting formulations: Evaluation and potential for brain drug delivery

Christine Contino-Pépin<sup>2</sup>, Stéphane Desgranges<sup>1</sup>, Charlotte Berard<sup>2</sup>, Noé Dumas<sup>2</sup>, Anthony Novell<sup>3</sup>, Benoit Larrat<sup>4</sup>, Florian Correard<sup>2</sup>, Nicolas Taulier<sup>5</sup>, Marie-Anne Estève<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Equipe SAFE, Avignon Université, Avignon, France

<sup>2</sup> Institut de NeuroPhysiopathologie (INP), CNRS UMR7051, AMU, Marseille, France

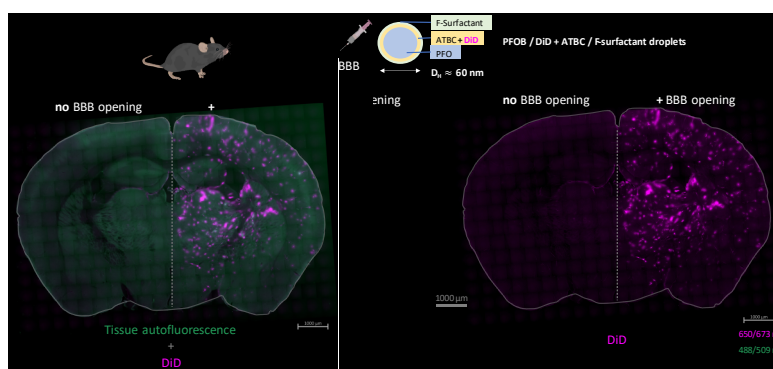
<sup>3</sup> BioMaps, CEA, CNRS, Inserm, Université Paris-Saclay, Orsay, France

<sup>4</sup> NeuroSpin / BAOBAB, CEA, CNRS, Université Paris Saclay, Gif-sur-Yvette, France

<sup>5</sup> Equipe LIB, CNRS UMR 7371 – INSERM U1146, Sorbonne Université, Paris, France.

[christine.pépin@univ-avignon.fr](mailto:christine.pépin@univ-avignon.fr)

Besides their well-known and wide use in diagnostics, the therapeutic use of ultrasounds has recently emerged. In this field, perfluorocarbon (PFC) emulsions are increasingly investigated as ultrasound (US) contrast agents and US-sensitive drug delivery systems. 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" [1] and "Dendri-TAC". [2] 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). [3] Playing on several parameters we produced nanodroplets with an interesting mean diameter ( $D_0 < 80$  nm) for medicinal applications. We also succeeded in limiting the nanodroplets growth by a freeze-drying step, affording dry formulations of PFOB. [2] Once optimized, a fluorescent dye was encapsulated onto the PFC/oil nanodroplets in order to allow their in vitro monitoring and visualization of tumor accumulation after intravenous injection in mice. In an ongoing project (BubDrop4Glio project, Inca Plan Cancer) we have demonstrated the ability of these nanoformulations to cross the Blood-Brain Barrier (BBB) after ultrasound-assisted opening. This presentation will cover all the NEs optimization, drug or dye encapsulation and biological validation (in vitro and in vivo studies) of these new ultrasound-sensitive nanodroplets and their potential for brain drug delivery.



**Figure 1.** Fluorescence microscopy of mouse brain after i.v. injection of DiD-labelled droplets.

[1] K. Astafyeva et al. (2015) *J Mater Chem B* 3, 2892-2907

[2] C.Contino-Pépin et al WO 2016/185425 A1, «DendriTAC and their use as theranostics» [3] Al Rifai et al. *J. Mat. Chem. B* 8 (2020) 1640-1648

## Développement d'inhibiteurs photoactivables visant les tyrosines kinases de la famille TAM

Chloé Breton-Patient<sup>1,2</sup> et Sandrine Piguel<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Université Paris-Saclay, 91405, Orsay

<sup>2</sup> Institut Curie, CNRS, Inserm, UMR 9187- U 1196, 91405, Orsay

<sup>3</sup> BioCIS, CNRS, UMR8076, 92290, Châtenay-Malabry

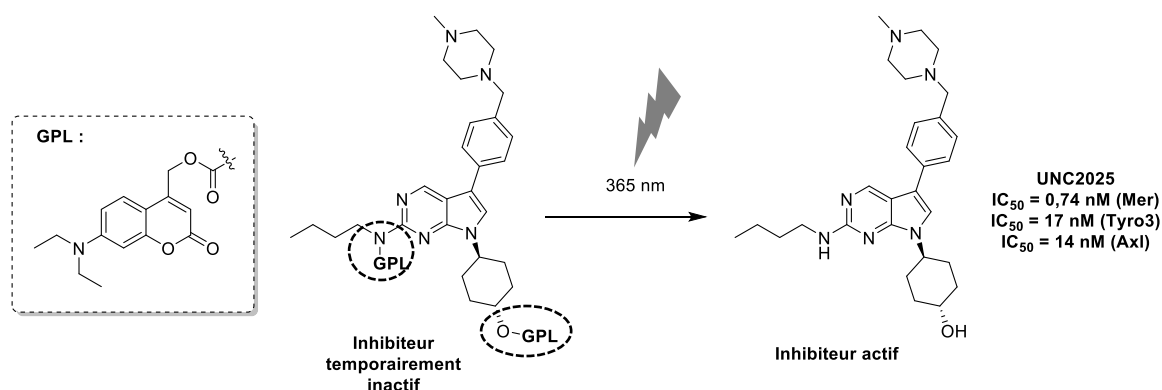
<sup>4</sup> Faculté de Pharmacie, Université Paris-Saclay, 92290, Châtenay-Malabry  
chloe.breton-patient@curie.fr

L'un des problèmes majeurs des thérapies médicamenteuses est le manque de sélectivité des drogues envers leur cible. Ce manque de sélectivité entraîne l'apparition d'effets secondaires lors des traitements. Pour pallier ces problèmes, la photopharmacologie constitue une approche judicieuse en pleine expansion. En effet, de par l'emploi de la lumière, il est possible de contrôler spatialement et temporellement la distribution du médicament au sein du corps humain [1].

Une des stratégies en photopharmacologie se base sur le développement de molécules photoclivables [2]. L'activité des drogues est inhibée par l'introduction d'un groupement photolabile (GPL) qui masque les interactions essentielles avec sa cible biologique. Sous irradiation, le groupement photolabile est alors clivé et l'activité de la drogue est restaurée [3].

Les protéines kinases jouent un rôle essentiel dans les voies de signalisation cellulaire et sont impliquées dans de nombreuses pathologies, ce qui en fait des cibles de choix pour les traitements thérapeutiques [4].

L'objectif de ce travail est d'appliquer cette stratégie à un inhibiteur développé par le groupe de Wang : UNC2025 [5]. Ils ont montré que cet inhibiteur possède une bonne activité (de l'ordre du nM) envers les trois protéines kinases de la famille TAM (Tyro3, Axl, Mer). L'inhibiteur photoactivable a été synthétisé puis des études photophysiques et biologiques ont été menées pour étudier la cinétique de la réaction de photoclivage ainsi que l'activité des inhibiteurs portant les groupements photolabiles envers la famille TAM.



- [1] a) M. Lerch et al. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, 55 (37), 10978–10999. b) W. A. Velema et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (6), 2178–2191.
- [2] J. M. Silva et al. *J. Control. Release* **2019**, 298, 154–176.
- [3] C. Brieke et al. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, 51 (34), 8446–8476.
- [4] D. Fabbro et al. *Br. J. Pharmacol.* **2015**, 172 (11), 2675–2700
- [5] W. Zhang et al. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (16), 7031–7041.

## The truth is in the breath

Sébastien Papot; Pauline Poinot, Justin Lange, Rémi Châtre.

Université de Poitiers, UMR-CNRS 7285, Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers (IC2MP), F-86022, Poitiers, France  
sebastien.papot@univ-poitiers.fr

The discovery of new anticancer drugs able to kill tumor cells while sparing healthy tissues remains one of the major challenges of research in cancer chemotherapy. To tackle the lack of selectivity of standard treatments, novel strategies based on the use of drug delivery systems (DDS) programmed for releasing potent anticancer agents exclusively in tumors have arisen recently. The validity of this therapeutic approach has been confirmed in human with the approval of ten antibody-drug conjugates (ADCs) in less than ten years.

In parallel, the volatolomics, which studies volatile organic compounds (VOCs) produced by living systems, is an emerging field of research that offers promises for exploring biological processes in real-time. Within this framework, induced volatolomics<sup>[1, 2]</sup> represents a novel approach based on the analysis of VOCs that result not from an endogenous metabolite but, rather, from the pathogen-specific or metabolic-specific enzymatic metabolism of an exogenous biological or chemical probe

Recently, we combined these two strategies to develop new theranostic tools programmed for the selective release of both a potent anticancer drug and a VOC in response to a specific tumor-associated enzymatic stimulus. Our results in this field will be presented.

[1] "Volatile Organic Compound (VOC)-Based Probe for Induced Volatolomics of Cancers" J. Lange, B. Eddhif, M. Tarighi, T. Garandea, E. Péraudeau, J. Clarhaut, B. Renoux, S. Papot, P. Poinot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 17563-17566.

[2] "Induced volatolomics of pathologies" Djago, F., Lange, J. & Poinot, P. *Nat Rev Chem* **2021**, 5, 183–196.

## Développement de prodrogues antitumorales générant des phénanthridines cytotoxiques par cyclisation bioorthogonale *in cellulo*

MASLAH, H ; SKARBEB, 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@universite-paris-saclay.fr

L'inactivation pharmacologique des médicaments antitumoraux vis-à-vis des cellules saines est un facteur critique dans le développement de prodrogues. Généralement, les chimistes médicaux greffent des motifs temporaires aux principes actifs antitumoraux existants afin de réduire autant que possible leur activité pharmacologique. Nous avons développé une plateforme où la structure de la prodrogue n'inclut pas le principe actif préexistant. Celle-ci est basée sur un précurseur synthétique inactif capable de générer l'agent cytotoxique par cyclisation bioorthogonale dans un environnement tumoral. En utilisant les phénanthridines comme composés modèles cytotoxiques, nous avons conçu des précurseurs biaryles à cycle ouvert qui génèrent des phénanthridines par imination bioorthogonale irréversible. Cette réaction a été déclenchée par des espèces réactives de l'oxygène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NO}_3^-$ ), communément surproduites dans les cellules cancéreuses et ainsi capables de convertir une fonction ester de vinylboronate en une fonction cétone qui réagit avec une fonction aniline en attente (schéma 1). Nous avons préparé un précurseur inactif qui engendre une phénanthridine cytotoxique sur la lignée cancéreuse KB. De plus, la cinétique de cyclisation de cette prodrogue est extrêmement rapide ( $< 10$  ms) dans des sphéroïdes de cellules vivante KB. Cette formation rapide permet de circonscrire l'action du médicament à la tumeur.

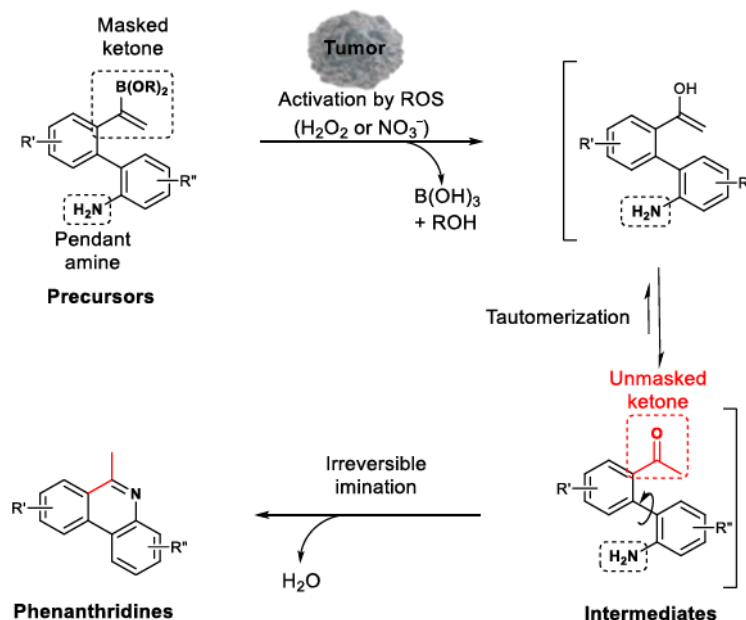


Schéma 1 : Mécanisme d'activation de la prodrogue en présence de ROS

[1] Maslah et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 24043–24047

[2] Maslah et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *207*, 112670.

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

[4] Maslah et al., *Future Med. Chem.*, **2021**, *13*, 859-861

## Phenyl-alkyl disulfide based self-immolative linker for rapid release of carboxylic acids

Moser, P.<sup>1</sup>; Basbous, H.<sup>2</sup>; dos Santos, L.<sup>1</sup>; Ollagnier de Choudens, S.<sup>2</sup>; Faudry E.<sup>3</sup>; Wong Y.-S.<sup>1</sup>

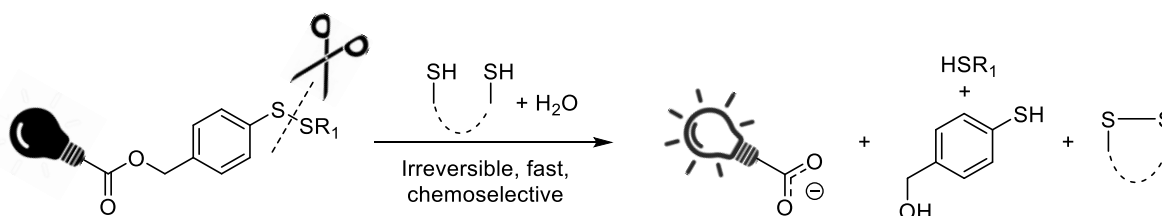
<sup>1</sup> Univ. Grenoble Alpes, CNRS, DPM, UMR 5063, 38000 Grenoble, France

<sup>2</sup> Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CEA, Laboratoire de Chimie et Biologie des Métaux, BioCat, 38000 Grenoble, France

<sup>3</sup> Univ. Grenoble Alpes, CEA, CNRS, IBS-PBRC, UMR 5075, 38000 Grenoble, France

[pascal.moser@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:pascal.moser@univ-grenoble-alpes.fr)

With the rise of antibiotic multidrug resistance, there is an urgent need to develop novel antibiotics with a novel mechanism of action. Recently, we have optimized a new selective quinolinate synthase (NadA) inhibitor *in vitro*, the 4-mercaptophthalic acid (4MP).<sup>[1]</sup> However, 4MP showed no antibiotic activity at the cellular level, probably due to the presence of a sensitive thiophenol and the two cell-impermeable carboxylic acid groups. We are interested in masking these groups with functions that can be cleaved by bio-stimulus within the bacteria. Phenyl-alkyl disulfide is a function of choice as its cleavage could allow the deprotection of thiophenol and, through a *p*-thiobenzyl self-immolative linker (SIL),<sup>[2]</sup> the two carboxylic acid groups.<sup>[3]</sup> *p*-Thiobenzyl-based disulfide as SIL has many advantages for an antibacterial pro-drug approach, such as being a fast-releasing SIL<sup>[4]</sup> while remaining quite stable in various living media.<sup>[5]</sup> The rapid release is an important feature to counteract the efflux phenomenon in Gram-negative bacteria.<sup>[6]</sup> To explore this SIL under different conditions, we designed a SIL with a fluorogenic carboxylic dye.



Herein we would like to present our investigation on the use of a self-immolative fluorogenic linker based on phenyl alkyl disulfide cleavage as a rapid and irreversible carboxylic acid release system. This system represents a stimulus cleavable pro-drug approach, which shows good stability in living media but also rapid chemoselective delivery of carboxylic acids under intracellular conditions for antibacterial application.

[1] J. S. Cabodevilla, A. Volbeda, O. Hamelin, J.-M. Latour, O. Gigarel, M. Clémancey, C. Darnault, D. Reichmann, P. Amara, J. C. Fontecilla-Camps, S. Ollagnier de Choudens, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 3725–3728.

[2] Z. Deng, J. Hu, S. Liu, *Macromol. Rapid Commun.* **2020**, 41, 1900531

[3] E. Aoyama, H. Fuchida, Y. Oshikawa, S. Uchinomiya, A. Ojida, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7715–7718.

[4] Z. Deng, S. Yuan, R. X. Xu, H. Liang, S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 8896–8900

[5] T. Sun, A. Morger, B. Castagner, J.-C. Leroux, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5721–5724

[6] H. I. Zgurskaya, V. V. Rybenkov, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2020**, 1459, 5–18

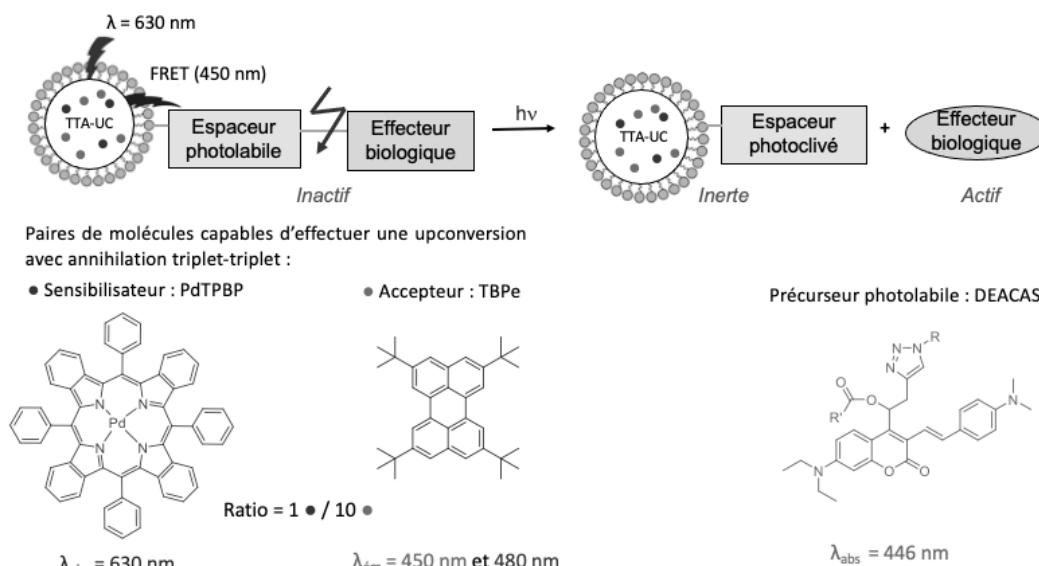
## Libération photo-induite de principes actifs *in vivo* à l'aide de Nano-vecteurs à conversion ascendante de photons.

Chaud J.<sup>1,2</sup>, Brion A.<sup>2</sup>, Kichler A.<sup>2</sup>, Heurtault B.<sup>2</sup>, Frisch B.<sup>2</sup>, Leonard J.<sup>3</sup>, Chassaing S.<sup>4</sup>, Specht A.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>UMR 7199 – CAMB – équipe CNM, Université de Strasbourg, <sup>2</sup>UMR 7199 – CAMB – équipe 3Bio, Université de Strasbourg, <sup>3</sup> IPCMS – DON – équipe BioDyn, Université de Strasbourg, <sup>4</sup>UMR7177 – équipe LASYROC – Université de Strasbourg.

jchaud@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. En effet, 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 et donc de sa concentration. Cela entraînerait ainsi une meilleure biodisponibilité et moins d'effets secondaires pour le patient. A ce jour, il existe de nombreux groupements protecteurs 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, une solution pourrait être d'utiliser des excitations dans le rouge ou le proche infrarouge car ces dernières sont moins toxiques et ont une meilleure pénétration dans les tissus (car faible absorption par le sang, l'eau<sup>[2]</sup>...). Ainsi, dans le cadre de cet exposé, nous allons présenter le développement de nanoparticules capables d'effectuer une conversion ascendante de photons par annihilation triplet-triplet<sup>[3]</sup>, afin d'effectuer une photolyse à la surface de ces nanoparticules et de libérer un principe actif *in vivo* (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. *et al.* *Opt. Mater. Express*, **2016**, *6*, 1679–1691. c) Morville C. *et al.* *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2021**, *101*, 291–304  
 [2] Weissleder R., *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 316–317  
 [3] Askes S. H. C. *et al.* *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2015**, *17*, 27380–27390

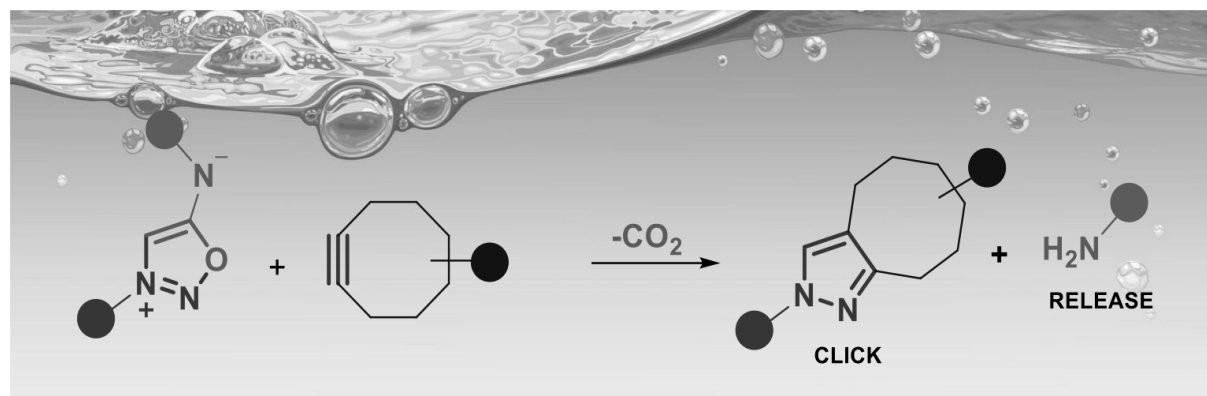
## Bioorthogonal cleavage reactions with iminosydnonones, new tools for chemical biology

Taran, F<sup>1</sup> ; Audisio, D<sup>1</sup> ; Riberaud, M<sup>1</sup> ; Madegard, L<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de Chimie Bioorganique et de Marquage – CEA Saclay – 91190 Gif sur Yvette  
Frederic.taran@cea.fr

Le développement de réactions chimiques pouvant être réalisées dans des systèmes vivants fascine depuis longtemps les chercheurs. Depuis les travaux pionniers de C. R. Bertozzi, la chimie bioorthogonale s'est développée en particulier dans le domaine de la ligation chimique. Plusieurs réactions permettant de lier des objets moléculaires les plus complexes dans des milieux biologiques tels que le sang, l'intérieur des cellules ou même l'animal ont été développées et exploitées pour diverses applications. En revanche, le nombre de réactions permettant une coupure bioorthogonale est plus restreint.

Notre laboratoire travaille depuis plusieurs années sur la découverte et l'utilisation de telles réactions.<sup>[1-2]</sup> Des travaux récents de notre équipe ont identifié des composés mésoioniques, appelés iminosydnonones, comme de nouveaux dipôles efficaces pour des réactions coupures bioorthogonales.<sup>[3-4]</sup> Ces réactions ont été utilisées pour des applications biologiques *in vitro* <sup>[5]</sup> et *in vivo* <sup>[6]</sup>.



[1] K. Porte, M. Riomet, C. Figliola, D. Audisio and F. Taran. *Chem. Rev.* **2021**, 121 (12) 6718-6743.

[2] K. Porte, M. Riberaud, R. Châtre, D. Audisio, S. Papot and F. Taran. *ChemBioChem*, **2021**, 22, 100 -113.

[3] S. Bernard, D. Audisio, M. Riomet, S. Bregant, A. Sallustrau, L. Plougastel, E. Decuypere, S. Gabillet, R. Arun Kumar, J. Elyian, M. Nguyet Trinh, O. Koniev, A. Wagner, S. Kolodych and F. Taran. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15612-15616.

[4] M. Riomet, E. Decuypere, K. Porte, S. Bernard, L. Plougastel, S. Kolodych, D. Audisio and F. Taran. *Chem. Eur. J.* **2018**, 34, 8535-8541.

[5] M. Riomet, K. Porte, A. Wijkhuisen, D. Audisio and F. Taran. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 7183-7186.

[6] K. Porte, B. Renoux, E. Péraudeau, J. Clarhaut, B. Eddhif, P. Poinot, E. Gravel, E. Doris, A. Wijkhuisen, D. Audisio, S. Papot and F. Taran. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6366-6370.

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

Océane Monfret, Dominique Guianvarc'h et Gilles Doisneau

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-Saclay, 91405 Orsay, France

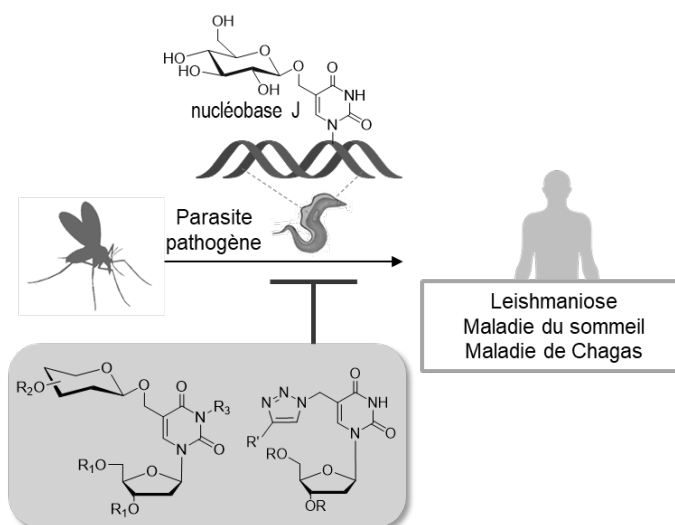
[oceane.monfret@universite-paris-saclay.fr](mailto:oceane.monfret@universite-paris-saclay.fr)

Les leishmanioses sont des maladies négligées dues aux parasites *Leishmania*, responsables d'affections invalidantes, voire mortelles qui affectent les populations les plus pauvres. L'arsenal thérapeutique est limité et l'émergence de résistances aux médicaments complique le traitement. Ces parasites sont transmis par des insectes hématophages et doivent s'adapter à des changements d'hôtes qui nécessitent de reprogrammer l'expression de leurs gènes. Dans ce contexte, le ciblage de mécanismes de régulation épigénétique constitue une voie thérapeutique peu explorée et prometteuse.

La base glucosylée  $\beta$ -D-glucosyl-5-hydroxyméthyluracile (glc-5hmU), nommée base J, est une modification de l'ADN exclusivement identifiée chez ces organismes (1). Notre objectif est de mieux appréhender les fonctions biologiques de cette modification épigénétique vitale pour ces parasites à l'aide d'outils chimiques.

Dans un premier temps, nous présenterons la synthèse de nucléosides modifiés destinés à caractériser cette cible thérapeutique potentielle, et à identifier des inhibiteurs de la voie métabolique impliquée dans la formation de cette nucléobase hypermodifiée cruciale pour la survie de ce parasite. Dans un second temps, nous présenterons les résultats de l'évaluation biologique sur différentes souches de parasites et sur des enzymes de la voie de biosynthèse de la base J conduisant à l'identification de composés prometteurs.

A terme, cette étude pourrait permettre 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.



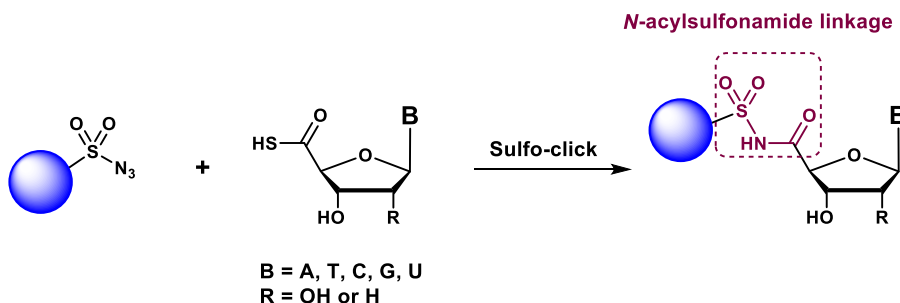
## The synthesis of *N*-acylsulfonamide-linked nucleosides via the Sulfo-Click reaction discloses new applications in the field of nucleic acid chemistry

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

IBMM, Univ Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France  
[guillaume.clave@cnrs.fr](mailto:guillaume.clave@cnrs.fr)

Click reactions are fast, chemoselective, and high-yielding covalent reactions between two reactive functions without generating armless byproducts.<sup>1</sup> Such ideal reactions have found a wide range of applications<sup>2</sup> in particular in the context of bioorthogonal chemistry.<sup>3</sup> Although the number of click reactions available has considerably grown over the past twenty years, the toolbox continues to rise and improvements are still required to achieve compatible reactions in a biological environment.<sup>4</sup>

The sulfo-click reaction is an emergent surrogate click reaction involving a thioacid that reacts specifically with a sulfonyl azide leading to the formation of a *N*-acylsulfonamide linkage. The sulfo-click reaction fulfills the criteria of click reactions, generates only sulfur and dinitrogen as byproducts and is compatible with aqueous conditions. These characteristics are of particular interest in the field of nucleic acid chemistry. We recently developed the synthesis of original 4'-thioacid nucleoside analogues that opened the way to new interesting applications of the sulfo-click reaction.



We will present our endeavor taking advantage of the biorthogonality of the sulfo-click reaction for bioconjugation.<sup>5</sup> Indeed, a variety of sulfonyl azide derivatives were successfully conjugated to 4'-thioacid nucleosides under aqueous biocompatible conditions. Then, the interesting properties of the *N*-acylsulfonamide linkage in the field of medicinal chemistry<sup>6</sup> were exploited to synthesize new cyclic dinucleotides for potential therapeutic applications by activating the native immune response.

- [1] Kolb, H. C. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- [2] Chandrasekaran, S. *Click reactions in organic synthesis*; John Wiley & Sons, 2016.
- [3] Sletten, E. M. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974-6998.
- [4] Devaraj, N. K. *ACS. Cent. Sci.* **2018**, *4*, 952-959.
- [5] Clavé, G. *et al.*, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1914-1918.
- [6] Ammazalorso, A. *et al.*, *Chem. Biol. Drug. Des.* **2017**, *90*, 1094-1105.

## Interaction between non canonical DNA conformation and various ligand by SPR AND BLI

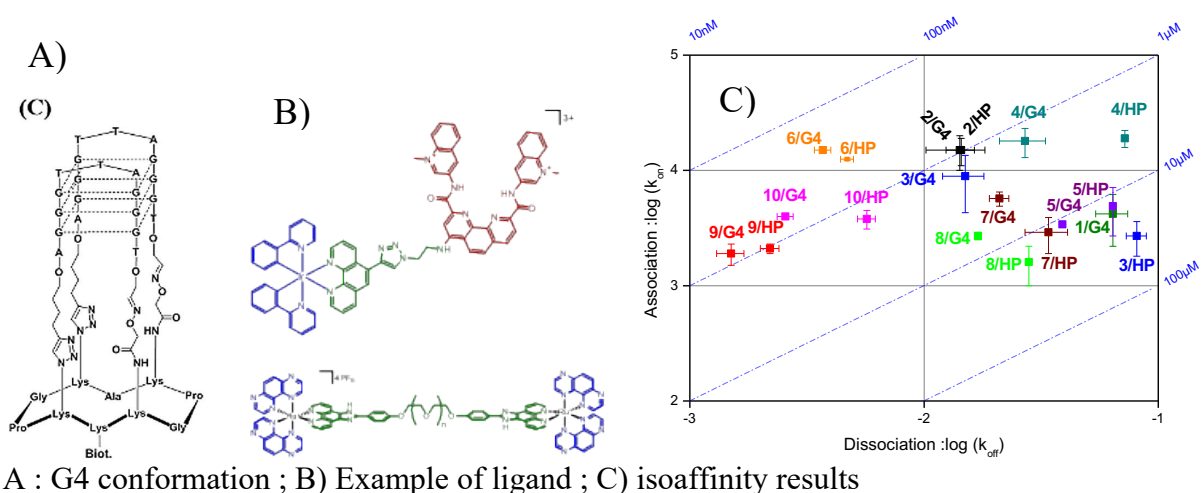
Dejeu, J.<sup>1</sup>; Gillard, M.<sup>2</sup>; Weynand, J.<sup>2</sup>; Daenen, M.<sup>2</sup>; Bonnet, H.<sup>1</sup>; Lavergne, T.<sup>1</sup>; Elias B.<sup>2</sup>; Defrancq E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de Chimie Moléculaire, UMR CNRS 5250, Université Grenoble Alpes (UGA), Grenoble

<sup>2</sup> Institut de la Matière Condensée et des Nanosciences (IMCN), Molecular Chemistry, Materials and Catalysis (MOST), Université catholique de Louvain (UCLouvain), Louvain-la-Neuve (Belgium)  
jerome.dejeu@univ-grenoble-alpes.fr

Beyond double helical-based structures, the past decade has brought accumulating evidence of the existence of four-stranded nucleic acid structures, including G-quadruplexes and i-motifs. A large number of data are now in agreement with a biologically relevant regulatory role for G-quadruplexes and i-motifs. In this context it is important to select and characterize the ligands with a good affinity and good selectivity for these non canonical structures. Various biophysical techniques, including FRET melting, UV/vis spectrophotometry, circular dichroism (CD), NMR, surface plasmon resonance (SPR) and interferometry (BLI) have been developed for studying these interactions. In particular, SPR or BLI technique displays a number of advantages, including the following: (i) no need for special radioactive or fluorescent labeling of the molecules, (ii) time efficiency, (iii) use of very low quantity of materials and finally (iv) give access to association and dissociation rate. In this case, the DNA structures were immobilized on the surface and the ligand is in flow or in microplate for respectively SPR or BLI.

In this presentation, we show an overlap of the different studies performed on this non canonical DNA structures with the two apparatus. The results, obtained on the G4 ligands, allows the development a new ligand with can be tested after on the mouse to develop a new anticancerous drug. For the I-motif structures, we are demonstrated that the actual ligand are not an important selectivity and that the interaction was electrostatic.



A : G4 conformation ; B) Example of ligand ; C) isoaffinity results

This work was partially supported by the ANR, Labex ARCAN (ANR-16-CE11-0006-01), CBH-EURGS (ANR-17-EURE-0003), and the région Auvergne-Rhône-Alpes. The NanoBio-ICMG platforms (UAR 2607) are acknowledged for their support.

## Tyrosine selective electro-bioconjugation for biomolecules labelling

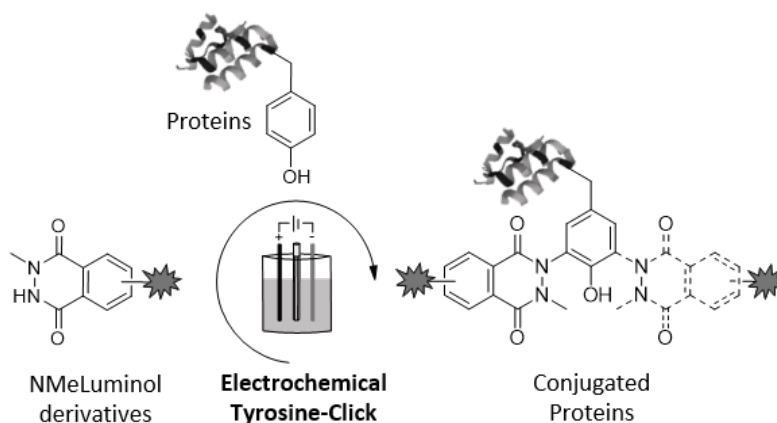
Sébastien Depienne<sup>1</sup>, Mikael Croyal<sup>2</sup>, Ranil Temgoa<sup>1</sup>, Mohammed Boujtita<sup>1</sup>,  
Sébastien G. Guoin<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> CRNH-Ouest Mass Spectrometry Core Facility, F-44000 Nantes, France

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

New methodologies for chemoselective functionalisation of peptides and native proteins are extensively explored for the development of therapeutic conjugates or medical imaging agents. Less abundant and uncharged amino-acid residues such as tyrosine (Y) are interesting targets to form less heterogeneous conjugates and preserve biological functions. Recently, we developed the first electrochemically promoted tyrosine bioconjugation termed eY-click to tag Y with 4-phenylurazole (PhUr) under biocompatible and mild oxidative electro-activation.<sup>[1]</sup> In this study, the eY-click methodology was implemented with a set of synthetic electro-oxidizable labelling reagents, highlighting *N*-methyluminol (NMeLum) derivatives as highly efficient Y anchors after soft electro-activation (**Fig. 1**).<sup>[2]</sup> NMeLum species showed a complete Y-chemoselectivity and faster kinetics on polypeptides and model proteins conjugation experiments. Results evidenced that NMeLum offers the interesting possibility for the double tagging of solvent-exposed Y for a higher payload of conjugates. A range of proteins and enzymes, and the therapeutically relevant antibody Trastuzumab were efficiently labelled with a fluorescent probe in a two-step approach combining eY-click and strain-promoted azide-alkyne cyclization (SPAAC). Protein conjugates conserved their structural integrity as confirmed by circular dichroism and the Trastuzumab conjugate showed a similar binding affinity for the natural HER2 ligand as shown by bio-layer interferometry, outlining the softness of this refined electro-bioconjugation methodology.



**Figure 1:** Electro-bioconjugation of proteins with NMeLum derivatives. In a conventional three-electrode system, NMeLum is selectively electro-oxidized at controlled low potential in presence of the protein. The reactive oxidized NMeLum reacts readily and chemoselectively with the phenol moiety of exposed tyrosines to obtain conjugated proteins.

[1] S. Guoin, *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 17120-17126

[2] S. Depienne, *et al*, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 15374-15381

## Sondes fluorogéniques excitables à deux photons pour la chimie bioorthogonale

Auvray, M.<sup>1</sup> Naud, D.<sup>1</sup> et Mahuteau-Betzer, F.<sup>1</sup>

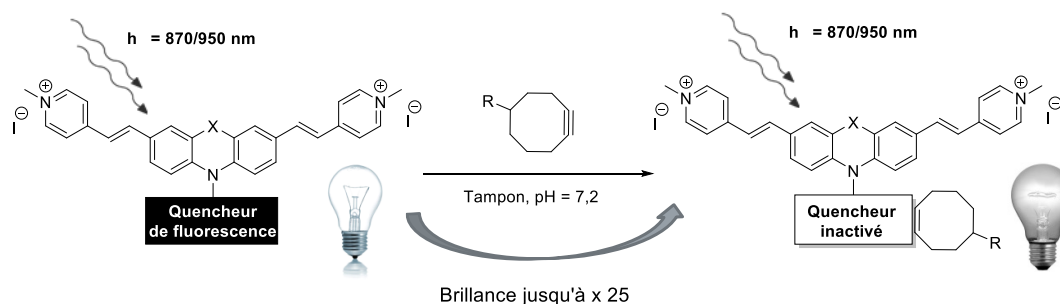
<sup>1</sup> Institut Curie, Université PSL, CNRS, INSERM, UMR 9187-U 1196, 91405 Orsay Cedex, France

Université Paris-Saclay, CNRS, INSERM, UMR 9187-U 1196, 91405 Orsay Cedex, France  
Marie.auvray@curie.fr

Pour mieux comprendre le vivant, la modification des protéines est devenue un outil précieux, notamment afin de sonder leur activité et de la moduler. Dans cette démarche, la chimie bioorthogonale, c'est-à-dire le développement de réactions compatibles avec les milieux biologiques, est actuellement en plein essor [1]. Par ailleurs, les sondes fluorescentes constituent un outil précieux pour sonder le vivant. Un processus élégant consiste ainsi à utiliser une sonde fluorescente qui s'allume uniquement lorsque la réaction a eu lieu, elle est alors qualifiée de fluorogénique.

Dans le but de limiter la dégradation des tissus et d'avoir une meilleure pénétration du rayonnement dans ces derniers, il est primordial d'utiliser des fluorophores excitables et qui émettent dans le proche IR. Pour atteindre un tel objectif, il est possible de concevoir des sondes qui peuvent absorber simultanément deux photons [2]. Elles peuvent ainsi être excitées avec un rayonnement d'énergie environ deux fois moindre que lors d'une excitation à un photon.

Il existe actuellement très peu de sondes fluorogéniques excitables dans le rouge ou proche IR qui possèdent à la fois une constante de vitesse et un facteur d'exaltation *suffisants* pour des applications en milieu biologique [3].



**Figure 1 : Principe d'une sonde fluorogénique**

L'objectif de ce travail était de concevoir une sonde fluorogénique excitable à deux photons utilisables en chimie bioorthogonale, possédant à la fois une brillance biphotonique élevée, une émission dans le rouge et un facteur d'exaltation supérieur à 10. Pour cela, une sonde excitable à deux photons a été couplée avec un inhibiteur de fluorescence de type tétrazine, selon différents liens et à différentes positions. Ce design a permis d'obtenir des sondes ayant pour certaines des facteurs d'exaltation supérieure à 20 et des brillances biphotoniques 400 fois supérieures à celles décrites dans la littérature. Le potentiel de ces sondes a par ailleurs été évalué en cellules vivantes par microscopie biphotonique.

[1] Cañeque, T.; Müller, S.; Rodriguez, R. *Nature Reviews Chemistry* 2018, 2 (9), 202-215

[2] Benninger, R. K.; Piston, D. W. *Current protocols in cell biology* 2013, Chapter 4, Unit 4 11 1-24

[3] (a) W. Mao *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60 (5), 2393-2397. (b) D. Kim *et al.*, *Bioconjug. Chem.* 2020, 31 (5), 1545-1550 (c) P. Werther *et al.*, *ACS Cent. Sci.* 2021, 7 (9), 1561-1571. (d) S. K. Choi *et al.*, *Molecules* 2021, 26 (7), 1868.

## Synthèse de sondes pro-fluorescentes pour le développement d'un système colorimétrique de détection des organophosphorés

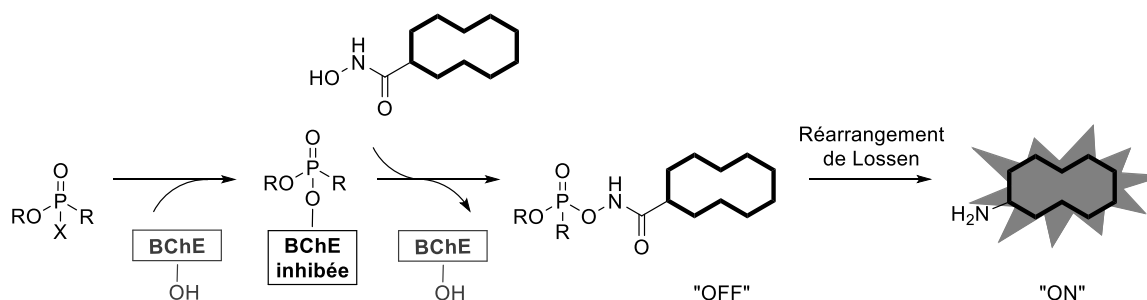
Romain Saint-Maxin<sup>1</sup> ; Blaise Gatin-Fraudet<sup>1</sup> ; Ludovic Jean<sup>2</sup> et Pierre-Yves Renard<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univeristé de Rouen, COBRA UMR 6014, 1 Rue Tesnière, 76821 Mont-Saint-Aignan

<sup>2</sup>Univeristé de Paris, CiTCoM UMR 8038, ERL INSERM U1268, 4 Avenue de l'Observatoire, 75270 Paris  
pierre-yves.renard@univ-rouen.fr

Les organophosphorés neurotoxiques (NOP) comptent parmi les substances chimiques les plus toxiques créées par l'homme. Leur action inhibitrice vis-à-vis de l'acétylcholinestérase (AChE), entraîne un dysfonctionnement du système nerveux, pouvant conduire à la mort par asphyxie s'il n'est pas traité rapidement. L'utilisation récente de ces composés comme arme chimique indique que leur menace est toujours présente, or, les solutions disponibles pour détecter et identifier ces composés restent imparfaites.

Dans le but d'élaborer un système de détection fiable et efficace de ces composés dans l'environnement, nous proposons d'utiliser la butyrylcholinestérase (BChE), cible naturelle des NOP, comme biosenseur capable de réagir rapidement et spécifiquement avec les analytes organophosphorés. L'utilisation d'une sonde pro-fluorescente comportant un motif acide hydroxamique permettrait de réactiver la BChE inhibée, et de déplacer l'adduit phosphyle sur la fonction acide hydroxamique, alors susceptible de générer *in situ* une fonction amine *via* le réarrangement de Lossen. Le fluorophore de type aniline ainsi obtenu permettra l'émission d'un signal visuel afin d'alerter de la présence de NOP dans l'environnement.



## Fluorogenic probes for genetically-targeted imaging and sensing

Sylvestre Bachollet<sup>1</sup>; Justine Coïss<sup>1,2</sup>; Vincent Vialou<sup>2</sup>; Jean-Maurice Mallet<sup>1</sup> et  
Blaise Dumat<sup>1</sup>

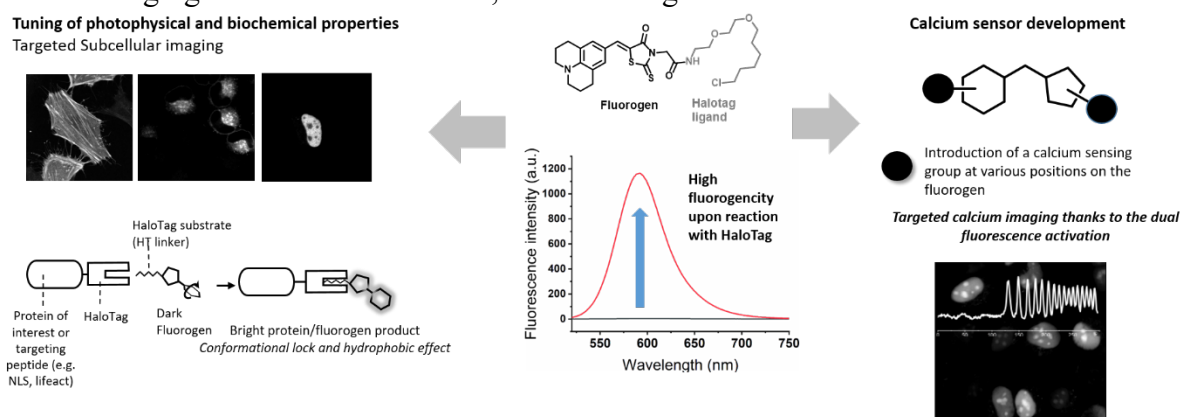
<sup>1</sup>Laboratoire des Biomolécules, UMR7203, CNRS/ENS/SU, Ecole Normale Supérieure,  
Département de chimie, 24 rue Lhomond 75005 Paris

<sup>2</sup>Neurosciences Paris Seine, UMR8246, CNRS/INSERM/SU, 7 quai St-Bernard, 75005  
Paris

blaise.dumat@ens.psl.eu

Fluorescence imaging has become a widespread mean of observing biological processes thanks to the development of new instrumental techniques and smart fluorescent reporters.[1] The field of bioimaging is dominated by fluorescent proteins, thanks to the unparalleled selectivity of genetic encoding.[2] Hybrid chemogenetic reporters that associate a protein self-labeling tag (SLP-tag) with a molecular probe bearing the corresponding enzymatic substrate have emerged as promising alternative benefiting from the targeting selectivity of recombinant proteins and from the versatility and diversity of organic fluorophores.[3] To circumvent common issues associated with molecular probes such as nonspecific signal arising from the excess dye or non-specific binding, advanced chemogenetic reporters are built on fluorogenic probes that are only activated upon binding to their target.[4] Among SLP-tags, HaloTag has proven particularly useful thanks to its fast reaction kinetics, high selectivity and to its chemically simple chloroalkane ligand.[5]

In this project, we have developed a series of fluorogenic HaloTag probes with emission spanning the green to far-red range taking advantage of the modular molecular rotor design. [6] Furthermore, we have combined the most promising probe with a calcium sensitive group to form a dual-input calcium indicator. Thanks to the dual activation of the emission (conditioned to protein binding AND calcium detection), this hybrid calcium sensor can be used for targeted calcium imaging in no-wash conditions, since off-target molecules will remain undetected.



The synthesis of the probes, their characterization and applications in imaging will be presented.

[1] Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3* (3), 142–155.

[2] Day, R. N.; Davidson, M. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (10), 2887–2921.

[3] Hoelzel, C. A.; Zhang, X. *ChemBioChem* **2020**, *21* (14), 1935–1946.

[4] Péresse, T.; Gautier, A. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (24), 6142.

[5] Los, G. V.; Encell, L. P.; McDougall, et al. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3* (6), 373–382.

[6] Bachollet, S. P. J. T.; Addi, C.; Pietrancosta, N.; Mallet, J.-M.; Dumat, B. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26* (63), 14467–14473.

## Catalyst-free thia-Diels-Alder click reaction for $^{18}\text{F}$ -labelling of peptides

Timothé Maujean,<sup>1</sup> Patrice Marchand,<sup>2</sup> Patrick Wagner,<sup>1</sup> Stéphanie Riché,<sup>1</sup> Frédéric Boisson,<sup>2</sup> Nicolas Girard,<sup>1</sup> Dominique Bonnet,<sup>1</sup> Mihaela Gulea<sup>1</sup>

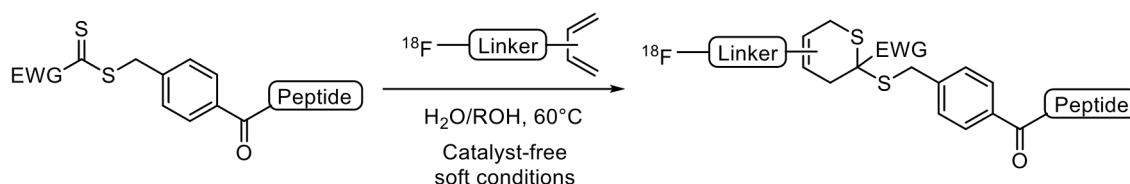
<sup>1</sup> Université de Strasbourg, CNRS, Laboratoire d'Innovation Thérapeutique - LIT UMR 7200, ITI InnoVec, Institut du Médicament de Strasbourg (IMS), 67000 Strasbourg, France

<sup>2</sup> Université de Strasbourg, CNRS, IPHC - UMR 7178, 67000 Strasbourg, France

maujean@unistra.fr

Click reactions represent an efficient method for the chemoselective modifications of peptides or proteins in mild conditions. Amongst these reactions, the Cu-catalysed alkyne-azide cycloaddition remains the most used system despite the *in vivo* toxicity of the Cu(I) catalyst<sup>1</sup> that may get trapped by the peptide at the end of the reaction. Alternatives such as the strain-promoted azide-alkyne cycloaddition (SPAAC) or the inverse electron-demand Diels-Alder reaction (IEDDA) have been developed<sup>2</sup> to overcome this issue but still remain underrepresented in the literature mostly due to poor accessibility or the high cost of the reactive partners.

Herein, we report the use of thia-Diels-Alder reaction between a dithioester and a diene<sup>3</sup> for the  $^{18}\text{F}$ -radiolabelling of peptides under catalyst-free mild conditions (Scheme 1). While this cycloaddition had already been used as a click reaction for the synthesis of block copolymer systems<sup>4</sup> or to functionalise BSA with polymers,<sup>5</sup> it had never been applied to the chemoselective radiolabelling of peptides for imaging applications. Thus, we developed a practical method to introduce for the first time the phosphonodithioester moiety into a model peptide. Then, the diene was designed to combine good stability and high reactivity towards the dithioester partner while keeping mild reaction conditions. Finally, the full  $^{18}\text{F}$ -automated process was developed giving a rapid and convenient access to  $^{18}\text{F}$ -radiolabelled peptides suitable for *positron emission tomography* (PET) imaging in mice.



Scheme 1.

[1] Kennedy, D. C.; McKay, C. S.; Legault, M. C. B.; Danielson, D. C.; Blake, J. A.; Pegoraro, A. F.; Stolow, A.; Mester, Z.; Pezacki, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17993-18001.  
Oliveira, B. L.; Guo, Z.; Bernardes, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4895-4950.

## 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>; Cosette, P.<sup>2</sup>; Renard, P.-Y.<sup>1</sup> et Sabot, C.<sup>1</sup>

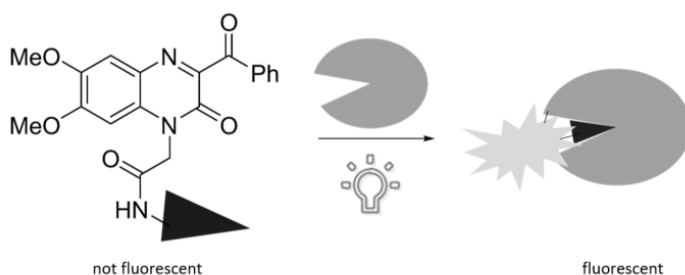
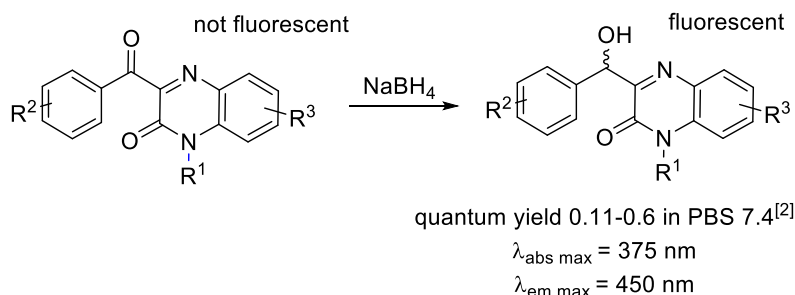
<sup>1</sup>Normandie Univ, CNRS, UNIROUEN, INSA Rouen, COBRA-UMR 6014, 76000 Rouen.

<sup>2</sup>Normandie Univ, CNRS, UNIROUEN, INSA Rouen, PBS-UMR6270 CNRS, PISSARO Proteomics Facility, IRIB, 76000 Rouen.

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

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 exhibit a dramatic fluorescence turn-on upon NaBH<sub>4</sub> reduction of the ketone moiety into the corresponding alcohol. 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.

[3] M. Cauwel, C. Guillou, K. Renault, D. Schapman, M. Bénard, L. Galas, P. Cosette, P.-Y. Renard, C. Sabot, *Chem. Commun.* 2021, 57, 3893-3896.

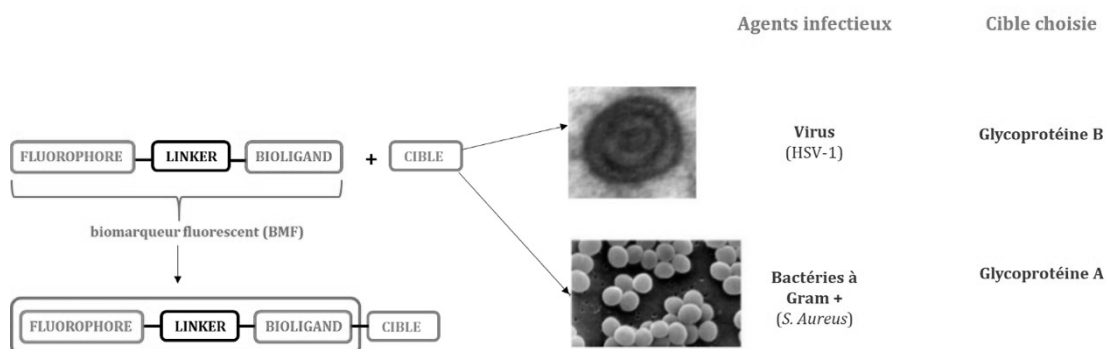


## Synthèse de biomarqueurs fluorescents pour la détection de pathologies cornéennes

Marie RUCH, Antoinette DE NICOLA, Philippe GAIN, Gilles THURET, Alain ROUSSEL, Gilles ULRICH

ICPEES, 25 rue Becquerel 67087 Strasbourg  
BiiGC, Université Jean Monnet Saint-Etienne  
AFBM, Aix-Marseille université  
[marie.ruch@etu.unistra.fr](mailto:marie.ruch@etu.unistra.fr)

Les pathologies de la surface cornéenne représentent une grande part de l'activité ophtalmologique car elles sont la quatrième cause de cécité dans le monde<sup>[1]</sup>. Une des pathologies les plus récurrentes est la kératite infectieuse (KI) qui peut être causée par différents pathogènes (virus, bactérie, champignon). Cette dernière nécessite donc un diagnostic étiologique précis et rapide permettant une prise en charge rapide et un traitement adapté. L'objectif du projet dans lequel s'inscrivent ces travaux est de mettre au point une méthode de diagnostic « minute » et non invasive permettant la détection d'agents infectieux sur la surface oculaire. Pour cela un biomarqueur fluorescent (BMF) est en développement. Ce dernier est composé d'un fluorophore lié à un bioligand par un linker. Les fluorophores utilisés sont des BODIPYs<sup>[2,3]</sup>, et les bioligands seront des Nanobodies (Nbs)<sup>[4]</sup>. Dans un premier temps les kératites à virus (*Herpès Simplex Virus HSV-1*) et à bactérie (*Staphylococcus Aureus*) sont visées. L'élaboration du BMF est mise au point avec un BODIPY ayant des propriétés optiques équivalentes à la Fluorescéine. Différents linkers ont été greffés sur ce fluorophore afin d'évaluer l'influence de la nature et la taille du linker sur la fonction de reconnaissance du Nb. La procédure de marquage des Nbs est optimisée à partir de ces différentes structures fluorophore-linker. Une fois que la méthode d'élaboration du BMF est mise au point avec ce BODIPY, elle sera transposée à des BODIPYs émettant dans le rouge et le poche infrarouge afin d'avoir un BMF qui absorbe et émet dans la fenêtre thérapeutique<sup>[5]</sup>.



**Figure 2: Structure générale du Biomarqueur fluorescent (BMF)**

- [1] J. P. Whitcher, M. Srinivasan, M. P. Upadhyay, *Bull. World Health Organ.* **2001**, *79*, 214–221.  
 [2] G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184–1201.  
 [3] N. Boens, V. Leen, W. Dehaen, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130–1172.  
 [4] A. Desmyter, S. Spinelli, A. Roussel, C. Cambillau, *Current Opinion in Structural Biology* **2015**, *32*, 1–8.  
 [5] H. Kobayashi, M. Ogawa, R. Alford, P. L. Choyke, Y. Urano, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2620–2640.

## Solvatochromic probes for genetically encoded protein targeting

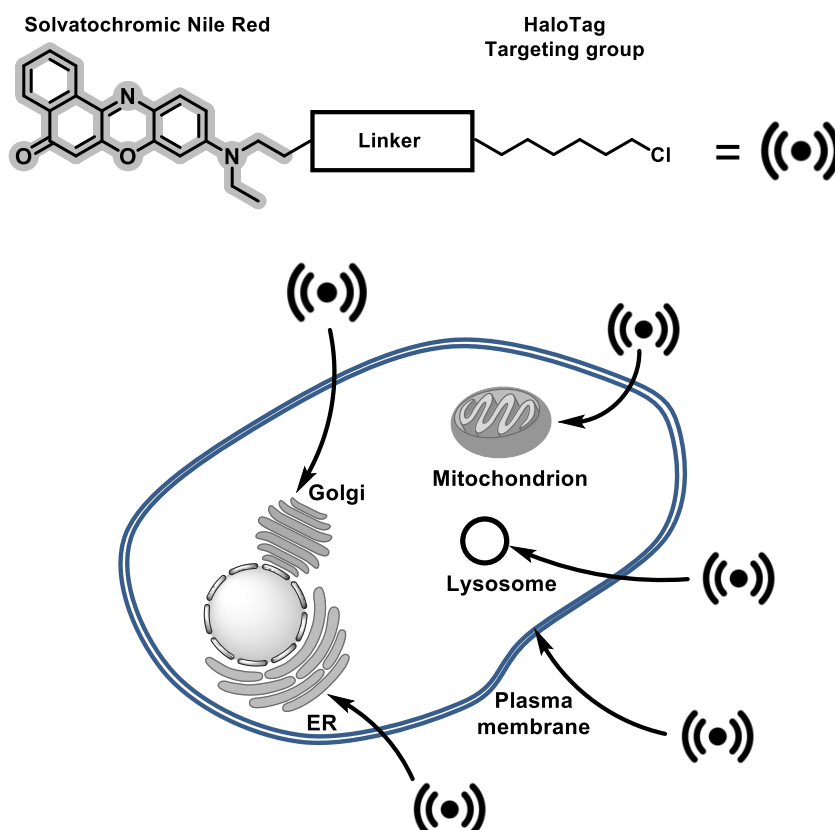
Pelletier, R.<sup>1</sup>; Danylchuk, D.<sup>1</sup>; Benaissa, H.<sup>2</sup>; Broch, F.<sup>2</sup>; Gautier, A.<sup>2</sup> et Klymchenko, A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Bioimagerie et Pathologies, UMR 7021 CNRS  
Université de Strasbourg, 74 route du Rhin, 67401, Illkirch, France

<sup>2</sup> Sorbonne Université, École Normale Supérieure, Université PSL, CNRS, Laboratoire des Biomolécules, LBM, 75005 Paris, France.

Many protein tags are widely available for genetically encoded protein targeting. Such imaging tools are now robust and have been adapted during the past decades to a broad range of probes. To go beyond the protein localization imaging, the aim of this project was to develop a fluorescent dye for protein targeting based on an environment sensitive scaffold. In that way, the resulting probe allows not only the protein visualization but also provides information about the near neighborhood of the protein of interest.

For this purpose, we designed herein a solvatochromic fluorescent probe based on the fluorogenic Nile Red dye, bearing a HaloTag targeting group through different linkers. The probe with optimal linker was found to target specifically a protein of interest located in defined cell compartments, such as plasma membrane, endoplasmic reticulum, Golgi. Due to the sensitivity of the dye to polarity, it allowed imaging local environment of these proteins in cells, in particular, proximity of lipid membranes and the effects of cellular mechanical stress.



## Reproduction et activité antibactérienne d'un remède issu d'une pharmacopée arabe médiévale, combinant plantes et métaux.

Aubert, E.<sup>1,2</sup>; Gainche, M.<sup>1</sup>; Ortiz-Aguirre, S.<sup>1</sup>; Abdallah, B.<sup>2,3</sup>; Espinosa-Prieto, A.<sup>4</sup>; Hardion, L.<sup>4</sup>; Janel, R.<sup>2</sup>; Pitchon, V.<sup>5</sup>; Fechter, P.<sup>2</sup> et Vonthron, C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire d'Innovation Thérapeutique (UMR7200), Université de Strasbourg - Faculté de Pharmacie, 74 route du Rhin, 67401 Illkirch ; <sup>2</sup>Biotechnologie et Signalisation Cellulaire (UMR7242), Université de Strasbourg - ESBS, 300 Bd Sébastien Brant, 67412 Illkirch ; <sup>3</sup>Moroccan Foundation for Science, Innovation & Research - Medical Biotechnology Center, rue Mohamed Al Jazouli Madinat Al Irfane, Rabat (Maroc); <sup>4</sup>Laboratoire Image, Ville, Environnement (UMR7362), Université de Strasbourg - Faculté de géographie et d'aménagement, 3 rue de l'Argonne, 67000 Strasbourg ; <sup>5</sup>Archéologie et Histoire Ancienne : Méditerranée – Europe (UMR7044), Université de Strasbourg - MISHA, 5 allée du Général Rouvillois, 67083 Strasbourg.  
[elora.aubert@unistra.fr](mailto:elora.aubert@unistra.fr)

La résistance bactérienne aux antibiotiques actuels est un problème mondial et urgent, faisant du développement de nouveaux composés antibactériens un axe de recherche majeur [1]. Une des pistes explorées est l'utilisation de métaux, que l'on retrouve notamment dans les pharmacopées arabes médiévales, le plus souvent combinés à des plantes [2] [3]. Notre étude porte sur un remède associant 4 exsudats végétaux et de l'acétate de cuivre dans des proportions équivalentes (m/m), prescrit contre des infections cutanées (pharmacopée d'Al-Kindi [4]). Le but est d'évaluer *in vitro* les activités antibactérienne mais également antiinflammatoire et cicatrisante de ce remède. Les différents ingrédients ont été collectés, identifiés puis extraits dans 3 solvants : EtOH 70%, EtOAc et DCM. Les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) des extraits et du sel de cuivre ont été déterminées par microdilution [5] sur des souches Gram + cutanées dont *Staphylococcus aureus* HG001. La gomme ammoniacque (gomme-résine de *Ferula* spp.) a montré l'activité la plus remarquable avec une CMI de 3,91 µg/mL sur *S. aureus*. Ces résultats s'expliquent par la présence de coumarines sesquiterpéniques décrites pour leur effet antibactérien [6]. Après une dérégulation par LC-MS/MS, nous avons pu identifier le féruléol et plusieurs de ses dérivés (Fig.1), dont un décrit pour la première fois et présentant une CMI entre 1,85 et 3,70 µM sur *S. aureus*. L'acétate de cuivre s'est révélé quant à lui capable d'impacter la croissance de bactéries Gram – telles que *Pseudomonas aeruginosa* ATCC15692, là où les extraits végétaux n'avaient pas d'effet. Concernant l'activité antiinflammatoire, les premières mesures (NO et TNF-α [7]) montrent un effet prometteur pour plusieurs des extraits. Des scratch tests sont également programmés afin d'évaluer l'effet cicatrisant [8].

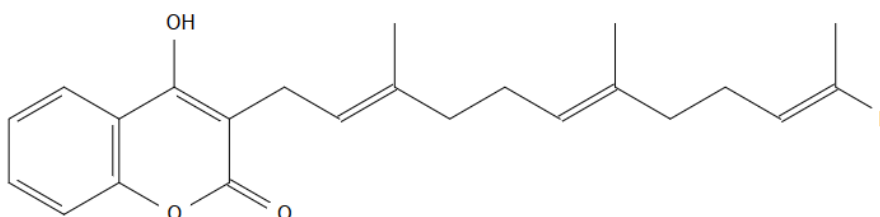


Figure 1 – Structure générale des dérivés du féruléol (R=H) isolés de *Ferula* spp.

[1] Levy and Marshall, *Nat. Med.*, 2004, **10**, S122 - S129. [2] Lemire, *et al.*, *Nat. Rev. Microbiol.*, 2013, **11**, 371 - 384. [3] Sarkar *et al.*, *Anc. Sci. Life*, 2010, **29**, 1 - 6. [4] Al-Kindi, (trad. Levey), *Madison, Milwaukee, and London : University of Wisconsin Press*, 1966. [5] Wiegand, *et al.*, *Nat. Protoc.*, 2008, **3**, 163-175 [6] Nazari and Iranshahi, *Phytother. Res*, 2011, **25**, 315 – 323. [7] Kumar, *et al.*, *Int. J. Adv. Pharm., Biol. Chem.*, 2013, **2**, 2277-4688 [8] Cory, *Cell Migration*, 2011, **769**, 25-30.

## Clathridine related compounds from the sponge *Pericharax heteroraphis* against osteoporosis

Capucine JOURDAIN DE MUIZON <sup>1</sup>, Céline MORIOU <sup>1</sup>, Hoàng Linh PHAN <sup>1</sup>, Sylvain PETEK <sup>2</sup>, Marceau LEVASSEUR <sup>1</sup>, David TOUBOUL <sup>1</sup>, Marthe ROUSSEAU <sup>3,4</sup>, Ali AL-MOURABIT <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS UPR 2301, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France, email : capucine.jourdain@cnrs.fr

<sup>2</sup> IRD, Univ Brest, CNRS, Ifremer, LEMAR, F-29280 Plouzane, France

<sup>3</sup> U1059 INSERM - SAINBIOSE (SANTé INgénierie BIOlogie St-Etienne) Campus Santé Innovation

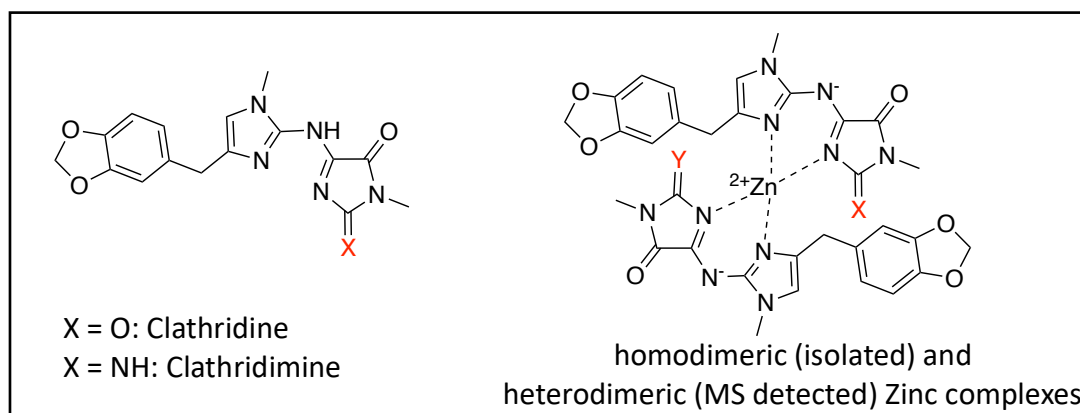
<sup>4</sup> UMR5510 MATEIS, CNRS, University of Lyon, INSA-Lyon, Lyon, France

Osteoporosis has become one of the major modern health concerns [1]. Current treatments are heavy and not appropriated to every kind of osteoporosis, the need of new active molecules to treat this disease is pressing. To explore the activity of marine metabolites, calcareous sponges dragged our attention by their calcium carbonate biomineralization [2].

These sponges are not very studied due to their hard consistency and higher difficulty to extract their substances. Leucettamine B and a few 2-aminoimidazole derivatives are the main known compounds in this family of sponges [3].

The crude extract of a *Pericharax heteroraphis* sponge collected off Wallis Island [4], revealed interesting activity on bone regeneration. The biological screening is based on the detection of ossification markers by bioluminescence. The most active fraction was then studied chemically and gave few bioactive 2-aminoimidazoles metabolites.

Moreover, the isolated 2-aminoimidazoles are known for their Zn complexation properties [5]. The structure of a new heterodimeric complex detected in the sponge crude extract was confirmed by synthesis. The synthesis of clathridimine and complexation assays between clathridine and clathridimine showed the formation of both homodimeric and heterodimeric complexes. The activity of the isolated and further prepared complexes was tested.



[1] IOF Compendium, <https://www.iofbonehealth.org>

[2] Voigt O. et al, *Front. Genet.* **2021**, 12, 624533.

[3] a) Ali, A. et al., *Bull. Pharm. Sci.* **2007**, 30, 19-157, b) Gong et al., *Molecules* **2016**, 21, 150

[4] Petek S. **2018**, WALLIS 2018 cruise, RV Alis, <https://doi.org/10.17600/18000524>

[5] Ciminiello, P. et al., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3873-3878

## Access to monoterpene alkaloids by marrying chemistry with biological synthesis

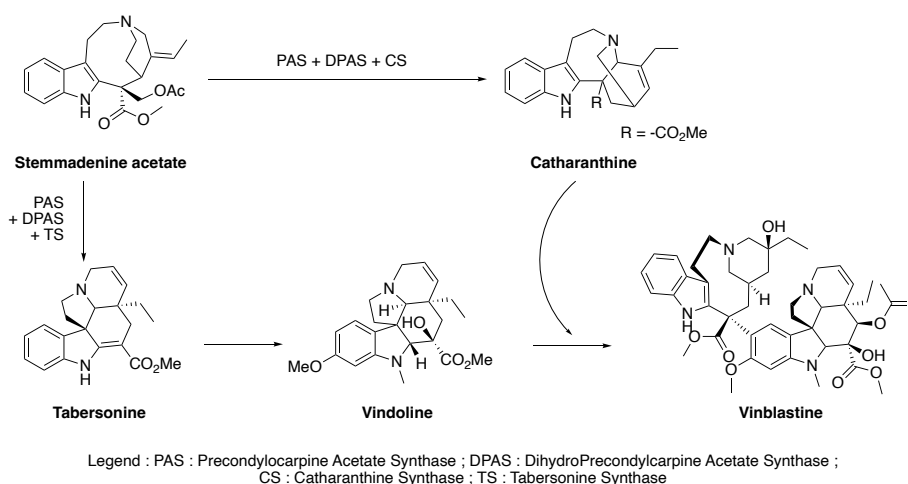
Torun, Damla ; Tiger, Killian ; Lobo, Alexandre ; Nicolas Cyril ; Gillaizeau, Isabelle

ICOA UMR 7311 CNRS, Université d'Orléans, Rue de Chartres, 45100 Orléans

damla.torun@univ-orleans.fr

Natural substances constitute an infinite source of new structures, both original and complex, whose pharmacological properties make them important compounds in human health. Between 1981 and 2010, naturally derived products and their mimics composed an estimated 70% of new chemical compounds reported.<sup>[1]</sup> A large number of these derivatives are currently used to treat various diseases such as microbial infections, cancers, cardiovascular diseases or as immunosuppressants. This large variety of biological activities considerably increases the demand for molecules and raises the problem of a sustainable supply. In the current environmental context, this sourcing cannot be based solely on the collection of living organisms in situ, or even cultivated, to provide volumes compatible with the industrial scale. Access to these resources must therefore be reconceptualized in order to limit the decline of biological resources while guaranteeing a constant supply. In this context, the combination of synthetic chemistry and metabolic engineering/synthetic biology approaches can offer real opportunities. We focus thus our attention onto the biosynthesis of catharanthine, a precursor of vinblastine, an alkaloid blockbuster used in chemotherapy and currently extracted in small quantities from the Madagascar periwinkle.<sup>[2]</sup>

Given the recent complete elucidation of its biosynthesis, it opens the way to new opportunities for the production of vinblastine through bioengineering, and in particular through the biotransformation of stemmadenine, a preferred intermediate, for the synthesis of this dimeric indole alkaloid in larger quantities.<sup>[2][3-4]</sup> Herein, we will report our recent achievements in this field.



**Figure 3: Characterization of the last enzymes of Vinblastine biosynthesis**

<sup>[1]</sup> Newman, D. J. *et al.*, *J Nat Prod.* **2012**, *75*, 311–335.

<sup>[2]</sup> Anderson, G. *et al.*, *ELife.*, **2019**, 46962.

<sup>[3]</sup> Courdavault, V. *et al.*, *Med. Sci.*, **2019**, *35*, 417.

<sup>[4]</sup> Bennasar, M.L. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *71*, 2246.

<sup>[5]</sup> Tan, P.W. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 13436.

## Sondes pour le marquage chimiosélectif de métabolites secondaires dans des extraits bruts fongiques.

FLON, V.,<sup>1</sup> PAVESI, C.,<sup>2</sup> PRADO, S.,<sup>2</sup> FRANCK, X.,<sup>1</sup> et LELEU, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>COBRA UMR 6014, 1 rue Lucien Tesnière 76821 Mont-Saint-Aignan

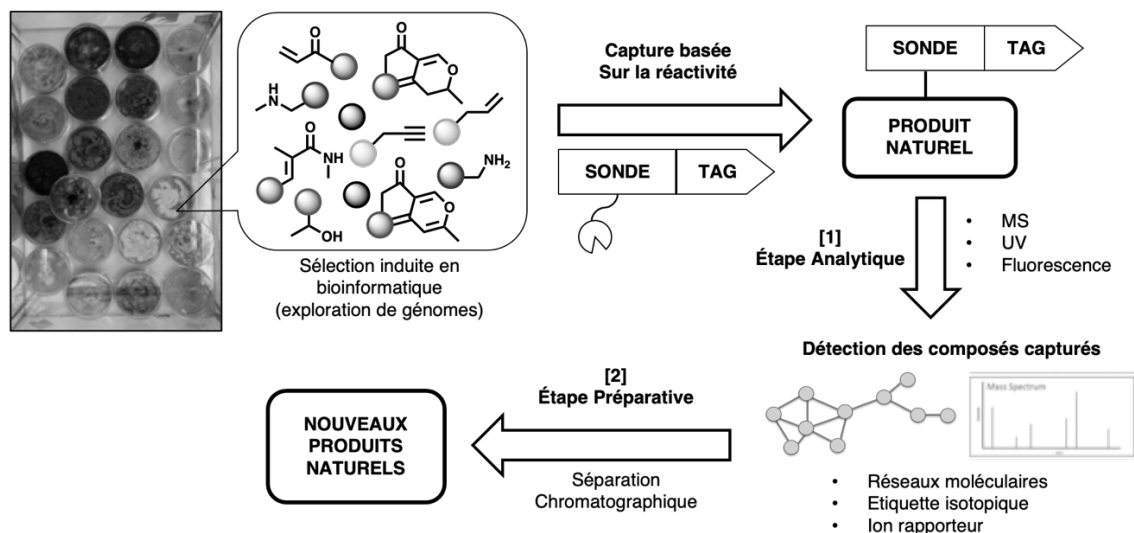
<sup>2</sup>MCAM UMR 7245, 57 rue Cuvier 75005 Paris

[victor.flon@univ-rouen.fr](mailto:victor.flon@univ-rouen.fr)

La découverte de nouveaux produits naturels présente un intérêt dans de nombreux secteurs d'applications : pharmaceutique, cosmétique voire agroalimentaire. En effet, les produits naturels peuvent posséder des activités biologiques ou propriétés physicochimiques innovantes (fluorescence, pigments). Leur identification par les techniques classiques de purification et d'analyse est cependant limitée par leur faible concentration dans les milieux biologiques complexes dont ils sont issus.

L'objectif est ainsi d'isoler et d'identifier de nouvelles molécules minoritaires dans des extraits bruts fongiques en utilisant une approche basée sur la réactivité chimique des métabolites. Diverses sondes ont été élaborées pour contenir conjointement une fonction chimique réactive ainsi qu'une étiquette visant à augmenter la sensibilité de détection par spectrométrie de masse ou par fluorescence. Ces outils de marquage permettront ainsi la découverte de nouveaux métabolites *via* des réactions chimiosélectives dans des extraits naturels complexes ; les premiers résultats ayant conduits à l'identification de nouveaux produits naturels azaphiles seront présentés.

Figure : Stratégie de capture et d'identification de nouveaux produits naturels.<sup>1,2</sup>



[1] C. Pavesi, V. Flon...*Nat. Prod. Rep.*, 2021,**38**, 1058-1071

[2] V. Flon, C. Pavesi.....manuscript en préparation

## Activité anti- et prooxydante de l'eugénol et de l'isoeugénol dans la peau : compréhension par étude de l'implication d'intermédiaires radicalaires

Port-Lougarre, Y.<sup>1</sup>; Vileno, B.<sup>2</sup> et Giménez-Arnau, E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Dermatochimie, Institut de Chimie (UMR 7177), 67000 Strasbourg, France

<sup>2</sup>Laboratoire POMAM, Institut de Chimie (UMR 7177), 67000 Strasbourg, France

yportlougarre@unistra.fr

L'eugénol et l'isoeugénol sont des composés odorants présents dans de nombreuses huiles essentielles, utilisés dans les cosmétiques et la parfumerie. Aussi, l'eugénol est employé dans les soins dentaires de par ses propriétés analgésiques et antiseptiques.<sup>1</sup> Ces deux composés sont caractérisés pour (i) leurs propriétés antioxydantes-cytoprotectrices (e.g., pathogènes alimentaires<sup>2</sup>), mais aussi (ii) leurs activités cytotoxiques-prooxydantes bien connues des dermatologues spécialisés en allergie de contact, ce qui contraint l'industrie à étiqueter leur présence sur les produits manufacturés.<sup>3</sup> La présence du noyau de type catéchol est certainement à l'origine de ces propriétés. Ce groupement catéchol peut, en effet, être oxydé aisément en radical phénoxy (PhO $\cdot$ ) tout en réduisant des radicaux libres réactifs.<sup>4</sup> Cependant, suite à cette action antioxydante, les PhO $\cdot$  peuvent former des radicaux carbonés ensuite par délocalisation électronique sur le noyau aromatique. Ces radicaux pourraient être alors susceptibles de réagir avec des protéines<sup>5</sup> de la peau pour former un complexe antigénique enclenchant une réponse immunitaire (i.e., allergie de contact). **L'objectif de ce travail est d'investiguer la formation potentielle de ces radicaux carbonés et de comprendre leurs mécanismes d'action dans la peau.** C'est au travers de la résonance paramagnétique électronique (RPE) et du piégeage de spin sur des modèles d'épidermes humains reconstitués (RHE), histologiquement similaires à la peau humaine, qu'il est possible d'évaluer ce qui pourrait se passer *in vivo* dans des conditions proches d'une exposition humaine (Figure 1). Il a notamment été possible de prouver la formation de radicaux carbonés issus des deux composés dans des RHE irradiés à l'aide d'un simulateur solaire.

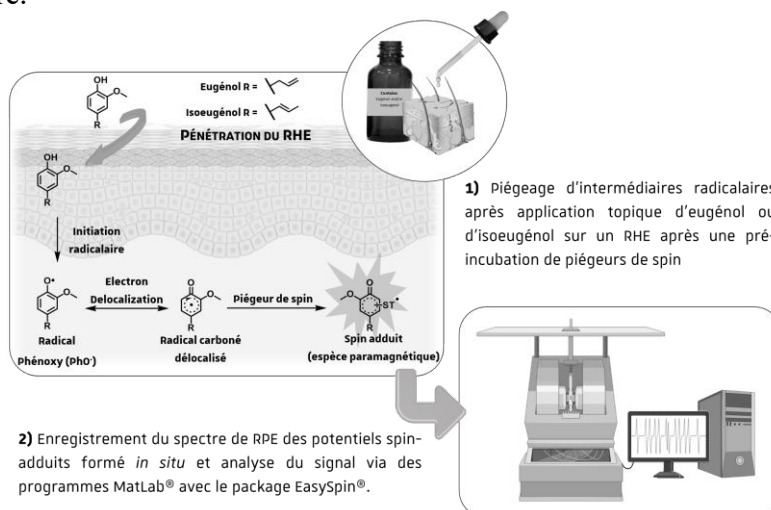


Figure 1 : Étude des radicaux formés dans un RHE par spectroscopie de RPE et piégeage de spin

[1] N. Sarrami, *et al.*, *Br Dent J*, 2002, 193, 257–259.

[2] L.-L. Zhang, *et al.*, *Food & Nutrition Research*, 2017, 61, 1353356.

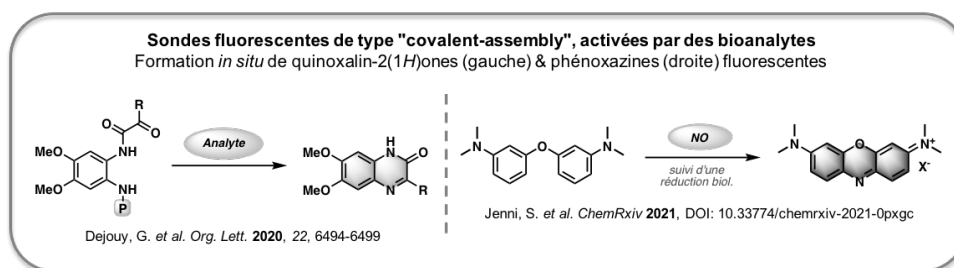
[3] Règlement (CE) N° 1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, *J O U E*, 2009, L342, 59–209 ; M. Moosavi-Nasab, *et al.*, in *Essential Oils - Oils of Nature*, ed. H. A. El-Shemy, IntechOpen, 2020. [5] D. Urbisch, *et al.*, *Chem. Res. Toxicol.*, 2016, 29, 901–913.

## Synthèse *in situ* d'hétérocycles fluorescents Une nouvelle approche en biodétection fluorogénique

Romieu, A.<sup>1</sup>; Dejoux, G.<sup>1</sup>; Jenni, S.<sup>1</sup> et Renault, K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de Chimie Moléculaire de Bourgogne, UMR 6302, CNRS,  
Univ. Bourgogne Franche-Comté  
9, Avenue Alain Savary, 21000 Dijon  
[anthony.romieu@u-bourgogne.fr](mailto:anthony.romieu@u-bourgogne.fr)

Depuis une vingtaine d'années, les sondes fluorescentes dites intelligentes (ou "smart fluorescent probes") se sont imposées dans le paysage de la bioanalyse et plus récemment dans les domaines de l'imagerie moléculaire et du théranostique. Conçues sur la base de processus photophysiques (FRET, ICT, PeT, ...) et de réactions fluorogéniques bien connus, elles permettent le plus souvent la détection d'analytes d'intérêt (souvent en lien avec des processus biologiques complexes) avec de bonnes sensibilité et résolution spatiale, et ce dans le contexte de matrices biologiques ou environnementales complexes<sup>8</sup>. Afin de pallier certaines limitations de ces systèmes (bio)moléculaires photoactifs, et d'étendre leur champ d'application, des travaux pionniers émanant des groupes d'Eric V. Anslyn et de Youjun Yang ont mis en lumière une approche de rupture connue sous l'anglicisme "covalent-assembly"<sup>9,10</sup>. Elle est basée sur la conception et l'utilisation de précurseurs moléculaires "cagés" qui peuvent être convertis *in situ* en coeurs fluorescents, *via* des réactions domino, efficaces dans les milieux biologiques et déclenchées par l'analyte ciblé. Nos réalisations récentes dans ce domaine qui concernent la formation *in situ* de colorants de type phénoxazine<sup>11</sup> et de fluorophores de la famille des quinoxalin-2(1*H*)-ones<sup>12</sup> seront présentées et l'accent sera mis à la fois sur les aspects synthétiques et analytiques.



[<sup>8</sup>] Pour un exemple de revue sur le sujet, voir : Chan, J.; Dodani, S. C.; Chang, C. J., *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 973-984.

[<sup>9</sup>] (a) Wu, Q.; Anslyn, E. V., *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 2815-2819; (b) Yang, Y.; Seidlits, S. K.; Adams, M. M.; Lynch, V. M.; Schmidt, C. E.; Anslyn, E. V.; Shear, J. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13114-13116.

[<sup>10</sup>] Pour la seule revue sur le sujet, voir : Luo, X.; Gu, L.; Qian, X.; Youjun Y., *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9067-9078.

[<sup>11</sup>] Jenni, S.; Renault, K.; Dejoux, G.; Debieu, S.; Laly, M., *ChemRxiv* **2021**, DOI: 10.33774/chemrxiv-2021-0pxgc.

[<sup>12</sup>] Dejoux, G.; Renault, K.; Bonnin, Q.; Chevalier, A.; Michaudet, C.; Picquet, M.; Valverde, I. E.; Romieu, A., *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6494-6499



## Étude des Lipides A Monophosphorylés par Spectrométrie de Masse en Tandem (MS/MS et MS<sup>n</sup>) et Exploitation de Nouveaux Processus de Fragmentation par des Calculs de Chimie Quantique Standards

Aissa, I.<sup>1</sup>; Kilár, A.<sup>2</sup> and Dörnyei, Á.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Département de chimie analytique et environnementale, Faculté des sciences, Université de Pécs, Ifjúság útja 6, H-7624 Pécs, Hongrie

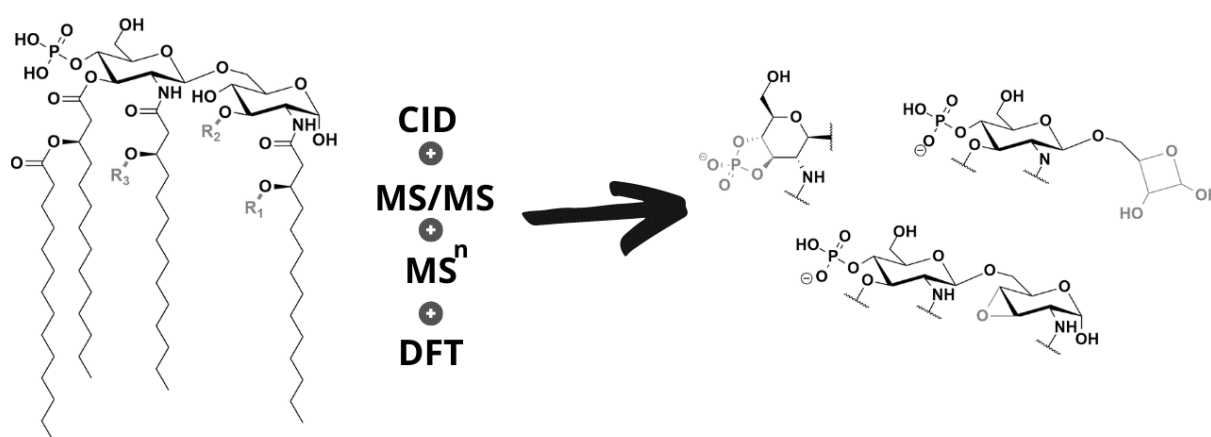
<sup>2</sup> Institut de bioanalyse, École de médecine et Centre de recherche Szentágothai, Université de Pécs, Szigeti út 12, H-7624 Pécs, Hongrie

[aissa@gamma.ttk.pte.hu](mailto:aissa@gamma.ttk.pte.hu)

Les lipides A connus par leurs structures glycolipidiques, sont des constituants essentiels de la paroi membranaire des bactéries à Gram-négatif. Ces macromolécules jouent un rôle crucial dans de nombreux processus biologiques au sein de la bactérie (Echange Moléculaires, Perméabilité, Reconnaissance biologique), Ils sont également impliqués dans le mécanisme de la résistance bactérienne aux antibiotiques. D'où la nécessité de l'étude des aspects structuraux de ces *Macro-châssis* Moléculaires dans le but de mieux comprendre les différentes propriétés et effets biologiques de futurs candidats antibiotiques innovants. La spectrométrie de masse, en particulier, ses techniques avancées (Spectrométrie de masse en Tandem MS/MS et MS<sup>n</sup>), fait un outil puissant pour l'élucidation de ce type de structures complexes.

Nous avons étudié par la spectrométrie de masse en tandem MS/MS et MS<sup>n</sup> les mécanismes de fragmentation en mode négatif de quartes types de Lipide A 4'-monophosphorylé (MPL-A) en utilisant l'Ionisation Électrospray (ESI) couplée à la Dissociation Induite par Collision (CID) à basse énergie.

De nouveaux mécanismes de fragmentations ont été proposés, pour la première fois en se basant sur des calculs théoriques. Les résultats de l'étude par DFT sont en accord avec les résultats trouvés par spectrométrie de masse.



Aissa, I.; Kilár, A.; Dörnyei, Á. Study on the CID Fragmentation Pathways of Deprotonated 4'-Monophosphoryl Lipid A. *Molecules*. **2021**, *26*, 5961. <https://doi.org/10.3390/molecules26195961>



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

---

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

---

Aussois, 20-24 mars 2022

- PO1 « Conception d'antimicrobiens inédits : synthèse de prodrogues d'inhibiteurs de la DXR » p. 62  
Allamand A., Dreneau A. , Lièremont D et Grosdemange-Billiard C.
- PO2 « Développement de cyanines ciblant des transporteurs de faible affinité / haute capacité p. 63  
comme approche thérapeutique pour la dépression»  
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. P., Acher F., Pietrancosta N., Gautron S.
- PO3 « Accélérer le « hasard » pour identifier de nouveaux modulateurs de système biologique» p.64  
BEAUVINEAU C.
- PO4 « Synthèse de nouveaux nucléosides modifiés pour la fonctionnalisation post-synthétique p. 65  
d'oligonucléotides antisens»  
Bristiel A., Urban D., Guianvarc'h D, Pizzonero M. et Guignard R.
- PO5 «Design and synthesis of dual inhibitors of DYRK1A/CLK1 kinases involved in p. 66  
neurodegenerative diseases»  
Pescheteau C., Ruchaud S., Bonnet P., Routier S., Buron F.
- PO6 « Outils moléculaires pour isoler la DLODP : une enzyme à l'origine des troubles congénitaux p. 67  
de la glycosylation de type I (CDG-I)»  
Busca P., Bosco M., Gravier-Pelletier C., Paik S.J., Chantret I., Moore, S.
- PO7 « Glycans metabolic engineering, a tool for the study of the cell wall glycosylation of living p. 68  
plants»  
CARRIER M., HAYS C., ROPITAUX M., FOURMOIS L., BARON A., VAUZEILLES B., POISSON T., SABOT C., MOLLET J.-C., LEROUGE P., LEHNER A.
- PO8 «Sequence-specific recognition of double-stranded DNA: Application to luminescence p. 69  
sensing»  
Charnay T., Frémy G., Jourdan M., Constant J.-F., McClenaghan N. and Sénèque O.
- PO9 « Development of an innovative biosynthesis scheme of nucleoside triphosphates applied to p. 70  
nucleoside analogues as antivirals »  
Chazot A., Hernandez Tapia S.G., Feracci M., Durbesson F., Vincentelli R., Canard B.  
et Alvarez K.
- PO10 « Sondes fluorescentes chimiogénétiques hybrides pour l'étude du trafic et de la régulation p. 71  
de la protéine hevin»  
Coïs J., Bachollet S., Vialou V., Mallet J.-M. et Dumat B.
- PO11 « Analogues originaux de strigolactones non canoniques mimant la stimulation sélective de p. 72  
composés naturels sur la germination dans deux groupes génétiques de *Phelipanche ramosa*»  
Daignan Fornier S., Mathis F., Pouvreau J.-B., Boyer F.-D.
- PO12 «1,2,4-triazole, une plate-forme moléculaire privilégiée pour la conception d'inhibiteurs de la p. 73  
kallistéine 8 (KLK8), cible thérapeutique émergente dans la maladie d'Alzheimer et les  
démences associées»  
David E., Aït Amiri S., Nina-Diogo A., Lefort V., Petropoulos I., Corcé V., Botuha C., El Amri C.
- PO13 « Organocatalyse bioinspirée d'enzymes thiamine-dépendantes: Quels sont les p. 74  
intermédiaires radicalaires ?»  
Delfau L.

- PO14 « Synthèse de nouveaux complexes de cuivre pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer» p. 75  
Dellal F., Moyeux A., Gager O., Salerno M.
- PO15 «Recherche d'organocatalyseurs pour des réactions dans l'eau à partir d'extraits de plantes » p. 76  
Desrat S., Cardoso L. N. F., Vitrai A., Appel C. et Roussi F.
- PO16 « De la biodiversité à la synthèse d'inhibiteurs multiples des protéines anti-apoptotiques» p. 77  
Desrat S., Gapil Tiamas S., Awang, K., Abou Samra A., Remeur C., Gény C., Apel C., Dumontet V., Litaudon M. et Roussi F.
- PO17 «Synthesis, Structure Elucidation, Antibacterial Activities, and Synergistic Effects of Novel Juglone and Naphthazarin Derivatives against Clinical Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Strains.» p. 78  
Duvauchelle V., Majdi C., Bénimélis D., Dunyach-Remy C., Meffre P. and Benfodda Z.
- PO18 «Développement de Plateformes Multimodales pour la Thérapie Photodynamique» p. 79  
Figliola C., Ulrich G.
- PO19 «Synthèse de nouvelles sondes fluorogéniques pour la détection des organophosphorés» p. 80  
Gatin-Fraudet B., Saint-Maxin R., Jean L. et Renard P.-Y.
- PO20 «L'activation de SIRT1 : une nouvelle stratégie thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer» p. 81  
Gobert A., Lebegue N., Ravez S., Coevoet M., Piveteau C., Biela A., Melnyk P.
- PO21 « Ligands PDC-5BrdU : des nouveaux outils moléculaires pour l'immunodétection des G4s en milieu cellulaire» p. 82  
Masson T., Landras Guetta C., Laigre E., Cucchiari A., Duchambon P., Teulade Fichou M.-P. and Verga D.
- PO22 «Role of a glycosaminoglycan-binding motif in the internalization of Engrailed-2 homeoprotein» p. 83  
Hervis Y., Cardon S., Bolbach G., Illien F., Ravault D., Joliot A., Carlier L., Sagan, S.
- PO23 «CHEMICALLY MODIFIED ADENO-ASSOCIATED VIRUS FOR SELECTIVE GENE DELIVERY» p. 84  
Lalys P.-A., Bouzelha M., Alvarez-dorta D., Penaud-Budloo M., Mével M., Deniaud D
- PO24 «Synthèse de shikimate marqué » p. 85  
Simon P., Burban N., et Lombard M.
- PO25 « Development of a screening platform to identify novel and selective ACSL4 inhibitors» p. 86  
Marteau R., Ravez S., Mazhari D., Porte K., Melnyk P., El Bakali J. et Frédéric R.



- PO26 « Azovinyltriphénylaminés, marqueurs fluorogéniques biphotoniques » p. 87  
Naud-Martin D., Auvray M., Mahuteau-Betzer F.
- PO27 « Microparticules glycolipidiques fluorescentes comme outil d'étude de la phagocytose » p. 88  
Michelis S., Dumat, B., Niedergang, F., Fattaccioli, J., Mallet, J-M.
- PO28 « De Novo design and synthesis of artificial helical barrels : toward enzyme mimics » p. 89  
Pasco M., Yoo S.Y., Mauran L., Collie G. W. et Guichard G.
- PO29 « Synthesis of lipid analogues carrying blue light sensitive photoremovable group and luminol derivative: toward application of anti-cancerous drug release on nanoparticle using CRET assisted photolysis. » p. 90  
Pascouau M., Chaud J., Brion A., Kichler A., Heurtault B., Frisch B., and A. Specht
- PO30 « Towards the development of selective ACSL4 inhibitors for ferroptosis-related diseases » p. 91  
Porte K., Marteau R., Mazhari D., Melnyk P., Ravez S., El Bakali J., Frédérick R.
- PO31 « Design and synthesis of new fluorogenic probe based on borinic acid trigger for detection of hydrogen peroxide » p. 92  
Pucher M., Guianvarc'h D., Vauzeilles B. et Urban D.
- PO32 « Metalloenzyme-mediated inhibitor synthesis with unsuspected optical and photoisomerizable properties » p. 93  
Puteaux C., Lossouarn A., Bailly L., Joubert L., Tognetti V., Renard P.-Y. and Sabot C.
- PO33 « Exploring Copper(I) Transmembrane Transport : From Receptors to Transporters » p. 94  
Renier N., Reinaud O., Jabin Y. and Valkenier H.
- PO34 « Mise en lumière des voies métaboliques du Neu5Ac par la stratégie du rapporteur chimique et l'utilisation de sondes organométalliques innovantes » p. 95  
Rigolot V., Lion C. et Biot C.
- PO35 « N-Substituted 5-phosphate-D-arabinonamide derivatives as strong inhibitors of the human cancer biomarker 'autocrine motility factor-phosphoglucose isomerase' » p. 96  
Ahmad L., Plancqueel S., Lazar N., Korri-Youssoufi H., Li de la Sierra-Gallay I., van Tilbeurgh H. et Salmon L.
- PO36 « Les i-motifs, une nouvelle cible biologique d'intérêt » p. 97  
Santucci H., Devaux A., Dejeu J. et Defrancq E.
- PO37 « Evidence for a rotation in the reaction catalyzed by LytB, a target for the development of new antibacterial agents » p. 98  
Chaignon P., Petit B.E., Vincent B., Allouche L., Seemann M.



- PO38 « Greener Pharmaceuticals: Short Organocatalyzed Synthesis of BD2 Selective Bromodomain Inhibitors» p. 99  
Wong Y.-S., Lespinasse M.-A., Wei K., Perrin J., Winkler M., Macek Jilkova Z., Philouze C., Marche P. N., Petosa C., Govin J., Emadali A.
- PO39 « TOWARDS SELECTIVE LIGANDS OF TEAD2» p. 100  
Zagiel B., Liberelle M., Allemand F., Gelin M., Guichou J.F., Melnyk P., Cotelte, P.
- PO40 « Dynamic Side-Chains Grafting on Folded Peptide Scaffolds: towards new peptide ligands» p. 101  
Zagiel B., Peker T., Marquant R., Cazals G., Webb G., Bich C., Sachon E., Moumné R.
- PO41 «Crossing indazole and benzothiadiazole or benzoselenodiazole: toward new fluorophores and photosensitizers» p. 102  
Zheng J.-E., Boujut M., Franck X., Gallavardin T.
- PO42 « Prediction of the Fragmentation Pathways of Deprotonated 4'-Monophosphoryl Lipid A by Using low Energy Collision Induced Dissociation (CID) Mass Spectrometry » p. 103  
Aissa I., Kilár A., and Dörnyei Á.
- PO43 « Partition of tRNA<sup>Gly</sup> isoacceptors between protein and cell-wall peptidoglycan synthesis in *Staphylococcus aureus* » p. 104  
Rietmeyer L., Fix-Boulier N., Le Fournis C., Lannazzo L., Kitoun C., Patin D., Mengin-Lecreux D., Ethève-Quellejeu M., Arthur M., Fonvielle M.
- PO44 « Design of novel imidazopyridazines as strong Haspin inhibitors.» p. 105  
Place M., Elie J., Carles F., Baratte B., Ruchaud S., Bonnet P., Buron F., Routier S.
- PO45 « Electron deficient amides of xanthene dyes for imaging: synthesis, characterization and applications» p. 106  
Chieffo C., Fiore M. and Strazewski P.

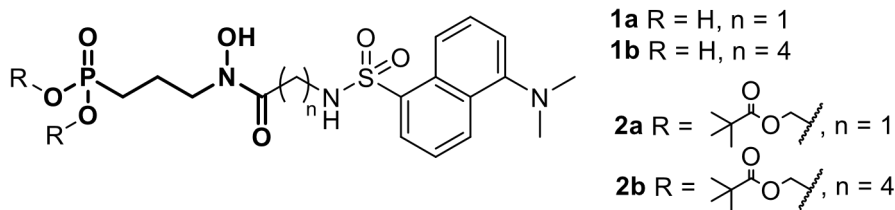
## Conception d'antimicrobiens inédits : synthèse de prodrogues d'inhibiteurs de la DXR

Allamand, A.<sup>1</sup>; Dreneau, A.<sup>1</sup>; Lièvremont, D<sup>1</sup> et Grosdemange-Billiard, C<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie et Biochimie des Molécules Bioactives, Institut de Chimie, UMR 7177, 4 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg aallamand@unistra.fr

Malgré la crise sanitaire actuelle, le phénomène de résistance aux antimicrobiens reste un problème de santé publique majeur. Certains agents infectieux ont même développé une multirésistance aux antimicrobiens, comme les bactéries pathogènes connues sous l'acronyme ESKAPE, à l'origine de nombreuses maladies nosocomiales<sup>[1][2]</sup>, mais aussi *Mycobacterium tuberculosis*, engendrant une recrudescence de cas de tuberculose avec des traitements de moins en moins efficaces<sup>[3]</sup>. Il est donc urgent d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques permettant de développer des antimicrobiens inédits.

De nombreuses bactéries pathogènes utilisent une voie de biosynthèse des isoprénoïdes qui est absente chez l'Homme : la voie du 2-C-méthyl-D-érythritol 4-phosphate (MEP). Ainsi, les sept enzymes impliquées dans cette voie de biosynthèse constituent des cibles thérapeutiques potentielles<sup>[4]</sup>. Dans cette optique, nous avons choisi de synthétiser des inhibiteurs de la deuxième enzyme, la 1-désoxy-D-xylulose 5-phosphate réducto-isomérase (DXR). Il s'agit d'inhibiteurs bisubstrats comportant (i) une partie phosphonate dérivée de la fosmidomycine, un inhibiteur naturel de la DXR, (ii) un bras espaceur (variant de 1 à 4 carbones) et (iii) un groupement dansyle, chromophore qui permettrait de mimer le co-facteur de l'enzyme. Les meilleurs résultats obtenus *in vivo* chez *E. coli* et *in vitro* sur l'enzyme sont ceux des deux inhibiteurs **1a** et **1b** possédant une longueur de chaîne respective de 1 et de 4 carbones (IC<sub>50</sub> sur la DXR d'*E. coli* de l'ordre du nanomolaire). Par ailleurs, nous avons synthétisé ces deux molécules sous forme de prodrogues (**2a** et **2b**) et des tests d'inhibition de croissance chez *E. coli*, *K. pneumoniae*, et *P. aeruginosa* seront réalisés.



- [1] Y. Ma, C. Wang, Y. Li, J. Li, Q. Wan, J. Chen, F. R. Tay, L. Niu, *Adv. Sci.* **2020**, 7, 1901872–1901914.  
 [2] P. Laumailé, A. Dassonville-Klimpt, F. Peltier, C. Mullié, C. Andréjak, S. Da-Nascimento, S. Castelain, P. Sonnet, *Pharmaceuticals* **2019**, 12, 91–107.  
 [3] WHO, *Global Tuberculosis Report 2019*, World Health Organization, Geneva **2019**.  
 [4] M. Rohmer, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 565–574.

## 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>6</sup>, Sophie Gautron<sup>1</sup>

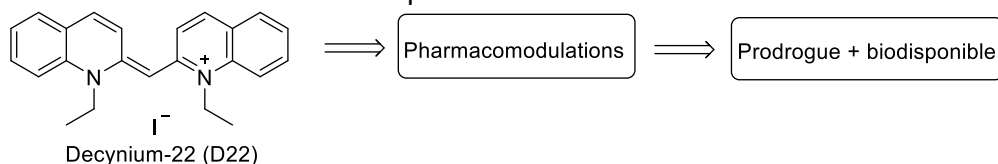
<sup>1</sup> Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Neuroscience Paris Seine, 75005 Paris; <sup>2</sup> Université de Paris, CNRS, UMR8601, 75006 Paris; <sup>3</sup> Université Paul Sabatier, CNRS, Research Center on Animal Cognition, 31062 Toulouse; <sup>4</sup> Dep.PPTP, University of Valencia, Valencia 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@u-paris.fr](mailto:Rodolphe.Alves-de-sousa@u-paris.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 antidépresseives 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 antidépresseive 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 antidépresseive [4].

[1] Eur J Pharmacol. 2010; 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, 146:94-103. Couroussé T, Gautron S.; [3] Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2012, 385(10):1017-23. Haenisch B, Drescher E, Thiemer L, Xin H, Giros B, Gautron S, Bönisch H; [4] Mol. Psychiatry, 2020, 25, 1245–1259, 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



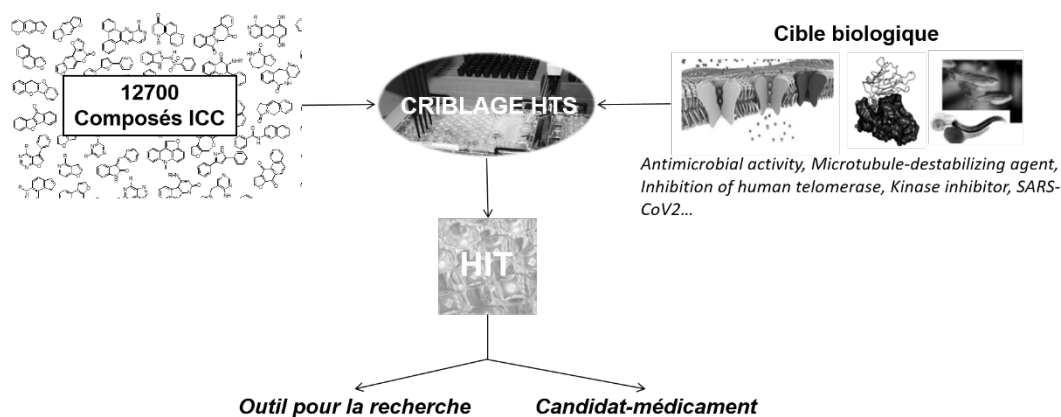
## Accélérer le « hasard » pour identifier de nouveaux modulateurs de système biologique

Beauvineau Claire<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chimiothèque Institut Curie/CNRS – Institut Curie Centre de Recherche, Centre universitaire, Bât 110-112, 91400 ORSAY  
 Claire.beauvineau@curie.fr

Les progrès de la protéomique et de la chémogénomique ont permis de faire des avancées considérables dans la caractérisation de processus biologiques complexes. L'identification de petites molécules capables de perturber un système biologique d'intérêt s'appuie sur le criblage à haut débit (« High-Throughput Screening »), qui consiste à tester un grand nombre de molécules et à sélectionner les molécules actives.

La communauté académique française s'est emparée de cette opportunité qu'offrait la chémogénomique. Le criblage de molécules synthétiques regroupées en « chimiothèques » offre la possibilité de découvrir des composés biologiquement actifs, qui, après optimisation chimique, vont constituer des outils pour comprendre ou moduler des processus biologiques impliqués dans des pathologies. La découverte de hasard dite « serendipité » par ces approches de criblage a longtemps été exploitée par les industries pharmaceutiques comme étape préalable au développement de nouveaux médicaments. C'est pourquoi depuis la communauté académique française s'est fédérée en infrastructure de recherche « ChemBioFrance<sup>[1]</sup> » en regroupant chimiothèques et plateformes de criblage dans le but « d'accélérer le hasard ».



Ce poster présentera quelques succès issus des nombreux criblages de la chimiothèque de l'Institut Curie-CNRS<sup>[2]</sup>. Cette dernière rassemble 70 années de synthèse de composés issus des programmes de recherche des chimistes de l'Institut Curie sur les sites de Paris (UMR3666/U1143) et d'Orsay (UMR9187/U1196). Elle contient près de 12700 substances (intermédiaires réactionnels et composés finaux), a conduit à plus de 40 publications, 16 brevets et 3 start-ups.

[1] <https://chembiofrance.cn.cnrs.fr/fr/>

[2] <https://curie.fr/plateforme/curiecoretech-chimiotheque>

## Synthèse de nouveaux nucléosides modifiés pour la fonctionnalisation post-synthétique d'oligonucléotides antisens

Bristiel, A.<sup>1,2</sup>, Urban, D.<sup>1</sup>, Guianvarc'h, D.<sup>1</sup>, Pizzonero, M.<sup>2</sup>, et Guignard, R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Équipe Synthèse de Molécules et Macromolécules pour le Vivant et l'Environnement, ICMMO, Université Paris-Saclay, CNRS, 91400 Orsay, France

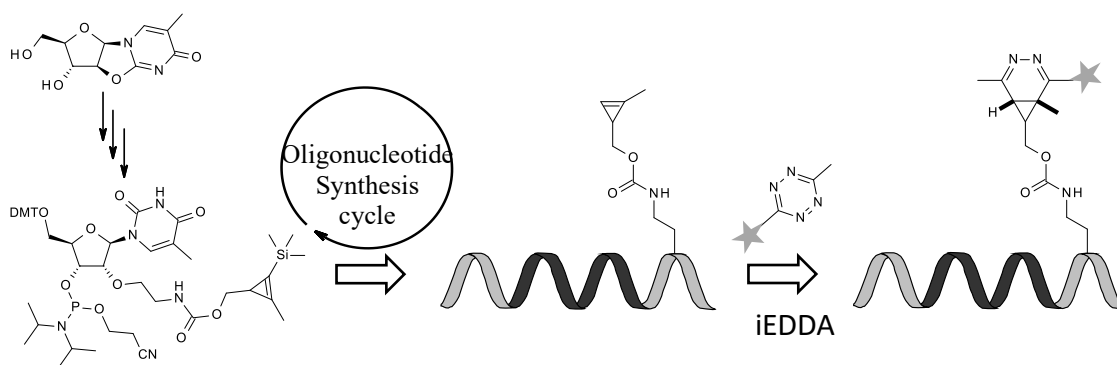
<sup>2</sup> Département de Chimie Médicinale, Institut de Recherches Servier, 11 rue des Moulineaux, 92150 Suresnes, France

alexandra.bristiel@servier.com

Un grand nombre de médicaments ont pour cible les protéines en inhibant ou en activant leur fonction. Les connaissances acquises ces dernières années sur le génome ont ouvert la voie à d'autres approches thérapeutiques visant à cibler sélectivement l'expression des gènes responsables de la maladie en agissant directement sur les acides nucléiques et notamment les ARN messagers (ARNm). Parmi les nombreux moyens de cibler l'ARN messenger, les oligonucléotides antisens (ASO) ont connu récemment un essor considérable.<sup>13</sup> Ces ASOs peuvent être obtenus par synthèse chimique et sont utilisés pour reconnaître spécifiquement un ARN messenger par appariement des bases complémentaires et inhiber la synthèse de la protéine correspondante.

L'apport de la chimie a notamment permis d'améliorer la stabilité de ces oligonucléotides dans un contexte cellulaire, leur affinité pour leur cible ou encore leur vectorisation. Bien qu'il y ait eu d'importantes avancées dans le domaine, le mécanisme d'action des ASOs ainsi que leur faculté à pénétrer dans la cellule demandent encore à être étudiés.

Nous présentons ici une synthèse en sept étapes d'un nucléoside, modifié en position 2', par une fonction methylcyclopropène qui permettrait, après son incorporation dans une séquence oligonucléotidique, sa fonctionnalisation post-synthétique par différents agents susceptibles d'améliorer ou de suivre l'activité biologique *via* une réaction de Diels-Alder à demande inverse.<sup>14</sup>



[<sup>13</sup>] Crooke, S. T. et al. *Nature Reviews Drug Discovery*, **2021**, *20*, 427-453

[<sup>14</sup>] Bernardes, G. J. L. *Chemical Society Reviews*, **2017**, *46*, 4895-4950

## Design and synthesis of dual inhibitors of DYRK1A/CLK1 kinases involved in neurodegenerative diseases

Clémentine Pescheteau<sup>(1)</sup>, Sandrine Ruchaud<sup>(2)</sup>, Pascal Bonnet<sup>(1)</sup>, Sylvain Routier<sup>(1)</sup>,  
Frédéric Buron<sup>(1)</sup>,

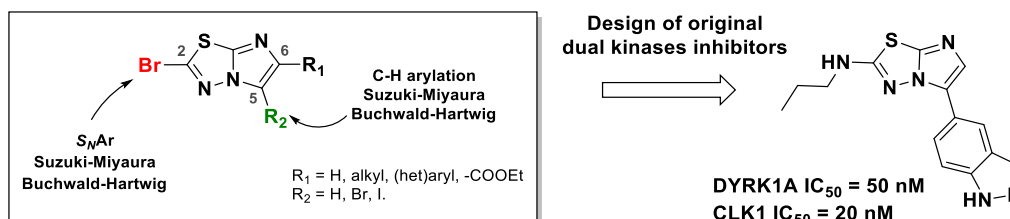
<sup>1</sup>Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans, UMR CNRS 7311,  
Rue de Chartres, 45067 ORLEANS, France.

<sup>2</sup>CNRS USR3151, Station Biologique, place G. Teissier, CS90074, 29688 ROSCOFF,  
France

frederic.buron@univ-orleans.fr

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, and a neurodegenerative disease that affects nearly 50 million people worldwide. Despite the increasing development of solutions to fight AD symptoms, a major challenge for medicinal chemists is the development of efficient curative treatments. An innovative solution is the kinase inhibition, and it has been proven that over-expression of DYRK1A and CLK1 kinases is involved in neuronal degeneration pathway observed especially in Alzheimer's disease.<sup>[1]</sup> Our project takes part in a collaboration with European multidisciplinary teams to design new dual inhibitors of these two kinases .

Recently, our laboratory of medicinal chemistry has developed new families of heterocyclic molecules with high therapeutic interest. Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives have found applications in oncology, infectiology or neurodegenerative diseases, but few functionalization methods were described.<sup>[2]</sup> Consequently, we developed several methodologies to modulate regioselectively on the C-2, C-5 and C-6 positions of this scaffold.<sup>[3]</sup> The use of various reactions as S<sub>N</sub>Ar, C-H arylation, palladium catalyzed cross coupling allowed us to increase the molecular diversity of such derivatives. By modifying not only functionalization groups but also the scaffold, replaced by bioisosters, we developed new series of molecules to test their inhibitory activity on kinases. Thanks to SAR studies conducted with our ANR partners, we designed selective and dual inhibitors of DYRK1A and CLK1 kinases, with IC<sub>50</sub> in range of nM.



### Bibliographic references:

- [1] i) Sun, Q. Z. *et al.*; *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6337–6352. ii) Stotani, S. *et al.*; *Future Med. Chem.* **2016**, *8* (6), 681–696.  
[2] i) Chiang, H. A. *et al.*; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449-1451. ii) Capriati, V. *et al.*; *Eur J. Org. Chem.* **2002**, *3*, 478-484. iii) Kim, S. H. *et al.*; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1868-1871.  
[3] i) Copin, C. *et al.*; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3079-3083. ii) Copin, C. *et al.*; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6932-694. iii) Copin, C. *et al.*; *Synlett*, **2016**, *27*, 1091-1095. iv) Copin, C. *et al.*; *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1958-1962.

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

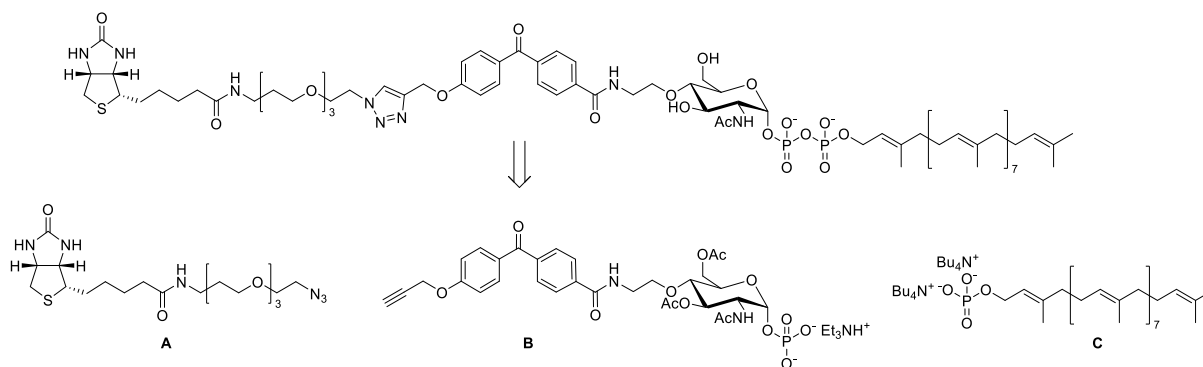
Busca, P.<sup>1</sup> ; Bosco, M.<sup>1</sup> ; Gravier-Pelletier, C.<sup>1</sup> ; Paik, S.J.<sup>2</sup> ; Chantret, I.<sup>2</sup> ; Moore, S.<sup>2</sup>

<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 décrivons 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.

## Glycans metabolic engineering, a tool for the study of the cell wall glycosylation of living plants

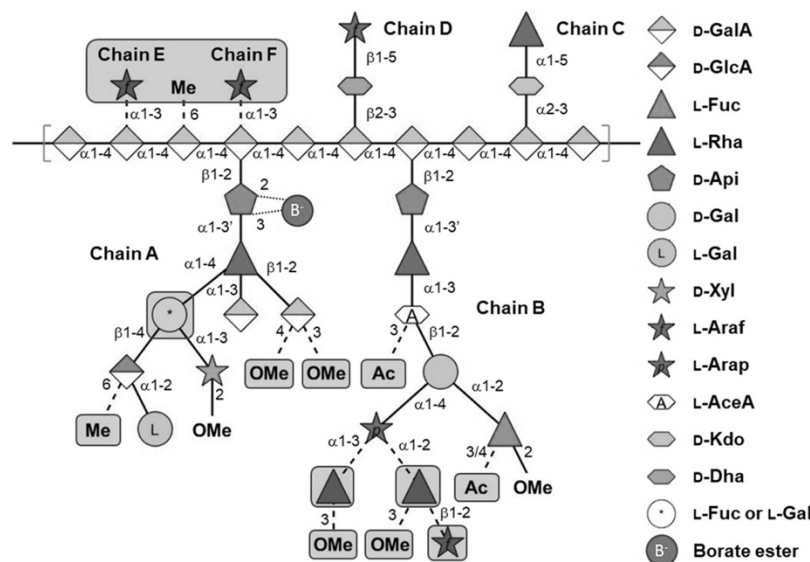
Mathieu **CARLIER**,<sup>1,2</sup> Quentin HAYS,<sup>1</sup> Marc ROPITAUX,<sup>1</sup> Laura FOURMOIS,<sup>3</sup> Aurélie BARON,<sup>3</sup> Boris VAUZEILLES,<sup>3</sup> Thomas POISSON,<sup>2</sup> Cyrille SABOT,<sup>2</sup> Jean-Claude MOLLET,<sup>1</sup> Patrice LEROUGE,<sup>1</sup> Arnaud LEHNER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNIROUEN, SFR NORVEGE, Innovation Chimie Carnot, GlycoMev, EA4358, 76000 Rouen, France

<sup>2</sup> Normandie Univ, UNIROUEN, INSA Rouen, CNRS, Innovation Chimie Carnot, COBRA, UMR6014, 76000 Rouen, France

<sup>3</sup> U. Paris-Saclay, CNRS, ICSN, UPR 2301, 91198, Gif-sur-Yvette Cedex, France  
[mathieu.carlier@univ-rouen.fr](mailto:mathieu.carlier@univ-rouen.fr)

Glycans metabolic engineering is a powerful tool for studying the glycosylation of living cells.<sup>1,2</sup> The use of modified monosaccharides, such as deoxy or fluorinated sugars, has been reported as a powerful pharmacological approach for studying carbohydrate metabolism.<sup>3</sup> Moreover, non-natural metabolite derivatives that carry functions enabling bio-orthogonal ligations are now widely used for glycomolecules imaging in living organism. In both cases, these derivatives must cross the cell membrane and be accepted by the biosynthetic machinery of the cell to produce nucleotide-sugars that will be taken in charge by the enzymatic machinery to build complex glycomolecule such as cell wall polysaccharides in plant. This communication illustrates the use of glycan metabolic engineering for the study of rhamnogalacturonan-II.<sup>4,5</sup> Rhamnogalacturonan-II (RG-II) is a complex pectic polymer representing only 2 to 4% of the plant cell wall but playing key role as defect in RG result in altered plant structure and function.<sup>6</sup>



### Pectin Rhamnogalacturonan-II (RG-II).

<sup>1</sup> H. Kayser, R. Zeitler, C. Kannicht, D. Grunow, R. Nuck, W. Reutter, *Journal of Biological Chemistry* **1992**, *267*, 16934–16938.

<sup>2</sup> L. K. Mahal, K. J. Yarema, C. R. Bertozzi, *Science* **1997**, *276*, 1125–1128.

<sup>3</sup> P. Som, H. L. Atkins, D. Bandoyadhyay, J. S. Fowler, R. R. MacGregor, K. Matsui, Z. H. Oster, D. F. Sacker, C. Y. Shiue, H. Turner, C-N- Wan, A. P. Wolf, and S. V. Zabinski, *J. Nucl. Med.* **1980**, *21*, 670-675.

<sup>4</sup> M. Dumont, A. Lehner, B. Vauzeilles, J. Malassis, A. Marchant, K. Smyth, B. Linclau, A. Baron, J. Mas Pons, C. T. Anderson, D. Schapman, L. Galas, J.-C. Mollet, P. Lerouge, *Plant J* **2016**, *85*, 437–447.

<sup>5</sup> M. Dumont, A. Lehner, M. Bardor, C. Burel, B. Vauzeilles, O. Lerouxel, C. T. Anderson, J.-C. Mollet, P. Lerouge, *Plant J* **2015**, *84*, 1137–1151.

<sup>6</sup> P. Lerouge, M. Carlier, J.-C. Mollet, A. Lehner, in *Carbohydrate Chemistry* (Eds.: A. Pilar Rauter, T.K. Lindhorst, Y. Queneau), Royal Society Of Chemistry, Cambridge, **2021**, 553–571.

## Sequence-specific recognition of double-stranded DNA: Application to luminescence sensing

Thibault Charnay<sup>a,b\*</sup>, Guillaume Frémy<sup>a</sup>, Muriel Jourdan<sup>b</sup>, Jean-François Constant<sup>b</sup>, Nathan McClenaghan<sup>c</sup> and Olivier Sénèque<sup>a</sup>.

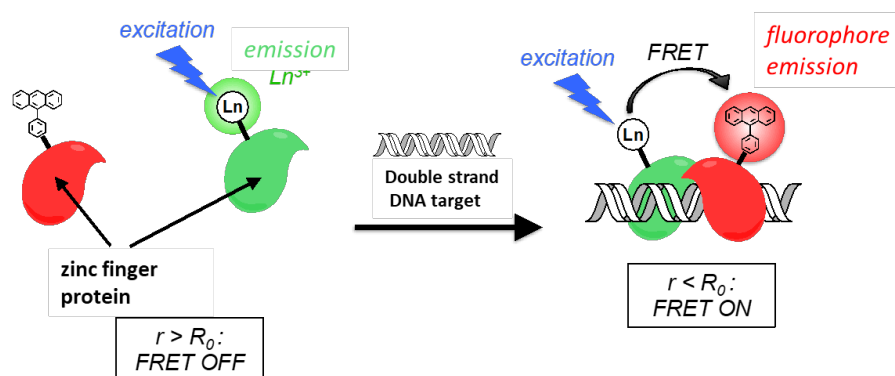
<sup>a</sup> Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CEA, LCBM (UMR 5249), Grenoble, France, <sup>b</sup> Univ. Grenoble Alpes, CNRS, DCM (UMR 5250), Grenoble, France, <sup>c</sup> Univ. Bordeaux, CNRS, ISM (UMR 5255), Talence, France

\* [charnaythibault.pro@gmail.com](mailto:charnaythibault.pro@gmail.com)

DNA is a well-known biomolecule that encodes genetic information. Many diseases are related to mutations of DNA leading to erroneous protein synthesis or alteration of gene expression. For the last twenty years, many efforts have been made either in biological but also in medical sciences to develop new tools to detect these mutations. In this respect, fluorescent sensors are on high demand today. Most fluorescent sensors detect single strand DNA and thus require denaturing conditions. Detection in living cells of double stranded DNA in a sequence-specific manner remains a challenge in many aspects.

We are developing a luminescent probe for sequence-specific detection of double stranded DNA. The probe is based on the use of zinc finger proteins to selectively target a double stranded DNA of chosen sequence. Regarding luminescence, a lanthanide(III) complex serves as a donor in a FRET system with an organic dye as an energy acceptor. FRET donor and acceptor are grafted on two distinct proteins, each containing two zinc fingers for the targeting of 6 DNA base pairs. Dimerization of the two proteins allows recognition of a 12-base pair DNA and establishment of FRET between the donor lanthanide complex and the acceptor dye to signal DNA binding.

In this communication, we will describe the synthesis by native chemical ligation of the 72amino acid zinc finger proteins functionalized by the lanthanide complex or the organic dye. We will also describe their luminescence properties and DNA binding properties in order to demonstrate the selective luminescence detection of the targeted 12-base pair DNA.



## Development of an innovative biosynthesis scheme of nucleoside triphosphates applied to nucleoside analogues as antivirals

Chazot, A.<sup>1</sup>; Hernandez Tapia, S.G.<sup>1</sup>; Feracci, M.<sup>1</sup>; Durbesson, F.<sup>1</sup>; Vincentelli, R.<sup>1</sup>; Canard, B.<sup>1</sup> et Alvarez, K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMR7257 Laboratoire Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques (AFMB),  
163 Avenue de Luminy, Parc Scientifique et Technologique de Luminy, 13288 Marseille,  
France  
aurelie.chazot@univ-amu.fr

The current pandemic of SARS-CoV-2 has caused substantial health and emphasizes the immediate need of powerful antiviral treatments. For several years, nucleoside analogues have proven their efficiency as polymerase inhibitors against many viruses (HCV, HIV, HCV...) [1] and are a promising strategy against coronaviruses [2]. Nucleoside analogues are administered as pro-drug and are metabolized intracellularly into their active 5'-triphosphate form and incorporated into the error-prone viral polymerase, by several mechanisms. [2]

Thus, to characterize these mechanisms and guide the synthesis of powerful antivirals, *in vitro* studies require the access to the active triphosphate form. However, the synthesis of the triphosphate form of nucleosides present several issues, such as a low yield, a poor selectivity and a harsh purification. [3] Therefore the objective of this project is to develop a potent and universal biosynthesis of nucleoside triphosphate, combining enzymatic catalysis and phosphorus chemistry.

Several enzymes have been selected, produced and purified in our lab. A semi high-throughput method is being developed to screen a large number of reaction parameters and find the right combination of enzymes and conditions to phosphorylate a broad range of nucleoside analogues. Once the cascade in place, nucleoside analogues will be phosphorylated at a mg scale and purified by semi-preparative HPLC.

Moreover, immobilizing the enzymes might be a way to improve the yield and the purification of the triphosphate.

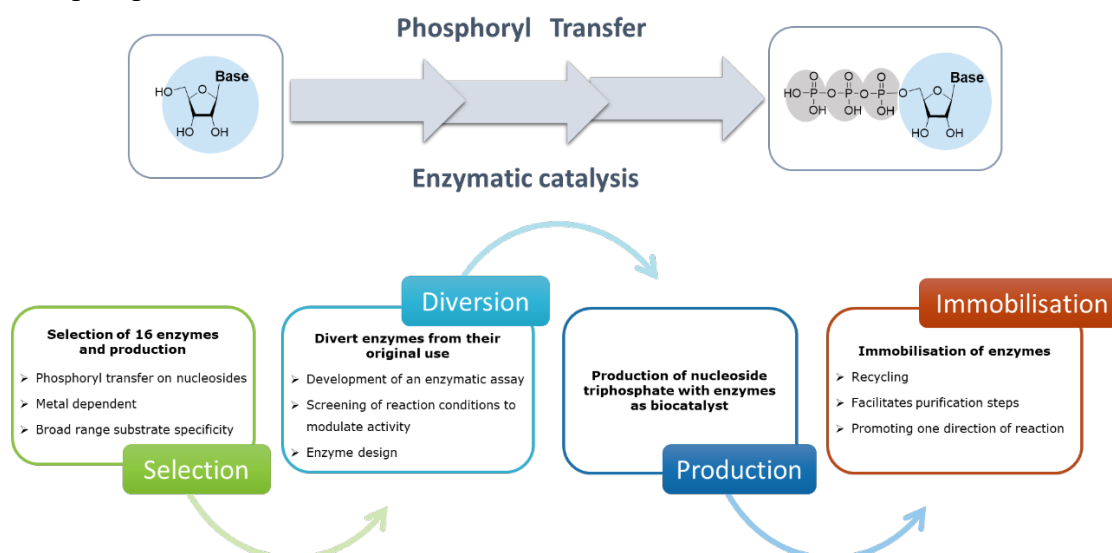


Figure 1: Strategy of the aimed biosynthesis of nucleoside triphosphates

[1] Lapponi et al, Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic 133 (2016) 218–233

[2] Pruijssers et al, Current Opinion in Virology 35 (2019) 57–62

[3] Burgess et al, Chemical Reviews 100 (2000) 2047–2059

## Sondes fluorescentes chimiogénétiques hybrides pour l'étude du trafic et de la régulation de la protéine hevin

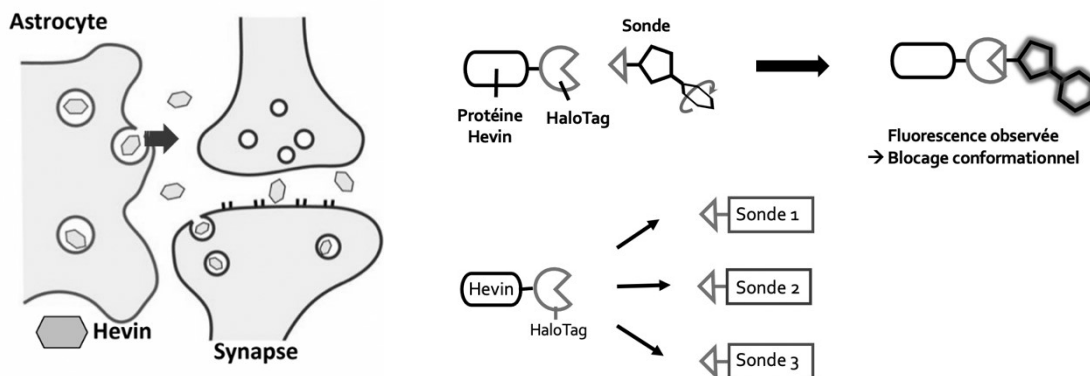
Justine Coïs<sup>1,2</sup>; Sylvestre Bachollet<sup>1</sup>; Vincent Vialou<sup>2</sup>; Jean-Maurice Mallet<sup>1</sup> et Blaise Dumat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire des Biomolécules, UMR7203, CNRS/ENS/SU, École normale supérieure, Département de chimie, 24 rue Lhomond 75005 Paris

<sup>2</sup>Neurosciences Paris Seine, UMR8246, CNRS/INSERM/SU, 7 quai St-Bernard, 75005 Paris

justine.cois@ens.psl.eu

La protéine hevin est une glycoprotéine sécrétée dans le cerveau par les astrocytes et certains types de neurones et qui joue un rôle dans la plasticité synaptique [1]. Cependant, les mécanismes liés à sa régulation et à son activation restent mal connus [2]. Pour étudier cette régulation et notamment le trafic et la sécrétion de hevin à la suite de stimuli externes, nous avons développé des sondes fluorogéniques afin d'imager hevin. Ces sondes ont la particularité de s'activer uniquement lorsqu'elles sont liées de façon covalente à l'étiquette de marquage de protéines HaloTag [3]. Ainsi, en modulant les propriétés de ces sondes, de multiples applications telles que le suivi de la synthèse et la sécrétion de la protéine ou l'étude de l'influence de paramètres environnementaux (pH, Ca<sup>2+</sup>) sur hevin pourront être rendues possible à partir d'une seule protéine de fusion HaloTag-hevin. En combinant synthèse organique des sondes et ingénierie de la protéine HaloTag nous cherchons à optimiser et diversifier les propriétés de rapporteurs fluorescents précédemment développés au laboratoire, notamment leur brillance et leur sélectivité.



Les différents axes de ce projet, à savoir le développement des sondes, la biologie moléculaire et l'imagerie seront présentés.

[1] K. Singh, S.; A. Stogsdill, J.; S. Pulimood, N.; Dingsdale, H.; Ho Kim, Y.; Pilaz, L.; Hwan Kim, I.; C. Manhaes,

A. ; S. Rodrigues, W. Jr. ; Pamukcu, A. ; Enustun, E. ; Ertuz, Z. ; Scheiffele, P. ; H. Soderling, S. ; L. Silver, D. ; Ji, R. ; E. Medina, A. and Cagla Eroglu, **2016**, *Cell*, 164, 183–196

[2] Mongrédien, R. ; Erdozain, A. M. ; Dumas, S. ; Cutando, L. ; Nuñez del Moral, A. ; Puighermanal, E. ; Rezai Amin, S. ; Giros, B. ; Valjent, E. ; Meana, J.J. ; Gautron, S. ; Callado, L.F. ; Fabre, V. ; Vialou, V., **2019**, *Brain Structure and Function*, 224 (3), 1219-1244.

[3] Bachollet, S. P. J. T.; Addi, C.; Pietrancosta, N.; Mallet, J.-M.; Dumat, B. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26 (63), 14467– 14473.



## Analogues originaux de strigolactones non canoniques mimant la stimulation sélective de composés naturels sur la germination dans deux groupes génétiques de *Phelipanche ramosa*

Daignan Fornier, S.<sup>1,2</sup>, Mathis F.<sup>2</sup>, Pouvreau, J.-B.<sup>3</sup>, Boyer, F.-D.<sup>1</sup>

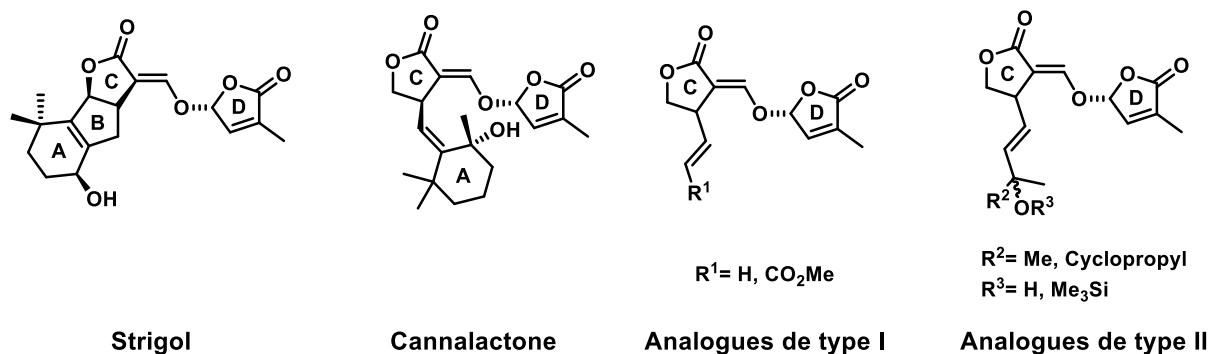
<sup>1</sup>Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, UPR 2301, 91190, Gif-sur-Yvette, France

<sup>2</sup> Hemp-It ADN, 6 rue Louis Lumière, 49250 Beaufort en Vallée, France

<sup>3</sup> Nantes Université, CNRS, US2BN, UMR 6286, F-44000 Nantes, France  
suzanne.daignan@cnrs.fr

Les strigolactones (SL) sont des phytohormones<sup>1</sup> exsudées dans la rhizosphère. Elles contrôlent l'architecture aérienne, et racinaire des plantes mais aussi de nombreux autres processus<sup>2</sup>. Les SL ont également un rôle important dans le développement des champignons mycorhiziens à arbuscule<sup>3</sup> ainsi qu'en tant que stimulant de germination des graines de plantes parasites des genres : *Orobanche*, *Phelipanche* et *Striga*<sup>4</sup>. *Phelipanche ramosa* est une plante parasite racinaire qui attaque le colza, le chanvre et le tabac en France. La population *P. ramosa* 1 attaque préférentiellement le colza alors que le *P. ramosa* 2a se fixe au chanvre (*Cannabis sativa*).

Il existe deux types de structures de SL<sup>5</sup> : les SL canoniques tels que le strigol comportant une structure tricyclique ABC relié au buténolide D par un pont éther d'énol, et les SL non canoniques n'ayant pas ce motif tricyclique mais une structure qui peut être beaucoup plus variée. La Cannalactone est une nouvelle SL non canonique isolée récemment dans les exsudats de chanvre<sup>6</sup>. Le travail présenté est la synthèse d'analogues (Type I et II) de cette molécule naturelle ainsi que les activités de germination sur des graines de *P. ramosa* 1 et *P. ramosa* 2a, pour une étude de relation structure-activité. Nous montrons qu'il est possible d'obtenir des composés présentant une sélectivité comme la Cannalactone en faveur de la germination des graines de *P. ramosa* 2a par rapport à *P. ramosa* 1.



[1] Gomez-Roldan *et al.*, *Nature*, 2008, 455, 189-194; Umehara *et al.*, *Nature*, 2008, 455, 195-200.

[2] Lopez-Obando *et al.*, *Development*, 2015, 142, 3615-3619.

[3] Akiyama *et al.*, *Nature*, 2005, 435, 824-827; Besserer *et al.*, *PLoS Biol.*, 2006, 4, 1239-1247.

[4] Cook *et al.*, *Science*, 1966, 154, 1189-1190; Xie *et al.*, *Annu. Rev. Phytopathol.*, 2010, 48, 93-117.

[5] Yoneyama *et al.*, *J. Exp. Bot.*, 2018, 69, 2231-2239.

[6] Hamzaoui *et al.*, *Congress on Parasitic Plants. (Amsterdam)*, 2019.

## 1,2,4-triazole, une plate-forme moléculaire privilégiée pour la conception d'inhibiteurs de la kallistéine 8 (KLK8), cible thérapeutique émergente dans la maladie d'Alzheimer et les démences associées

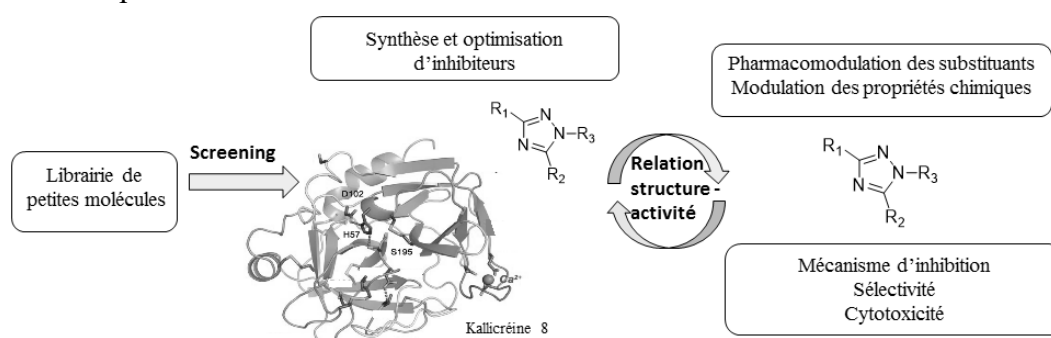
Elodie David<sup>1,2</sup>, Sabrina Aït Amiri<sup>2</sup>, Anthony Nina-Diogo<sup>1</sup>, Valérie Lefort<sup>2</sup>, Isabelle Petropoulos<sup>2</sup>, Vincent Corcé<sup>1\*</sup>, Candice Botuha<sup>\*1</sup>, Chahrazade El Amri<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Equipe Chembio, Institut Parisien de Chimie Moléculaire, UMR 8232, CNRS-Sorbonne-Université

<sup>2</sup> Institut de Biologie Paris Seine, UMR 8256, CNRS- Sorbonne-Université, Adaptation biologique et Vieillesse, Equipe Vieillesse Cellulaire Intégré et Inflammation, ERL INSERM

elodie.david@sorbonne-universite.fr

En France, environ 1.9 millions de personnes souffrent de la maladie d'Alzheimer et 35 millions dans le monde. La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative dont les effets sont dévastateurs sur la cognition et en particulier sur la fonction de la mémoire. Il n'existe ni traitement ni diagnostic pré-mortem avec une spécificité et sensibilité parfaite.<sup>1</sup> Un des défis de la recherche sur cette maladie consiste à la diagnostiquer avant l'apparition de symptômes irréversibles. Une nouvelle hypothèse est que la kallistéine 8 (KLK8)<sup>2</sup>, une protéase à sérine, serait impliquée dans le développement de différents processus physiopathologiques associés à la maladie d'Alzheimer.<sup>3</sup> Par ailleurs, son inhibition à l'aide d'anticorps restaure une activité cognitive normale dans le modèle murin de la maladie d'Alzheimer.<sup>4a,4b</sup> Cependant, malgré l'intérêt croissant pour cette cible, aucun inhibiteur à potentiel thérapeutique n'a été identifié à ce jour. Nous nous sommes donc attachés à concevoir de manière rationnelle les premiers inhibiteurs organiques de la KLK8 en exploitant le noyau 1,2,4 triazole comme plateforme moléculaire privilégiée et à caractériser leur mécanisme d'inhibition. Ainsi, nous avons pu identifier plusieurs candidats inhibiteurs réversibles relativement sélectifs de la KLK8 de l'ordre du micromolaire et proposer quelques règles de structure-activité pour optimiser le pouvoir inhibiteur. Un autre objectif de notre travail est d'apporter une preuve de concept que l'inhibition de la KLK8 réduirait les caractéristiques cliniques de la maladie et d'avoir une meilleure compréhension de son rôle.



[1] Soria Lopez, J. A.; González, H. M.; Léger, G. C. In *Handbook of Clinical Neurology*; Elsevier, **2019**; Vol. 167, pp 231–255.

[2] Debela, M.; Magdolen, V.; Skala, W.; Elsässer, B.; Schneider, E. L.; Craik, C. S.; Binossek, M. L.; Schilling, O.; Bode, W.; Brandstetter, H.; Goettig, P. *Sci. Rep.* **2018**, 8, 10705

[3] Teuber-Hanselmann, S.; Rekowski, J.; Vogelgsang, J.; von Arnim, C.; Reetz, K.; Stang, A.; Jöckel, K. H.; Wiltfang, J.; Esselmann, H.; Otto, M.; Tumani, H.; Herring, A.; Keyvani, K. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2020**, 91, 40-48.

[4] (a) Herring, A.; Münster, Y.; Akkaya, T.; Moghaddam, S.; Deinsberger, K.; Meyer, J.; Zahel, J.; Sanchez-Mendoza, E.; Wang, Y.; Hermann, D. M.; Arzberger, T.; Teuber-Hanselmann, S.; Keyvani, K. *Dement.* **2016**, 12, 1 273-1287 (b) Münster Y, Keyvani K, Herring A. *Exp Neurol.* **2020**, 324, 113115.

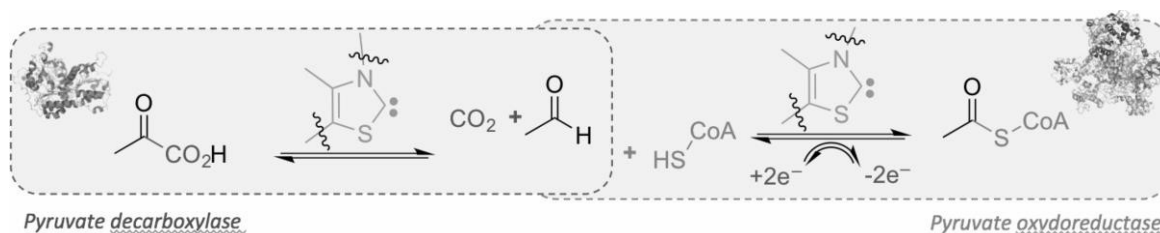
## Organocatalyse bioinspirée d'enzymes thiamine-dépendantes: Quels sont les intermédiaires radicalaires ?

Ludivine Delfau

Département de Chimie Moléculaire, UMR CNRS 5250, CS 40700, 38058 GRENOBLE cedex 9  
ludivine.delfau@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> La confirmation de cette hypothèse,<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). 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 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] L. Delfau, S. Nichilo, F. Molton, J. Broggi, E. Tomás-Mendivil, D. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 26783.

## Synthèse de nouveaux complexes de cuivre pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

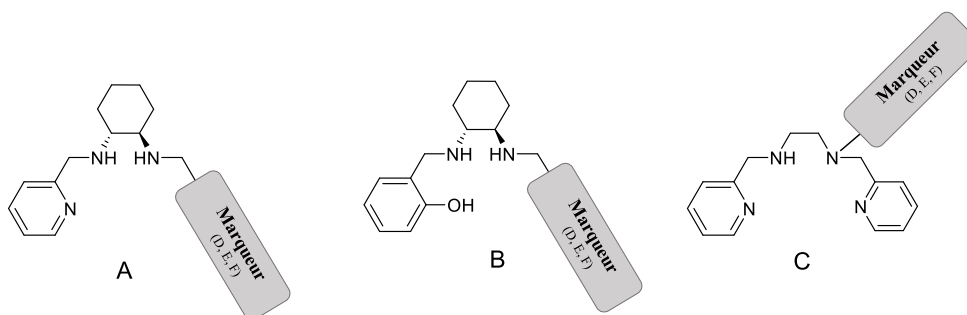
Fatma Dellal, Alban Moyeux, Olivier Gager, Milena Salerno

Laboratoire Chimie, Structure, Propriétés de Biomatériaux et d'agents Thérapeutiques  
(CSPBAT)

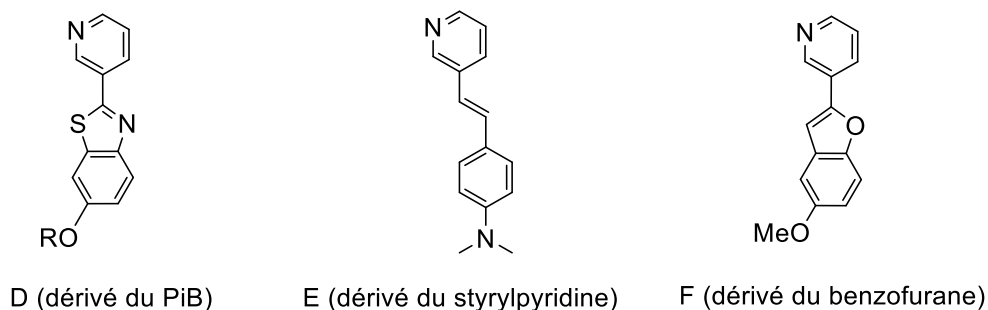
Université Sorbonne Paris Nord, UFR-SMBH, 1 rue de Chablis 93000 Bobigny  
fatma.dellal@univ-paris13.fr

L'utilisation des molécules radiomarquées pour un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer constitue un défi majeur.

L'objectif de notre travail est la synthèse de nouveaux complexes de cuivre avec les ligands A, B, C. Ces complexes doivent être stables, capables de pénétrer dans le cerveau et de détecter spécifiquement les plaques amyloïdes.



Le couplage entre des dérivés de base de Schiff et des marqueurs (D, E, F) capables de reconnaître spécifiquement les plaques amyloïdes (un biomarqueur de la maladie) permettra d'obtenir les ligands cibles.



Notre démarche inclut également l'évaluation de la toxicité de ces complexes sur des cellules neuronales humaines et l'étude du transport intracellulaire afin d'évaluer leur capacité à pénétrer dans le cerveau.

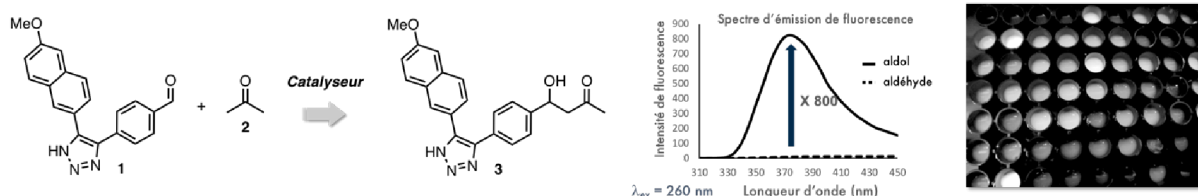
## Recherche d'organocatalyseurs pour des réactions dans l'eau à partir d'extraits de plantes

Desrat, S.; Cardoso, L. N. F.; Vitrai, A.; Apel, C. et Roussi, F.

Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, UPR 2301, 91 198 Gif-sur-Yvette, France sandy.desrat@cnrs.fr

Les produits naturels possèdent une grande diversité structurale et sont à l'origine de nombreuses applications essentiellement dans le domaine thérapeutique.<sup>[1]</sup> A titre d'exemple, ces substances et leur dérivés représentent plus de la moitié des traitements anticancéreux. Ces molécules, souvent chirales, peuvent également avoir un intérêt en chimie organique en tant que matières premières, ligands pour la catalyse organométallique ou encore organocatalyseurs. L'utilisation de petites molécules comme catalyseurs présente de nombreux avantages dans le contexte d'une chimie plus durable.<sup>[2]</sup> Même si la proline et les alcaloïdes de quinquina sont à l'origine de nombreuses avancées dans ce domaine,<sup>[3]</sup> peu d'efforts ont été faits pour développer de nouveaux organocatalyseurs naturels et, en particulier, aucun criblage n'a été effectué en ce sens. Ainsi, identifier et développer de nouveaux organocatalyseurs biosourcés pour des réactions dans l'eau pourrait offrir de nouvelles opportunités en chimie organique. Notre objectif est de détecter, isoler, identifier et développer des catalyseurs naturels à partir de l'extractothèque de l'ICSN, une collection unique de 16 000 extraits de plantes tropicales.

Nous avons donc développé un criblage d'extraits de plantes par fluorescence afin de détecter de nouveaux organocatalyseurs pour des réactions d'aldolisation dans l'eau. L'utilisation d'une sonde fluorogénique **1**<sup>[4]</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 de plus de 1000 extraits de plantes, un fractionnement catalyseguidé de certains extraits hits a permis d'identifier trois séries de composés capable de catalyser une réaction d'aldolisation dans l'eau. La méthodologie développée sera exposée ainsi que l'état d'avancement du projet.



- [1] a) J. A. Beutler, *Curr. Protoc. Pharmacol.* **2019**, 86, e67; b) D. J. Newman and G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 770 ; c) T. Rodrigues, D. Reker, P. Schneider, G. Schneider, *Nat. Chem.* **2016**, 8, 531.  
 [2] M. P. van der Helm, B. Klemm, R. Eelkema, *Nat. Rev. Chem.* **2019**, 3, 491.  
 [3] D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, 455, 304.  
 [4] F. Tanaka et al., *JOC*, **2009**, 74, 2417.

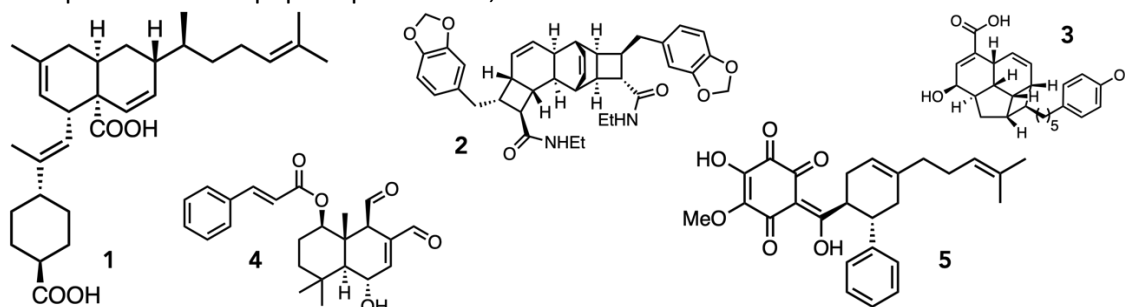
## De la biodiversité à la synthèse d'inhibiteurs multiples des protéines anti-apoptotiques

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@cnsr.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'écarlottone (**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 de synthèse asymétrique développée, impliquant une cycloaddition de Diels-Alder bio-inspirée, divers analogues de la méiogynine A (**1**)<sup>[6]</sup> et de l'écarlottone (**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.

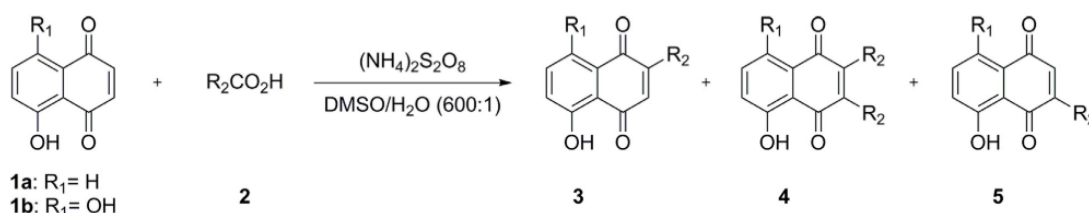
[6] a) S. Desrat *et al.* *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8593 ; b) S. Desrat *et al.* *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 5520.

[7] S. Gapil Tiamas *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 42, 5830.

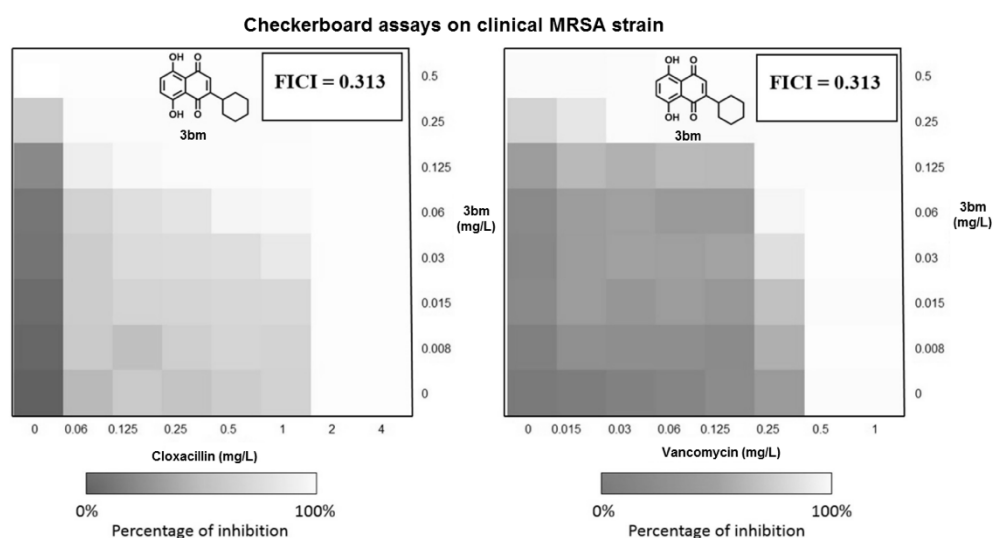
## Synthesis, Structure Elucidation, Antibacterial Activities, and Synergistic Effects of Novel Juglone and Naphthazarin Derivatives against Clinical Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains.

Valentin Duvauchelle,<sup>1</sup> Chaimae Majdi,<sup>1</sup> David Béniméris,<sup>1</sup> Catherine Dunyach-Remy,<sup>2</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, <sup>2</sup>VBIC, INSERM U1047, Service de Microbiologie et Hygiène Hospitalière, Université de Montpellier, CHU Nîmes, Nîmes, 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> Menadione (Vitamin K3) showed interesting properties as membrane integrity, two-component system and efflux pump disruptor.<sup>3,4</sup> Novel series of 1,4-naphthoquinone based on menadione have been designed and synthesized starting from juglone and naphthazarin, following a Minisci-type reaction.<sup>5</sup> The structural elucidation of regioisomers **3** and **5** has been realized with HMBC NMR spectroscopy and confirmed with XRD. Antibacterial and synergistic properties have been measured on resistant and sensitive bacterial strains. Among 43 synthesized derivatives, 5 compounds showed good antibacterial activities against clinical MRSA strain (MIC 0.5 – 8 µg/mL). One compound was shown to restore the sensitivity of a clinical strain resistant to cloxacillin and vancomycin (FICI < 0.5).



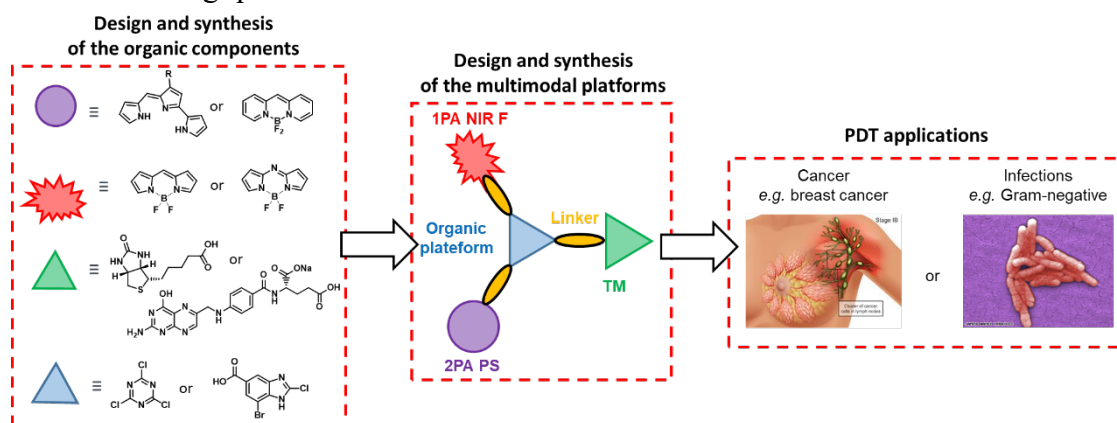
- [1] Kumarasamy, K. *et al.*, *Lancet Infect. Dis.* **2010**, *10* (9), 597.  
 [2] Kraker, M. E. A. *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 1598.  
 [3] Tintino *et al.*, *Med. Chem. Res.*, **2018**, *27*, 261-267  
 [4] Andrade *et al.*, *Saudi Journal of Biological Science*, **2017**, *24*, 59-64  
 [5] Duvauchelle *et al.* *Frontiers in Chemistry*, **2021**, *9*, 1-20.

## Développement de Plateformes Multimodales pour la Thérapie Photodynamique

Figliola, C.; Ulrich, G.

Institut de Chimie et Procédés pour l'Énergie, l'Environnement et la Santé (UMR 7515)  
 25 rue Becquerel, 67087 Strasbourg Cedex 2  
[figliola@unistra.fr](mailto:figliola@unistra.fr); [gulrich@unistra.fr](mailto:gulrich@unistra.fr)

La thérapie photodynamique (PDT) est un traitement anticancéreux et antimicrobien utilisant la lumière en combinaison avec un photosensibilisateur (PS).<sup>[1,2]</sup> Les effets thérapeutiques de la PDT dérive de l'absorption de la lumière par le PS générant de l'oxygène singulet ( $^1\text{O}_2$ ) et d'autres espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui provoquent la mort des cellules cancéreuses (ou des bactéries) et une réponse immunitaire.<sup>[1,2]</sup> Actuellement, la PDT est considérée comme une thérapie complémentaire à d'autres traitements antimicrobiens et anticancéreux bien que son caractère invasif et sa toxicité systématique soient minimales.<sup>[3]</sup> Notre laboratoire propose d'optimiser les protocoles thérapeutiques utilisant la PDT à partir du développement de plateformes multimodales comprenant un PS pour l'absorption à deux photons (2PA),<sup>[4]</sup> un fluorophore pour l'absorption à un photon dans le proche infrarouge (1PA NIR F) et une molécule de ciblage pour la sélectivité (TM). Des nouveaux complexes au bore<sup>[5]</sup> et des pyrrolyldipyrrines<sup>[6]</sup> sont étudiés comme PS potentiels et fonctionnalisés afin d'être versatiles synthétiquement et de générer de l' $^1\text{O}_2$  dans les cellules uniquement en réponse à des conditions physiologiques ou par réaction avec des analytes spécifiques.<sup>[7]</sup> Les fluorophores NIR sont inspirés aux BODIPY et nous permettent la visualisation du système en temps réel.<sup>[8]</sup> Enfin, le photosensibilisateur, le fluorophore et la molécule de ciblage sont assemblés sur une plateforme organique par différentes stratégies de connexion. Tous les travaux de synthèse sont complétés par des tests biologiques.



### Références :

- [1] Dolmans, D. E. J. G. J. *et al. Nat. Rev. Cancer* **2003**, 3, 380.
- [2] Van Straten, D. *et al. Cancers* **2017**, 9.
- [3] Monroe, S. *et al. Chem. Rev.* **2019**, 119, 797.
- [4] Starkey, J. R. *et al. Clin. Cancer Res.* **2008**, 14, 6564; Pawlicki, M. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3244.
- [5] Golden, J. H. *Org. Chem.* **2017**, 82, 7215-7222.
- [6] Savoie, H. *et al. Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, 17, 599.
- [7] McDonnell, S. O. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16360; Sun, J. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 29, 12122; Hu, W. *et al. Chem. Sci.* **2018**, 9, 999; Li, X. *et al. Adv. Funct. Mater.* **2017**, 27, 1604053.
- [8] Abrahamse, H. *et al. Biochem. J.* **2016**, 473, 347.



## Synthèse de nouvelles sondes fluorogéniques pour la détection des organophosphorés

Blaise Gatin-Fraudet<sup>1</sup>; Romain Saint-Maxin<sup>1</sup>, Ludovic Jean<sup>2</sup> et Pierre-Yves Renard<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Rouen, Laboratoire COBRA, UMR 6014,  
1 Rue Tesnière, 76821 Mont-Saint-Aignan

<sup>2</sup> Université Paris-Descartes, Laboratoire CiTCoM UMR 8038,  
4 Avenue de l'observatoire, 75270 Paris  
blaise.gatin-fraudet@univ-rouen.fr

Les organophosphorés (OP) ont initialement été étudiés comme pesticides, mais ils se sont avérés être extrêmement toxiques pour l'homme. En effet, ces composés possèdent une forte action inhibitrice vis-à-vis de l'enzyme acétylcholinestérase (AChE), entraînant un dysfonctionnement du système nerveux, pouvant conduire à la mort. Malgré la ratification d'un traité international désarmement en 1993, l'utilisation récente de ces composés comme arme chimique indique que leur menace est toujours d'actualité. Malheureusement, les méthodes de détection de ces composés restent imparfaites (lentes, imprécises, non spécifiques...).

Un nouveau système de détection plus efficace a été envisagé. Celui-ci est basé sur l'utilisation de la butyrylcholinestérase (BChE), une autre enzyme ciblée naturellement par les OP, et connue pour réagir rapidement et spécifiquement avec divers organophosphorés ( $K_i > 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ).<sup>15</sup> Puis dans un second temps, l'ajout d'une sonde fluorogénique comportant un motif aldoxime, déjà étudié pour ces propriétés de réactivation des enzymes inhibées par NOP,<sup>16</sup> devrait permettre de déplacer l'adduit phosphyle de la BChE inhibée sur la fonction oxime. Cet adduit formé *in situ* serait alors susceptible de générer différentes espèces permettant d'obtenir un signal visuel (colorimétrique, fluorescence) indiquant la présence de NOP dans l'environnement.

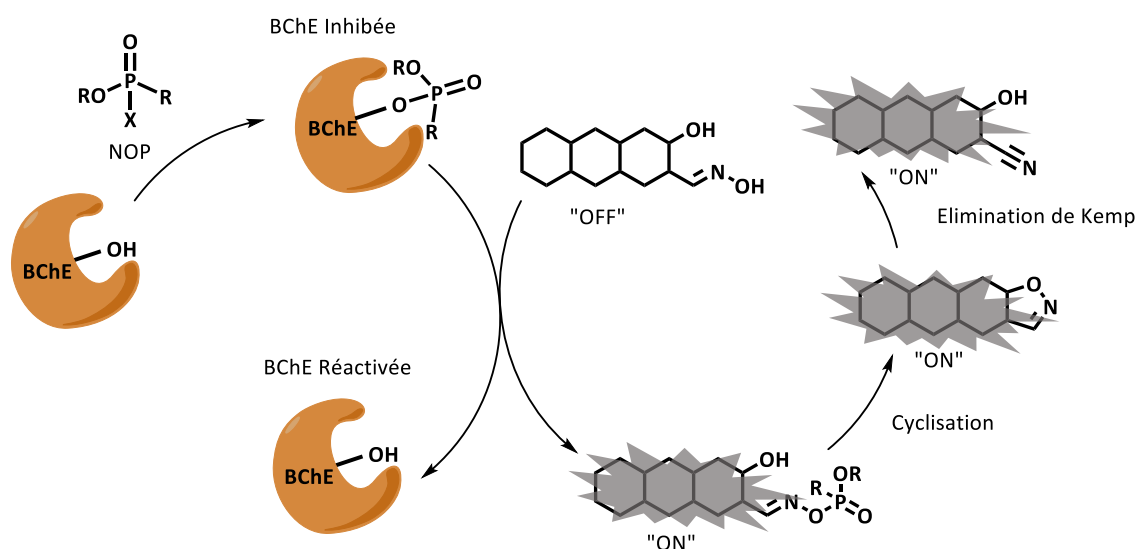


Schéma : Concept du système de détection basé sur l'utilisation d'une sonde fluorogénique réactive de la BChE

<sup>15</sup> A. Bartling, F. Worek, L. Szinicz, H. Thiermann, *Toxicology* **2007**, *233*, 166-172.

<sup>16</sup> G. Mercey *et al.* *ACS Chem. Res.* **2012**, *45*, 756.

## L'activation de SIRT1 : une nouvelle stratégie thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer

Gobert, A.<sup>1</sup>; Lebegue, N.<sup>1</sup>; Ravez, S.<sup>1</sup>; Coevoet, M.<sup>1</sup>; Piveteau, C.<sup>2</sup>; Biela, A.<sup>2</sup>; Melnyk, P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F59000 Lille, France.

<sup>2</sup> Univ. Lille, Inserm, U1177 - Drugs and Molecules for Living Systems, F-59006 Lille, France,  
alexandre.gobert.etu@uni-lille.fr

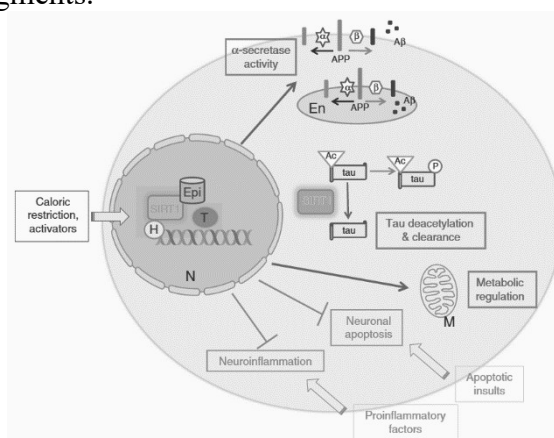
La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des maladies neuro-dégénératives (MNDs), il s'agit d'une maladie de progression lente et longtemps asymptomatique qui affecte les capacités cognitives et comportementales. Les sirtuines (SIRT) font partie de la classe des histones désacétylases de type III dépendantes du nicotinamide adénine di-nucléotide. Nous nous intéressons à SIRT1 qui est fortement exprimée dans les neurones du cerveau et joue un rôle contre la neurodégénérescence.

L'ensemble des données de la littérature suggère l'activation de la protéine SIRT1 comme une stratégie thérapeutique prometteuse pour le traitement des MNDs.

Les activateurs actuellement décrits sont controversés de par leur mode d'action ou leur fluorescence intrinsèque nous avons décidé de lancer une campagne de criblage à la recherche de nouveaux activateurs.

Les objectifs du projet de recherche sont les suivants :

- Production, synthèse des enzymes nécessaires aux tests fonctionnels (SIRT1 et PNC1)
- Mise en place des tests, enzymatique et par spectrométrie de masse, fonctionnels de l'activation de SIRT1 et un test biophysique d'interaction par Thermal Shift Assay
- Criblage d'une chimiothèque de 1200 composés approuvés par la FDA et une chimiothèque de 300 fragments.



1. Wong SY, Tang BL. SIRT1 as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 1 déc 2016;27(8):813

25

2. Carafa V, Rotili D, Forgione M, Cuomo F, Serrettiello E, Hailu GS, et al. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic. *Clin Epigenetics*. 2016 May 25;8:61.

3. Dai H, Ellis JL, Sinclair DA, Hubbard BP. Synthesis and Assay of SIRT1-Activating Compounds. *Methods Enzymol*. 2016;574:213-44.

Pacholec M, Bleasdale JE, Chrnyk B, Cunningham D, Flynn D, Garofalo RS, et al. SRT1720, SRT2183, SRT1460, and Resveratrol Are Not Direct Activators of SIRT1. *J Biol Chem*. 12 mars 2010;285(11):8340-51.

## Ligands PDC-5BrdU : des nouveaux outils moléculaires pour l'immunodétection des G4s en milieu cellulaire

Thibaut Masson<sup>1</sup>, Corinne Landras Guetta<sup>1</sup>, Eugénie Laigre, Anne Cucchiarini, Patricia Duchambon<sup>1</sup>, Marie-Paule teulade Fichou<sup>1</sup> and Daniela Verga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMR9187 - U1196 - Chimie et Modélisation pour la Biologie du Cancer (CMBC)  
Institut Curie - CDR, 91401 Orsay  
[corinne.guetta@curie.fr](mailto:corinne.guetta@curie.fr)

Les G-quadruplexes (G4s) sont des structures non-canoniques qui peuvent être adoptées par des brins d'ADN ou d'ARN possédant au moins quatre répétitions de deux guanines. 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 (Figure 1A).[1] Les nombreuses études démontrant leur implication dans la régulation de processus biologiques déterminants comme, la réplication, transcription ou la traduction pour l'ARN, soulignent les enjeux qu'elles représentent.

Un certain nombre de petites molécules sont capables de les stabiliser avec de bonnes affinités et sélectivités, et représentent donc aujourd'hui une nouvelle famille de médicaments anticancéreux potentiels ; c'est notamment le cas du PDC.[2]

Pour comprendre les implications biologiques de ces structures, un certain nombre de dérivés du PDC ont été élaborés au laboratoire. Ces dérivés ont permis de développer une nouvelle stratégie de visualisation des G4s en milieu cellulaire qui permet de suivre la distribution des composés par microscopie de fluorescence. Elle repose à la fois sur l'interaction sélective du PDC avec les G4s et sur la reconnaissance de l'haptène 5BrdU par des anticorps spécifiques (Figure 1B). L'amplification du signal de fluorescence par l'utilisation d'anticorps secondaires (immunofluorescence) permettra ensuite de réaliser de l'imagerie cellulaire et de connaître avec précision la répartition des ligands au sein de la cellule. [3]

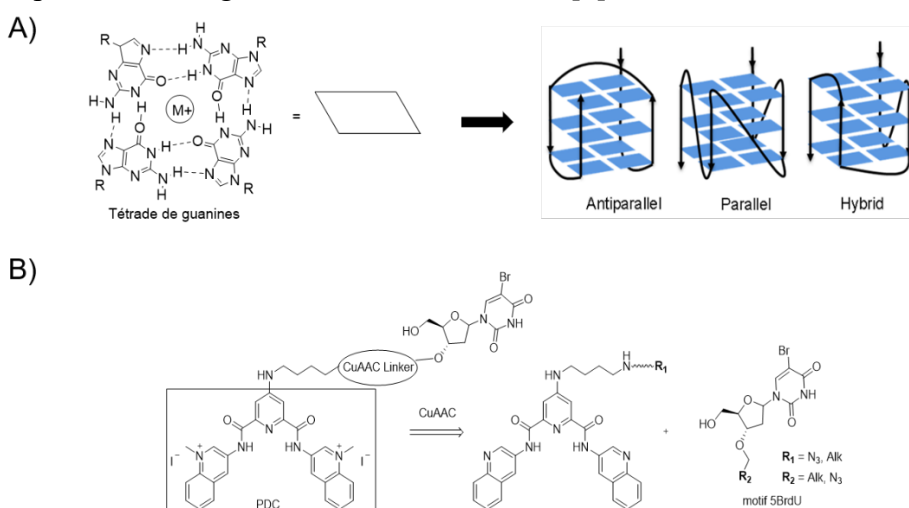


Figure 1. A) Représentation schématique de structures G-quadruplexes ;

B) Exemple de composé synthétisé pour développer la méthode d'immunofluorescence.

[1] Huppert, J. L., *The FEBS Journal* **2010**, 277, 3452-3458

[2] A. De Cian, E. De Lemos, J.-L. Mergny, M.-P. Teulade Fichou\*, and D. Monchaud, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 1856-1857

[3] T. Masson, C. Landras Guetta, E. Laigre, A. Cucchiarini, P. Duchambon, M.-P. teulade Fichou and D. Verga. *Nucleic Acids Res.*, **2021**, <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1166>

## Role of a glycosaminoglycan-binding motif in the internalization of Engrailed-2 homeoprotein

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> Sorbonne Université, École normale supérieure, PSL University, CNRS, Laboratoire des Biomolécules, LBM, 75005 Paris

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

<sup>3</sup> Centre de Recherches de l'Institut Curie, U932-Immunité et Cancer, 75005 Paris

[yadira.hervis\\_valdes@sorbonne-universite.fr](mailto:yadira.hervis_valdes@sorbonne-universite.fr)

Engrailed-2 (En-2) is a transcription factor important for vertebrates brain development, with paracrine activity and intracellular functions that involve secretion followed by direct access to the cytosol and nucleus of recipient cells [1]. As other homeoproteins (HPs), secretion and internalization sequences of En-2 are contained in a 60-residue homeodomain (HD) structured in three  $\alpha$ -helices (Fig. 1A) [2]. The internalization mechanism of HPs into cells is not completely understood but the entry requires the presence of anionic glycosaminoglycans (GAGs) on the cell surface [3]. An amino acid sequence upstream the HD of Otx2 homeoprotein has been proposed to interact specifically with certain GAGs (Fig. 1B) [4]. Since Otx2 and En-2 accumulate in different cells and the sequence preceding the HD is not similar between these proteins, a different GAG selectivity or sugar code has been suggested [5]. In order to get insights into the role of a GAG-binding motif in the internalization of En-2, we quantified the internalization efficiency of different En-2 constructions (Fig. 1C) by mass spectrometry, in cell lines differing in the cell-surface GAGs composition. We also studied the specific interaction with sulfated GAGs by NMR and calorimetry (ITC). Our results show that a high-affinity GAG-binding sequence upstream of the HD controls the internalization of En-2 through dynamic interactions with cell-surface heparan sulfates, in an independent manner. The data demonstrate the critical role of GAGs as cell-surface anchors for En-2, finely tuning its capacity to internalize into cells.

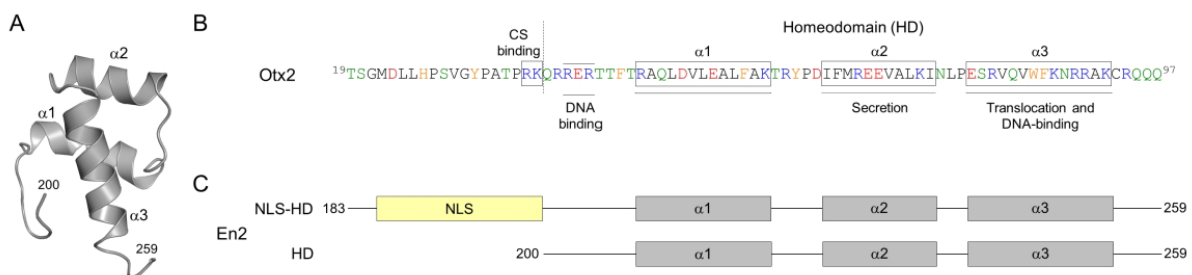


Fig. 1. (A) Structure of En-2 (region 200-259, PDB code 3ZOB), (B) Recognition sequences of Otx2, (C) En-2 constructions.

### References

- [1] Prochiantz A et Joliot A., Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4, 814-819.
- [2] Carlier L et al., Biophys J, 2013, 105, 667-78.
- [3] Sagan S et al., Cur Pharm Design, 2013, 19, 2851-2862.
- [4] Beurdeley M et al., J Neurosci, 2012, 32, 9429-9437.
- [5] Prochiantz A et Di Nardo A., Neuron, 2015, 85, 911-925

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

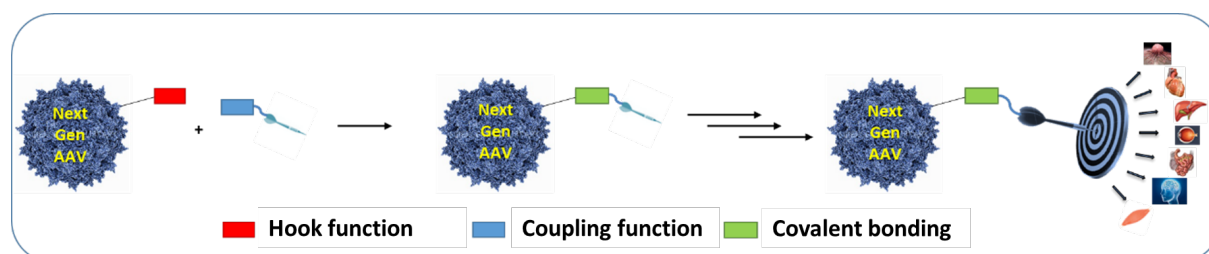
**Lalys PA<sup>1,2</sup>, Bouzelha M<sup>2</sup>, Alvarez-dorta D<sup>1</sup>, Penaud-Budloo M<sup>2</sup>, Mével M<sup>1,2</sup>, Deniaud D<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Nantes Université, CNRS, CEISAM, UMR 6230, 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 two drugs, 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 functionalization of the capsid with a ligands. 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 *at al. Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 1122–1131

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

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

## Synthèse de shikimate marqué

Simon, P.<sup>1</sup>; Burban, N.<sup>1</sup> et Lombard, M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie des Processus Biologiques  
Collège de France, 11 place Marcelin Berthelot, Paris Cedex 05  
[murielle.lombard@college-de-france.fr](mailto:murielle.lombard@college-de-france.fr), [philipp.simon@college-de-france.fr](mailto:philipp.simon@college-de-france.fr)

L'ubiquinone est une petite molécule lipidique de type quinone et elle est impliquée dans des transferts d'électrons dans la chaîne respiratoire aérobie de tous les êtres vivants. Sa biosynthèse implique de nombreuses protéines, environ une douzaine chez *E.coli*, la bactérie modèle que nous étudions au laboratoire<sup>1,2</sup>. Très récemment, nous avons découvert que cette biosynthèse a lieu également en l'absence d'oxygène et que cette biosynthèse anaérobie implique des protéines à centres Fe-S dont le rôle est encore mal connu à ce jour. Les substrats naturels de ces enzymes ne sont pas commerciaux, et nous souhaitons développer des tests enzymatiques *in vitro* sur des analogues de substrats à plus courte chaîne terpénique (Farnésyl = 3 unités au lieu de 8). De plus le donneur d'atome d'oxygène en anaérobie ne serait pas l'eau, mais une molécule dérivée du shikimate. Nous avons donc synthétisé au laboratoire du shikimate marqué à l'<sup>18</sup>O, afin de réaliser des test *in vivo* pour vérifier notre hypothèse.

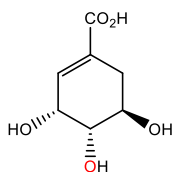
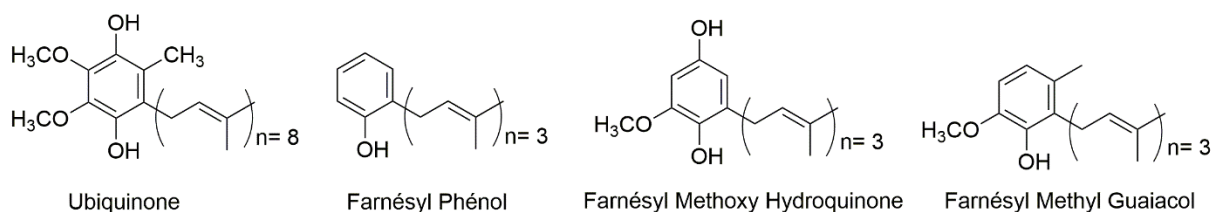


Schéma des molécules synthétisées : analogues de substrats de type farnésyl et shikimate marqué

- 1- Biosynthesis and physiology of coenzyme Q in bacteria. Aussel, L, Pierrel, F, Loiseau, L, **LOMBARD, M**, Fontecave, M, Barras, F. *Biochim Biophys Acta*. 2014, 1837(7):1004-11. doi: 10.1016/j.bbabi.2014.01.015.
- 2- Ubiquinone Biosynthesis over the Entire O<sub>2</sub> Range: Characterization of a Conserved O<sub>2</sub>-Independent Pathway. Pelosi, L, Vo, CDT, D, Fyfe, C, Fontecave, M, Barras, F\*, **LOMBARD, M\***, Pierrel, F\*  
*mBio*. 2019, 10(4) : e01319-19, doi: 10.1128/mBio.01319-19.

## Development of a screening platform to identify novel and selective ACSL4 inhibitors

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

<sup>1</sup> Louvain Drug Research Institute (LDRI), Medicinal Chemistry Research Group (CMFA),  
Université catholique de Louvain (UCLouvain)

<sup>2</sup> Lille Neuroscience & Cognition (LiNCog), Brain Biology & Chemistry (BBC), Université  
de Lille (ULille)

romain.marteau@uclouvain.be

Acyl-CoA synthetase long chain family enzymes (ACSLs) play a key role in the metabolism of fatty acids by activating them through esterification with a coenzyme A. The metabolic fate of activated fatty acids is multiple and includes membrane modeling,  $\beta$ -oxidation and synthesis of signaling molecules. In mammals, there are five ACSLs isoforms (members 1, 3, 4, 5 and 6) that differ in fatty acid substrate preference.<sup>1</sup>

Among them, ACSL4 preferentially activates long chain polyunsaturated fatty acids (PUFA) such as arachidonic and adrenic acids.<sup>2</sup> Because of this specificity for PUFA, ACSL4 is involved in numerous pathological conditions, such as in colon, breast, liver, and prostate cancer.<sup>3,4,5,6</sup> In addition, ACSL4 is an important contributor to ferroptosis, a newly coined regulated cell death pattern that is involved in neurodegenerative diseases and ischemia-reperfusion injuries.<sup>7,8</sup> Despite the **attractiveness of ACSL4 in many therapeutic fields**, the enzyme is poorly characterized and no selective inhibitor is described.

In this context, we set out to develop an **ACSL4 screening platform amenable to unbiased screening** in order to identify novel and selective ACSL4 inhibitors. We first developed and optimized the production of the recombinant human ACSL4 as well as the production of ACSL3 to measure the selectivity profile of the inhibitor. We adapted a reported EnzChek assay to measure ACSL activity and determine the kinetic parameters of the enzyme. Then, we developed several adapted biophysical methods (thermal shift assay TSA, microscale thermophoresis MST and NMR). Finally, we tested the reference ACSL4 inhibitor (Rosiglitazone) in our assays and we validated them for future application as a screening platform.

1. Van Horn CG, et al. *Biochemistry*. **2005**;44(5):1635-1642.
2. Kang MJ, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1997**;94(7):2880-2884.
3. Cao Y, et al. *Cancer Res*. **2001**;61(23):8429-8434.
4. Sung YK, et al. *Cancer Sci*. **2003**;94(5):421-424.
5. Wu X, et al. *Oncotarget*. **2015**;6(42):44849-44863.
6. Wu X, et al. *PLoS One*. **2013**;8(10).
7. Doll S, et al. *Nat Chem Biol*. **2017**;13(1):91-98.
8. Li J, et al. *Cell Death Dis*. **2020**;11(88).

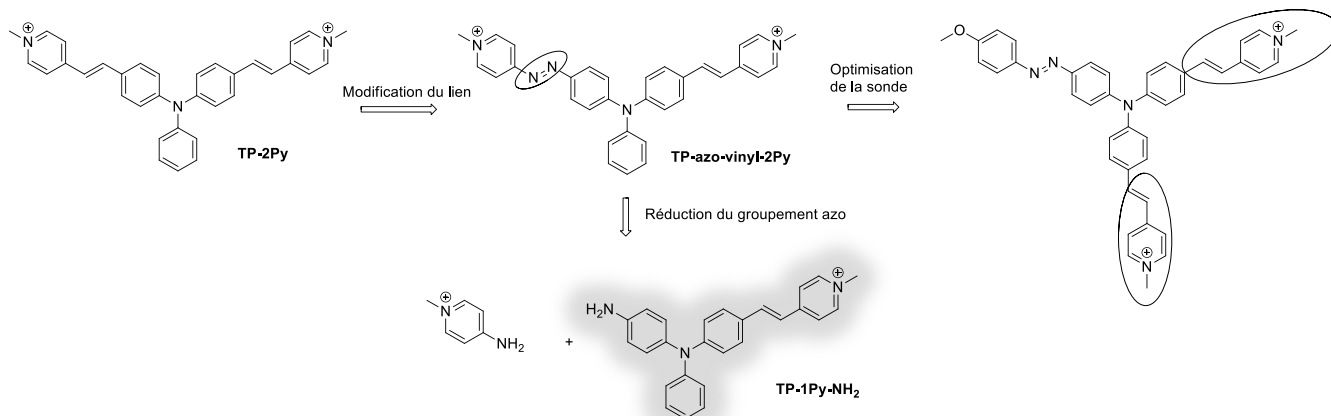
## Azovinyltriphénylamine, marqueurs fluorogéniques biphotoniques

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 décrivons 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. Cahlot, 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.



## Microparticules glycolipidiques fluorescentes comme outil d'étude de la phagocytose

Michelis, S.<sup>1</sup>; Dumat, B.<sup>1</sup>; Niedergang, F.<sup>3</sup>; Fattaccioli, J.<sup>2</sup>; Mallet, J-M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire des Biomolécules, UMR7203, CNRS/ENS/SU, Ecole Normale Supérieure, Département de chimie, 24 rue Lhomond 75005 Paris

<sup>2</sup>Institut Pierre-Gilles de Gennes pour la microfluidique, 6 rue Jean Calvin, 75005 paris

<sup>3</sup>Université de Paris, Institut Cochin, INSERM, U1016, CNRS, UMR 8104, Paris, France

sophie.michelis@ens.psl.eu

La phagocytose, phénomène fondamental de l'immunité innée, est un mécanisme d'internalisation d'objets de plus de 0,5 micron. [1] Les macrophages, détectent, absorbent puis éliminent les pathogènes. Ils reconnaissent principalement les antigènes de l'agent pathogène grâce aux immunoglobulines mais aussi des motifs moléculaires associés aux pathogènes (lipides, carbohydrates ...). Les récepteurs des carbohydrates tels que ceux du mannose sont des lectines de type C qui se lient aux glycoconjugués présents à la surface des bactéries. [2] Leur rôle dans la phagocytose et surtout leur capacité à la déclencher ou à coopérer avec d'autres récepteurs n'est pas déterminé. Nous avons développé des microparticules lipidiques fonctionnelles pour étudier le rôle des lectines dans la phagocytose par microscopie de fluorescence. [3,4] Ces gouttelettes d'émulsion huile dans l'eau micrométriques sont fonctionnalisées avec des glycolipides fluorescents amphiphiles exposant ainsi à leur surface des sucres pouvant être reconnus par les récepteurs des macrophages. Nous présenterons ici la synthèse et la caractérisation d'une série de glycolipides fluorescents permettant de détecter par FRET la liaison et l'agglutination des récepteurs des lectines mais aussi d'étudier l'environnement cellulaire lors de l'internalisation.

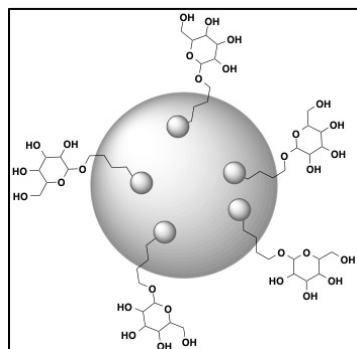


Figure 1 : fonctionnalisation des gouttes

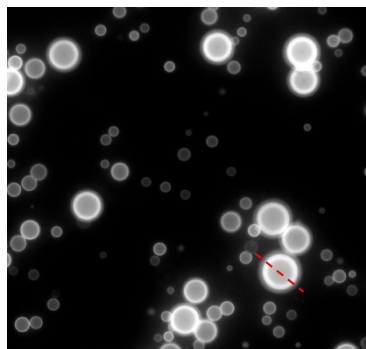


Figure 2 : Microscopie épi-fluorescence x40 des gouttes fonctionnalisées  $\lambda_{ex} = 488$  nm (bodipy fluorescence)

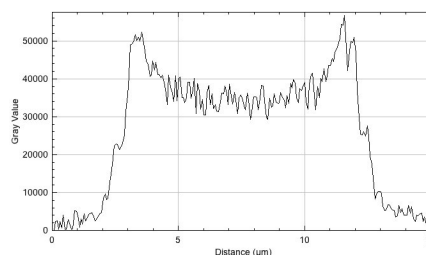


Figure 3 : Profil de l'intensité de fluorescence le long du trait en pointillé (figure 2)

[1] Annu Rev Pathol, 2012, 7, 61-98

[2] Current Opinion in Immunology, 2005, 17, 18-24

[3] ACS Appl. Bio Mater., 2019, 2, 5118-5126

[4] Langmuir 2018, 34, 50, 15319–15326

## De Novo design and synthesis of artificial helical barrels : toward enzyme mimics

Pasco, M.<sup>1</sup>; Yoo, S.Y.<sup>1</sup> ; Mauran, L.<sup>2</sup> ; Collie, G. W.<sup>1</sup> et Guichard, G.<sup>1</sup>

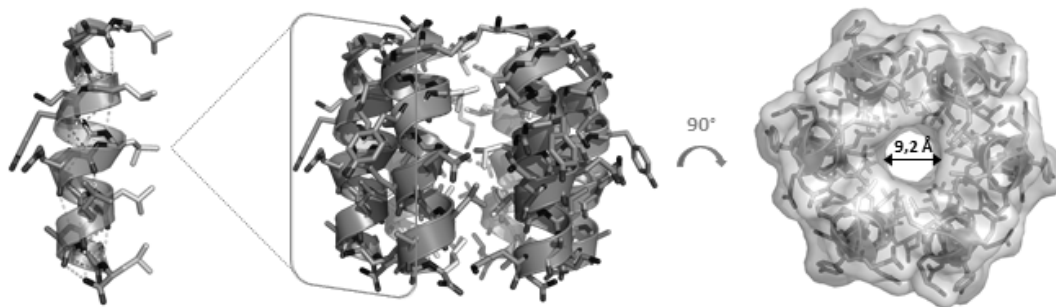
<sup>1</sup> University of Bordeaux, CNRS, CBMN UMR 5248, IECB, Pessac, France

<sup>2</sup> Ureka Pharma SAS, Pessac, France

[m.pasco@iecb.u-bordeaux.fr](mailto:m.pasco@iecb.u-bordeaux.fr)

The design of bioinspired self-assembled architectures in aqueous media is a challenging area to create innovative and functional nano-systems. Synthetic sequence-specific folded oligomers (also called *foldamers*) possess interesting features to build self-assembled protein-like frameworks, with topologies similar to and beyond those of natural polypeptides.<sup>1-3</sup> The ability of some foldamer backbones to form predictable and well-defined helical structures, with folding properties being independent from the nature of the residue side chains (*i.e.* primary sequence), facilitates the control and the functionalization of higher order supramolecular structures.<sup>4-5</sup>

In the last decade, our group has pioneered the development and the structural characterization of a new class of peptidomimetic foldamers, the aliphatic N,N'-linked oligoureas.<sup>6</sup> The remarkable compatibility of oligourea 2.5-helices with peptide  $\alpha$ -helices (in terms of screw sense, pitch, and polarity) encouraged us to interface the two backbones to exploit the key beneficial features of both species.<sup>7</sup> Here we will describe the design and synthesis of oligourea-peptide block co-foldamers aimed to self-assemble into artificial barrels (see **Figure 1**). Structural characterizations of these objects in solution (CD, NMR), gas (MS) or solid phase (XRD) will also be presented, as well as our ongoing efforts to functionalize the central cavity of these supramolecular assemblies toward the engineering of enzyme mimics.



**Figure 4: Crystal structure of an hexameric bundle formed by the self-assembly of designed amphipathic oligourea-peptide helices.**

[1] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173–180.

[2] G. Guichard, I. Huc, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5933–594.

[3] W. S. Horne, T. N. Grossmann, *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 331–337.

[4] A.M. Bruckner, P. Chakraborty, S.H. Gellman, U. Diederichsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4395–4399.

[5] J.X. Qiu, E. J. Petersson, E. E. Matthews, A. Schepartz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11338–11339.

[6] L. Fischer, G. Guichard, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3101–3117.

[7] J. Fremaux, L. Mauran, K. Pulka-Ziach, B. Kauffmann, B. Odaert, G. Guichard, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 9816–9820.

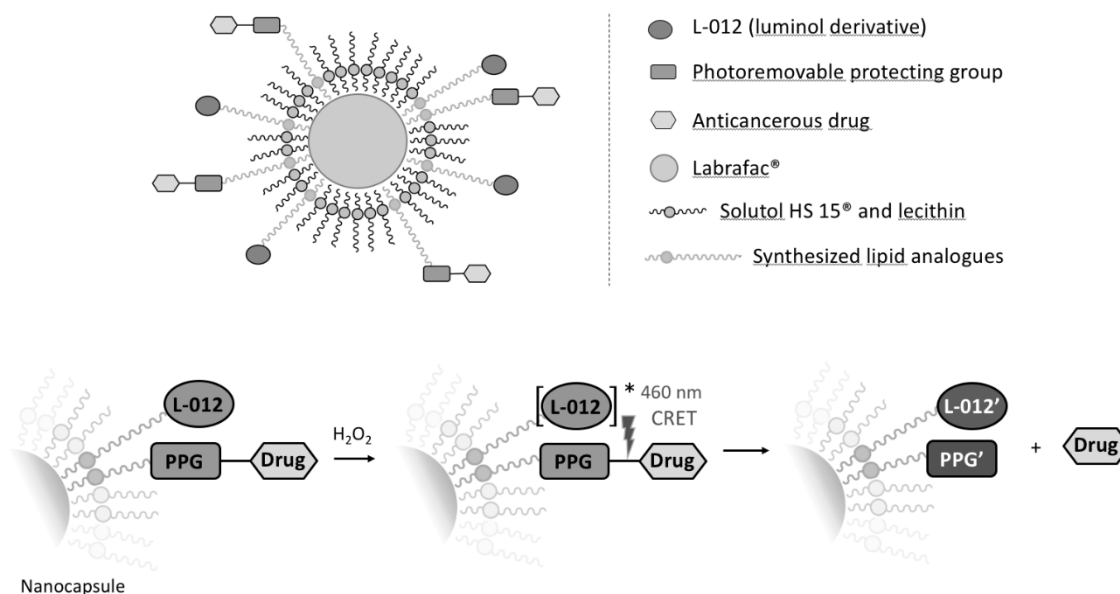
## Synthesis of lipid analogues carrying blue light sensitive photoremovable group and luminol derivative: toward application of anti-cancerous drug release on nanoparticle using CRET assisted photolysis.

Pascouau M.<sup>1</sup>; Chaud J.<sup>1</sup>, Brion A.<sup>2</sup>, Kichler A.<sup>2</sup>, Heurtault B.<sup>2</sup>, Frisch B.<sup>2</sup>, et A. Specht<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UMR 7199 – CAMB – équipe CNM, Université de Strasbourg, <sup>2</sup> UMR 7199 – CAMB – équipe 3Bio, Université de Strasbourg

m.pascouau@unistra.fr

Smart Drug Delivery Systems using internal sources of light are highly sought after. In this context, luminol and its derivatives appear as promising candidates: they emit light within 420 – 460 nm in oxidative environment, especially in presence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>[1]</sup>. This one happens to be overproduced in inflammatory tissues, such as cancer tissues<sup>[2]</sup>. This report describes the advances on the synthesis of lipid analogs carrying respectively a blue light sensitive coumarin photoremovable protecting group (PPG) and a luminol derivative (L-012), that can further lead to nanoparticles exploiting L-012 chemiluminescence to selectively release an anticancer drug in cancer tissues through Chemiluminescence Resonance Energy Transfer (CRET) assisted photolysis.



**Figure 1.** Schematic representation of the nanocapsule<sup>[3]</sup> bearing L-012 and the PPG-drug system. Inside cancer cells, L-012 is oxidized in presence of overproduced hydrogen peroxide, resulting in emission of light at  $\lambda_{\text{max}} = 460$  nm. This energy is transferred on a nearby coumarin PPG-Drug system through CRET to finally release the drug. L-012' and PPG' represent respectively the L-012 and the PPG sub-products after the photolysis.

[1]: a) Khan, P. *et al.*, *Appl Biochem Biotechnol.* **2014**;173(2):333-355. b) Worsfold, P.; Townhend, A.; Poole C. *Encyclopedia of Analytical Science*. 3rd ed. *Elsevier*; **2019**. Page 515.

[2]: Lee, ES. *et al.*, *Chem Commun.* **2016**;52(22):4132-4135.

[3] : Heurtault, B. *et al.*, *Eur J Pharm Sci.* **2003**;18(1):55-61

## Towards the development of selective ACSL4 inhibitors for ferroptosis-related diseases

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

- <sup>1</sup> Louvain Drug Research Institute (LDRI), Medicinal Chemistry Research Group (CMFA), Université catholique de Louvain (UCLouvain)
- <sup>2</sup> Lille Neuroscience & Cognition (LilNCog), Brain Biology & Chemistry (BBC), Université de Lille (ULille)

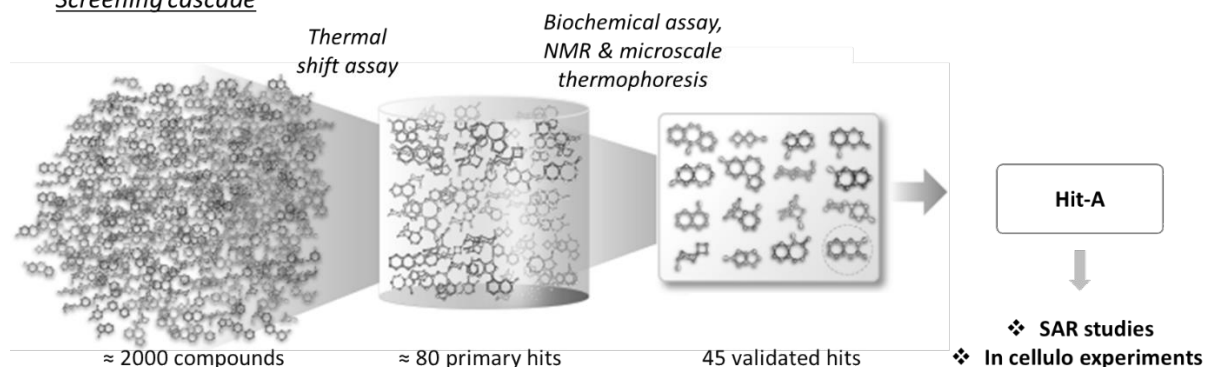
[karine.porte@uclouvain.be](mailto:karine.porte@uclouvain.be)

Ferroptosis is a novel regulated cell death (RCD) pattern, discovered in 2012.<sup>[1]</sup> Over the past decade, a growing hypothesis gives an important contribution to the ferroptotic mechanism in multiple pathological contexts.<sup>[2]</sup> Therefore, blocking this process could be an innovative approach in the potential treatment of ferroptosis-related diseases. Typically, ferroptotic cell death can be reduced by iron chelators (e.g. deferiprone) and radical-trapping antioxidants (RTAs) such as liproxstatin-1.<sup>[3]</sup>

More recently, a genome-wide screening identified ACSL4 as a key player in the ferroptotic process.<sup>[4]</sup> Knock-out (KO) or pharmacological inhibition of ACSL4 with thiazolidinediones (TZDs) such as rosiglitazone were shown to confer protection against ferroptosis. These data validate ACSL4 as an appealing target for ferroptosis inhibition. Up to now, only TZDs were described as selective micromolar inhibitors of rat ACSL4 (vs. other isoforms), hampering their use as chemical tools. Therefore, our research program aims at developing novel potent and selective ACSL4 inhibitors as anti-ferroptotic agents for the treatment of ferroptosis-related diseases.

In this context, a library of ca. 2,000 small molecules (FDA-approved drugs, in-house compounds, fragments) was screened by thermal shift assay and the primary hits were validated using orthogonal assays (biochemical assay, microscale thermophoresis, NMR). Among the validated hits, one family (Hit-A) was selected as starting point because of its promising ACSL4 inhibition and its good potential of optimization. Structure-activity relationship studies are ongoing, with already around 20 synthesized analogs and a 10-fold improvement of the IC<sub>50</sub>. The anti-ferroptotic potential of these promising inhibitors is also evaluated through *in cellulo* experiments.

### Screening cascade



[1] S. J. Dixon *et al. Cell.* **2012**, *149*, 1060.

[2] J. Li *et al. Cell Death Dis.* **2020**, *11*, 88.

C. Han *et al. Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 239. [4] S. Doll *et al. Nat. Chem. Biol.* **2017**, *13*, 91.

## Design and synthesis of new fluorogenic probe based on borinic acid trigger for detection of hydrogen peroxide

Pucher, M.<sup>1</sup>; Guianvarc'h, D.<sup>1</sup>; Vauzeilles, B.<sup>2</sup> et Urban, D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Synthèse de Molécules et Macromolécules pour le Vivant et l'Environnement, ICMMO, UMR 8182, Université Paris-Saclay

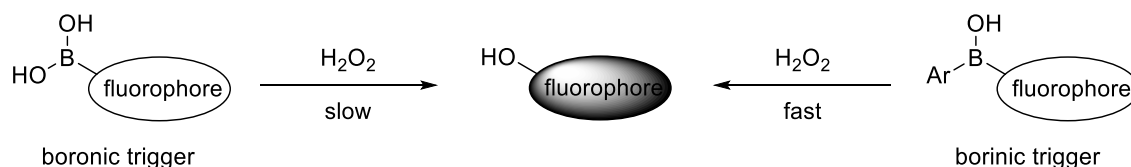
<sup>2</sup> Département de Chemical Biology, Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS

mathilde.pucher@universite-paris-saclay.fr

Reactive Oxygen Species (ROS) are involved in many physiological processes. Hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), which is the most stable and the most generated ROS, plays a major role as signaling molecule in several biological mechanisms.<sup>[1]</sup> However, its overproduction or accumulation (oxidative stress conditions) can be responsible for cellular lesions associated with aging, cancers or neurodegenerative diseases such as Alzheimer's or Parkinson's.<sup>[2]</sup> Thus, its detection could help for a better understanding of its role in these processes.

Many fluorescent molecular probes, based on various triggers, have been developed to allow the detection of  $H_2O_2$ .<sup>[3]</sup> According to literature, one of the most efficient triggers is the boronate trigger, but it suffers from a slow reactivity with  $H_2O_2$ , rendering it not fully satisfactory for biological applications.

To solve this issue, the laboratory has designed a new  $H_2O_2$ -selective fluorescent probe, possessing a borinic acid as trigger.



Herein, we present the synthesis of this new fluorescent probe. We also performed kinetic studies to compare its reactivity with the reactivity of the boronic trigger.

[1] E. A. Veal, A. M. Day, B. A. Morgan, *Mol. Cell* **2007**, *26*, 1-14.

[2] a) T. Finkel, M. Serrano, M. A. Blasco, *Nature* **2007**, *448*, 767-774; b) J. K. Andersen, *Nat. Rev. Neurosci.* **2001**, *10*, S18-S25.

[3] a) D.-J. Zheng, Y.-S. Yang, H.-L. Zhu, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2019**, *118*, 625-651; b) A. R. Lippert, G. C. Van de Bittner, C. J. Chang, *ACC. Chem. Res.* **2011**, *44*, 793-804; c) Y. Liu, C. Jiao, W. Lu, P. Zhang, Y. Wang, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 18027-18041.

## Metalloenzyme-mediated inhibitor synthesis with unsuspected optical and photoisomerizable properties

Chloé Puteaux<sup>1</sup>; Alexis Lossouarn<sup>1</sup>; Laetitia Bailly<sup>1</sup>; Laurent Joubert<sup>1</sup>; Vincent Tognetti<sup>1</sup>; Pierre-Yves Renard<sup>1</sup> and Cyrille Sabot<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup> Normandie Univ, CNRS, UNIROUEN, INSA Rouen, COBRA (UMR 6014), Rouen 76000, France  
E-mail: [chloe.puteaux@univ-rouen.fr](mailto:chloe.puteaux@univ-rouen.fr)

Finding relevant biological targets has always been an important challenge in drug discovery. New strategies are constantly set up, like combinatorial chemistry or high-throughput screening. Unfortunately, they do not always respond to the actual demand due to their high cost and their technical complexity. To ease this process, Fragment-Based Drug Discovery (FBDD) was created. These techniques are advantaging since they identify high-affinity ligands from small-size and low-affinity fragments which can bind biological target's adjacent binding sites. In this continuity, Kinetic Target Guided Synthesis (KTGS) was introduced. This technique brings the biological target to the forefront of the FBDD process since it can irreversibly assemble its own ligand from two complementary reactive fragments through a covalent bond formation. Their spatial proximity within the enzyme pocket dramatically accelerates the ligation reaction between fragments through entropic and enthalpic contributions.

However, the lack of biocompatible reactions capable of bonding two fragments under physiological conditions led our team to publish a retrospective analysis of existing chemical tools<sup>1</sup>. From this study, it came out that bioconjugation or bioorthogonal reactions can be candidates for KTGS provided that their kinetics are slowed down ( $10^{-3}$ – $10^{-5}$  M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>) by chemical modulations. Based on these considerations, a new biocompatible reaction was reported using carbonic anhydrase as the biological target. In addition to its inhibitory aspect, this ligand exhibited unexpected optical and photoisomerizable properties, which were further improved based on computational studies results.

1. Lossouarn A. et al. *Bioconjugate Chem.* **2021**, *32*, 1, 63–72.

## 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. Ecole polytechnique de Bruxelles, Université libre de Bruxelles, Belgium*

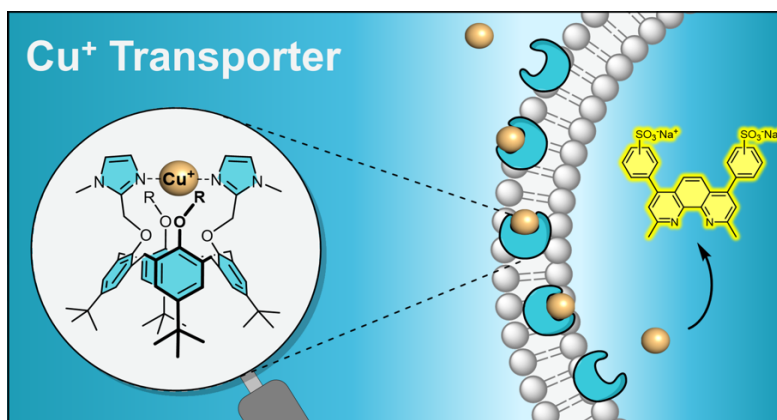
<sup>b</sup> *Laboratoire de Chimie et Biochimie pharmacologiques et toxicologiques, Faculté des Sciences Fondamentales et Biomédicales, Université Paris Descartes, France*

<sup>c</sup> *Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences, 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.

### References

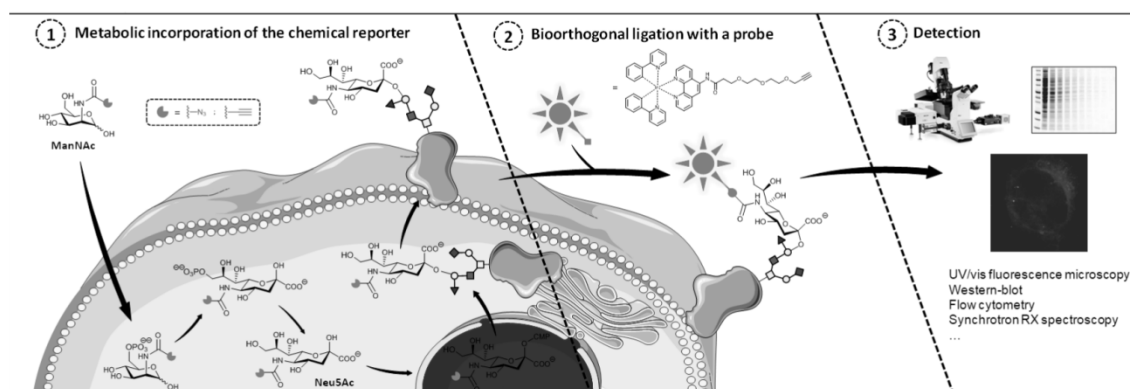
- <sup>1</sup> H. Kodama, C. Fujisawa, W. Bhadrprasit, *Curr. Drug. Metab.* **2012**, *14*, 237-250.
- <sup>2</sup> I. Alfonso, R. Quesada, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3009-3019.
- <sup>3</sup> L. Clainche, M. Giorgi, O. Reinaud, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *9*, 1931-1933.
- <sup>4</sup> A. Maurin, 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 et l'utilisation de sondes organométalliques innovantes

V. Rigolot<sup>1</sup>, C. Lion<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 issue de la *chimie click*. 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]. Nous l'appliquons ici à l'imagerie des voies métaboliques du Neu5Ac dans des cellules mammifères ; pour cela différents rapporteurs alcynes et azotures sont synthétisés puis utilisés dans des expériences de marquage sur cellules en cultures par microscopie de fluorescence UV/visible, de manière à déceler des différences clés dans leur incorporation selon le type cellulaire et la nature du rapporteur chimique. Nous avons également développé des sondes fluorescentes organométalliques portant un atome d'Iridium, lesquelles peuvent être détectées comme les fluorophores UV/visible classiques, mais aussi au moyen de méthodes d'analyses élémentaire tirant profit des caractéristiques propres à l'atome d'Iridium, notamment la spectroscopie EDX synchrotron ou l'ICP-MS.

[1] Rigolot V, Biot C, Lion C. To view your biomolecule, click inside the cell. *Angewandte Chemie International Edition*, 2021; 60:23084-23105.

[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, 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.

[4] Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. Chemistry in Living Systems. *Nature Chemical Biology* 2005, 1, 13-21

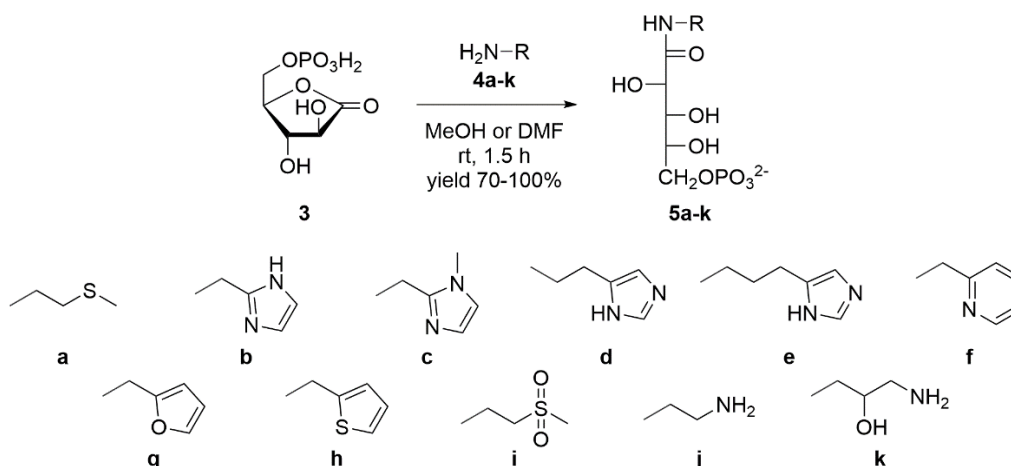


## N-Substituted 5-phosphate-D-arabinonamide derivatives as strong inhibitors of the human cancer biomarker ‘autocrine motility factor-phosphoglucose isomerase’

Ahmad, L.<sup>1</sup>; Plancqueel, S.<sup>2</sup>; Lazar, N.<sup>2</sup>; Korri-Youssoufi, H.<sup>1</sup>; Li de la Sierra-Gallay, I.<sup>2</sup>; van Tilbeurgh, H.<sup>2</sup> et Salmon, L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d’Orsay (ICMMO), CNRS UMR8182, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay Cedex. <sup>2</sup> Institut de Biologie Intégrative de la Cellule (I2BC), CNRS UMR9198, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay Cedex  
[laurent.salmon@universite-paris-saclay.fr](mailto:laurent.salmon@universite-paris-saclay.fr)

Phosphoglucose isomerase (PGI) is a cytosolic enzyme that catalyzes the reversible interconversion of D-glucose 6-phosphate and D-fructose 6-phosphate in glycolysis. Outside the cell, PGI is also known as ‘autocrine motility factor’ (AMF), a cytokine secreted by a large variety of tumor cells that stimulates motility of cancer cells in vitro and metastases development in vivo. Human PGI and AMF are strictly identical proteins both in terms of sequence and 3D structure, and AMF activity is known to involve, at least in part, the enzymatic active site. Hence, with the purpose of finding new strong AMF-PGI inhibitors that could be potentially used as anticancer agents and/or as bioreceptors for carbohydrate-based electrochemical biosensors, we report in this study the synthesis and kinetic evaluation of several new human PGI inhibitors derived from the synthon 5-phospho-D-arabinono-1,4-lactone (**3**, Fig. 1). Several of these N-substituted 5-phosphate-D-arabinonamide derivatives appears as new strong PGI inhibitors. For one of them, namely N-(5-phosphate-D-arabinoyl)-2-aminoethanamine (5PAED, **5j**, Fig. 1), we report its crystal structure in complex with human PGI at 2.38 Å. Furthermore, a biosensor was constructed by covalent attachment of 5PAED in terminal position to a transducer which is formed with polypyrrole bearing the redox dendrimer PAMAM G2. Protein interactions were quantified by amperometric measurement in a range of 1 pM to 1 μM in HEPES buffer. The biosensor demonstrated a detection limit of 43 fM and high selectivity for AMF-PGI when compared with non-specific D-glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) protein. Detection of AMF-PGI in spiked human plasma was performed to demonstrate the efficiency of such system in real sample [1,2].



**Scheme 1.** Synthesis of N-substituted 5-phosphate-D-arabinonamide derivatives **5a-k** through nucleophilic addition of the respective primary amines **4a-k** on the synthon 5-phospho-D-arabinono-1,4-lactone **3**.

- [1] L. Ahmad, L. Salmon, H. Korri-Youssoufi, *Sens. Actuators B Chem.* **2019**, 299, 126933.  
[2] L. Ahmad, S. Plancqueel, N. Lazar, H. Korri-Youssoufi, I. Li de la Sierra-Gallay, H. van Tilbeurgh, L. Salmon, *Bioorg. Chem.* **2020**, 102, 104048.

## Les i-motifs, une nouvelle cible biologique d'intérêt

Hugo Santucci, Alexandre Devaux, Jérôme Dejeu et Éric Defrancq

Département de Chimie Moléculaire, Université Grenoble Alpes  
CS 40700

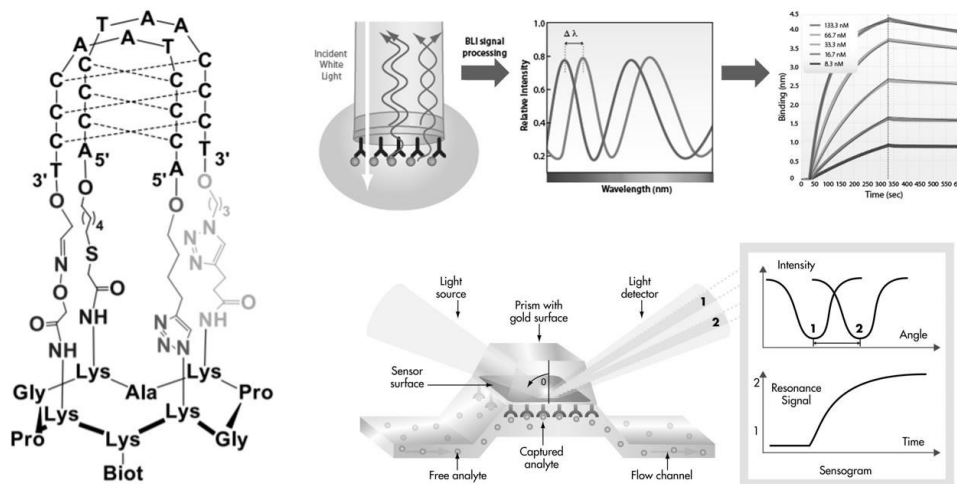
38058 GRENOBLE CEDEX 9

hugo.santucci@univ-grenoble-alpes.fr

Les i-motifs, ou motifs intercalés, sont des structures d'ADN non usuelles à quatre brins formées via un empilement de paires de bases C–C hémi-protonées. Ces motifs peuvent se former notamment au niveau des promoteurs d'oncogène et des télomères. Ces structures, bien qu'ayant déjà été caractérisées *in vitro*, ne le sont que très peu *in vivo*. Récemment, le marquage par un anticorps spécifique (iMab)<sup>1</sup> et la RMN *in cellulo* ont démontré que ces structures particulières d'ADN peuvent se former et sont stables dans les noyaux des cellules humaines. Par leur localisation, les i-motifs pourraient constituer des cibles particulièrement intéressantes pour moduler divers processus biologiques. Il devient donc essentiel d'identifier divers ligands et protéines associés à ces macromolécules. Toutefois, une caractéristique du i-motif est la forte dépendance au pH de la formation du i-motif, un pH acide étant nécessaire pour protoner la cytosine du i-motif, ce qui peut entraîner des difficultés à étudier de manière fine les interactions avec des ligands (petites molécules ou protéines).

Dans ce contexte, nous avons développé au laboratoire l'utilisation de gabarit cyclodécapeptidiques de type RAFT (*Regioselectively Adressable Fonctionnal Template*)<sup>2</sup> pour contraindre la topologie d'ADN G-quadruplex ou i-motif. Ce système permet l'obtention d'un substrat pH-indépendant pouvant être fixé sur diverses surfaces via des interactions biotine-streptavidine.

Ces structures seront utilisées pour permettre l'identification de protéines interagissant avec les i-motifs (*pull-down*) ainsi que pour le criblage moyen-débit de chimiothèques de ligands par Bio-Layer Interferometry (BLI) ou Résonance à Plasmons de Surface (SPR).



Structure i-motif contrainte et techniques analytiques pour screening de ligands (BLI et SPR)

[1] M. Zeraati, D. B. Langley, P. Schofield, A. L. Moye, R. Rouet, W. E. Hughes, T. M. Bryan, M. E. Dinger and D. Christ, *Nat. Chem.*, **2018**, 10 (6), 631-637.

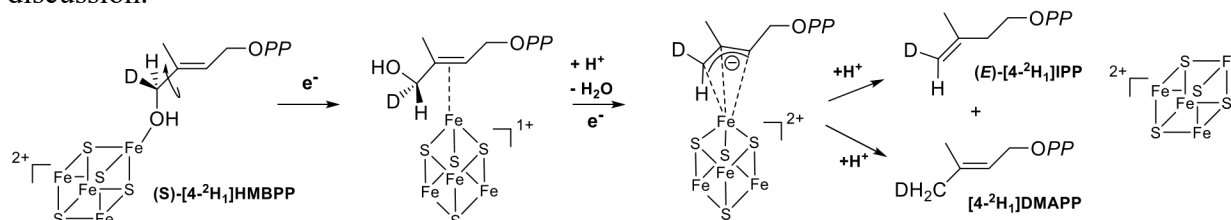
## Evidence for a rotation in the reaction catalyzed by LytB, a target for the development of new antibacterial agents

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. Nguamegne Tambou, M. Rohmer, S. Krasutsky, C.D. Poulter, V. Schünemann, M. Seemann. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11976.

## Greener Pharmaceuticals: Short Organocatalyzed Synthesis of BD2 Selective Bromodomain Inhibitors

Wong, Y.-S.<sup>1</sup>; Lespinasse, M.-A.<sup>1</sup>; Wei, K.<sup>2,3</sup>; Perrin, J.<sup>1</sup>; Winkler, M.<sup>1</sup>; Macek Jilkova, Z.<sup>2</sup>; Philouze, C.<sup>4</sup>; Marche, P. N.<sup>2</sup>; Petosa, C.<sup>3</sup>; Govin, J.<sup>2</sup>; Emadali, A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univ. Grenoble Alpes, CNRS, DPM UMR 5063, COMET, 38000 Grenoble, France

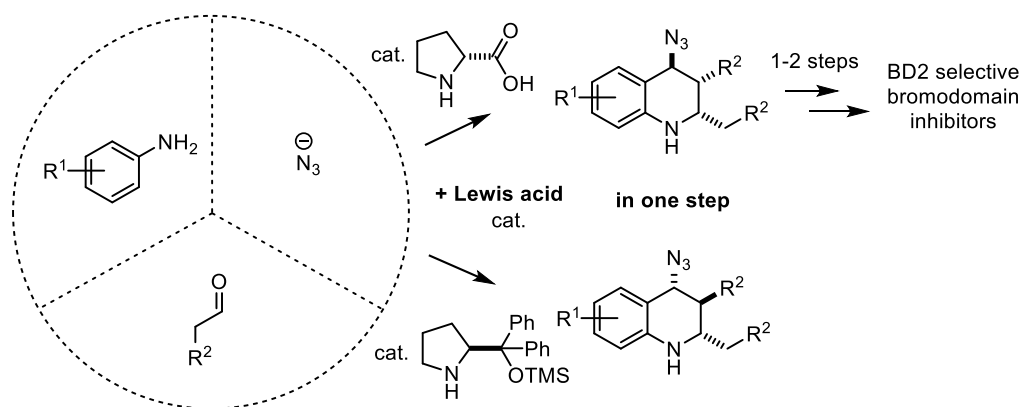
<sup>2</sup> Univ. Grenoble Alpes, Research Center Inserm U1209, Institute for Advanced Biosciences, CNRS UMR5309, 38700 La Tronche, France

<sup>3</sup> Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CEA, Institut de Biologie Structurale (IBS), 38000 Grenoble, France

<sup>4</sup> Univ. Grenoble Alpes, CNRS, DCM UMR 5250, ICMG-UAR 2607, 38000 Grenoble, France

[yung-sing.wong@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:yung-sing.wong@univ-grenoble-alpes.fr)

Asymmetric organocatalysis is both an ecological and economical solution for its ability to create molecular complexity from very simple elements.<sup>[1]</sup> Furthermore, the use of one-pot reaction is an advantageous strategy for saving time and resources (energy, atom economy, chemicals for purification)<sup>[2]</sup> and, coupled with a multicomponent approach that allows easy modulation of functional groups,<sup>[3,4]</sup> can help to accelerate the drug optimization process. For several years, we have been interested in inhibitors acting on epigenetic mechanisms. Very recently, bromodomain inhibitors with selectivity for BD2 versus BD1 have shown anti-inflammatory properties without toxicity on human cells.<sup>[5]</sup> In this context, we are interested in the acetylated tetrahydroquinoline motif which belongs to the bromodomain inhibitors. Our strategy is based on the use of proline or silyl prolinol catalysis with the addition of a catalytic amount of Lewis acid to form the 1,2,3,4-tetrahydroquinoline structure in one pot.



We would like to present the applications of this new pathway to the enantiopure synthesis of various tetrahydroquinolines, to access new selective BD2 inhibitors with a minimal number of steps (two to three steps). Optimized compounds have shown efficacy as anti-inflammatory agent with low toxicity.

[1] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/>

[2] Y. Hayashi, *Acc. Chem. Res.*, 2021, 54, 1385–1398

[3] R. C. Cioc, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Green Chem.* 2014, 16, 2958–2975

[4] T. Ahmadi, G. Mohammadi Ziarani, P. Gholamzadeh, H. Mollabagher, *Tetrahedron Asymmetry*, 2017, 28, 708–724

[5] G. Omer, I. Rioja, K. Knezevic, M. J. Bell *et al.*, *Science*, 2020, 368, 387–397

## TOWARDS SELECTIVE LIGANDS OF TEAD2

Zagiel, B.<sup>1</sup>; Liberelle, M.<sup>1</sup>; Allemand, F.<sup>2</sup>; Gelin, M.<sup>2</sup>; Guichou, J.F.<sup>2</sup>; Melnyk, P.<sup>1</sup>; Cotellet, P.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Univ Lille, INSERM, CHU Lille, UMR-S 1172, Lille Neuroscience and Cognition Research Center, F-59000, Lille, France

<sup>2</sup>Centre de Biologie Structurale (CBS), CNRS, INSERM, Univ Montpellier, Montpellier, France

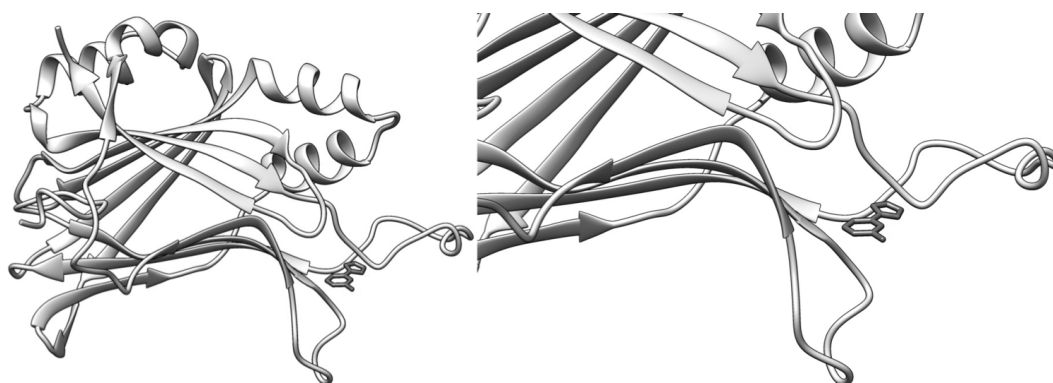
<sup>3</sup>ENSCL-Centrale Lille, CS 90108, F-59652, Villeneuve d'Ascq Cedex, France

benjamin.zagiel@univ-lille.fr

The conserved Hippo pathway controls organ size and cell differentiation through the regulation of cell proliferation and apoptosis. Growing interest in the Hippo pathway has been driven by its deregulation in many cancers.<sup>1</sup> The Hippo pathway is composed of a core kinase cascade which after stimulation by upstream signals causes the YAP/TAZ phosphorylation. Unphosphorylated YAP/TAZ enters the nucleus and promote downstream genes expression through the formation of transcriptional complexes with TEAD1-4 transcription factors.

In cancers, TEAD2 has been reported to be a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma<sup>2</sup> and its expression is increased during epithelial-mesenchymal transition in mammary gland epithelial cells and breast cancer cells,<sup>3</sup> and emerged as an independent prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma.<sup>4</sup> In glioblastoma, neurofibromatosis 2 controls the invasiveness through YAP-TEAD2-dependent expression of Cyr61.<sup>5</sup> Therefore selective TEAD2 ligands constitutes an attractive target for personalized oncotherapy.

YAP/TAZ and TEADs form a complex through the interaction of the N-terminal domain of YAP (or TAZ) and the C-terminal domain of TEAD. Our design starting point relies on fragment F292 which fits in a TEAD2 specific pocket located in its C-terminal domain (Fig.1). A fragment growing strategy by chemical modifications of F292 is currently being implemented to explore further interactions around the binding pocket.



**Fig. 1:** Left: Structure of hTEAD2 soaked with F292 (PDB code: 7OYJ). Right: Zoom on the specific pocket F292 fits in.

[1] Dey, A.; Varelas, X.; Guan, K.-L. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2020**, *19*(7), 480–494 [2] Joo, J. S.; Cho, S. Y.; Rou, W. S.; Kim, J. S.; Kang, S. H.; Lee, E. S.; Moon, H. S.; Kim, S. H.; Sung, J. K.; Kwon, I. S.; Eun, H. S.; Lee, B. S. *Oncol. Rep.* **2020**, *43*(6), 1785–1796 [3] Diepenbruck, M.; Waldmeier, L.; Ivanek, R.; Berninger, P.; Arnold, P.; van Nimwegen, E.; Christofori, G. *J. Cell Sci.* **2014**, *127*, 1523–1536 [4] Drexler, R.; Fahy, R.; Küchler, M.; Wagner, K. C.; Reese, T.; Ehmke, M.; Feyerabend, B.; Kleine, M.; Oldhafer, K. J.. *Pancreatology* **2021**, *21*(1), 170–179 [5] Lee, H.; Hwang, S.J.; Kim, H.R.; Shin, C.H.; Choi, K.H.; Joung, J.G.; Kim, H.H. *Biochim Biophys Acta.* **2016** Apr; *1859*(4), 599-611

## Dynamic Side-Chains Grafting on Folded Peptide Scaffolds: towards new peptide ligands

Zagiel, B.<sup>1</sup>; Peker, T.<sup>1</sup>; Marquant, R.<sup>1</sup>; Cazals, G.<sup>2</sup>; Webb, G.<sup>1</sup>; Bich, C.<sup>2</sup>; Sachon, E.<sup>1,3</sup>; Moumné, R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sorbonne Université, École normale supérieure, PSL University, CNRS, Laboratoire des biomolécules, LBM, 75005 Paris, France

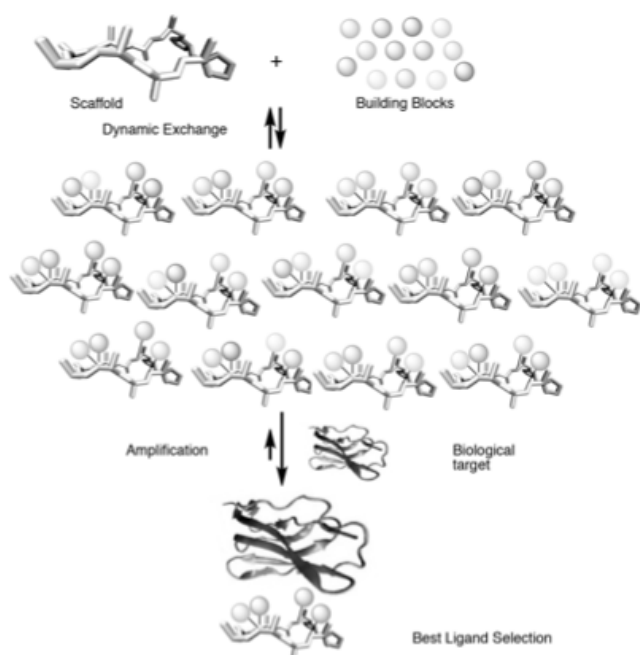
<sup>2</sup> UMR 5247-CNRS-UM-ENSCM, Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), Université de Montpellier, Montpellier, France

<sup>3</sup> MS3U platform, UFR 926, Sorbonne Université, 4 place Jussieu, 75005, Paris, France  
benjamin.zagiel@univ-lille.fr

Small peptides are attractive and underexploited compounds that can closely reproduce specific side chain arrangement as they can be directly derived from proteins.<sup>1</sup> Thus, they constitute the simplest protein mimicry. However, they usually fail to adopt their bioactive conformation once removed from their protein context and their affinity is affected. Strategies have been developed to overcome this impediment.<sup>2-4</sup> They generally require structural data and cycles of optimization are often needed and represent a challenging step of the process to obtain a nanomolar affinity hit.

Dynamic combinatorial chemistry (DCC) has proven its efficiency to identify ligands for biological targets<sup>5</sup>. This approach relies on the reversible reaction between small fragments under physiological conditions. It leads to a dynamic chemical library (DCL) in which the products are in equilibrium and can interconvert with each other. Upon molecular recognition with a biological target, the equilibrium shifts towards the ligand with the highest affinity.<sup>5-7</sup>

This strategy is currently applied to graft amino acids side-chain functionalities on well-ordered peptide scaffolds after the comprehensive development of the required molecular tools and analytical techniques (Fig. 1). Thanks to our innovative strategy, we are on the way



to overcome the structural limitations by applying DCC to drive the identification of peptide ligands in a convenient one-pot solution.

**Fig. 1:** Principle of protein mimetic design by dynamic side-chains grafting on 3D peptide scaffold

[1] Henninot, A.; Collins, J. C.; Nuss, J. M. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (4), 1382 [2] Hill, T. A.; Shepherd, N.E.; Diness, F.; Fairlie, D. P. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 13020–13041 [3] Lau, Y. H.; De Andrade, P.; Wu, Y.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 91–102 [4] Wells, J. A.; McClendon, C. L. *Nature* **2007**, *450*, 1001–1009 [5] Huang, R.; Leung, I. K. H. *Molecules* **2016**, *21*(7), 910 [6] Herrmann, A.; Li, J.; Nowak, P.; Otto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9222–9239 [7] Mondal, M.; Hirsch, A. K. H. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2455–2488

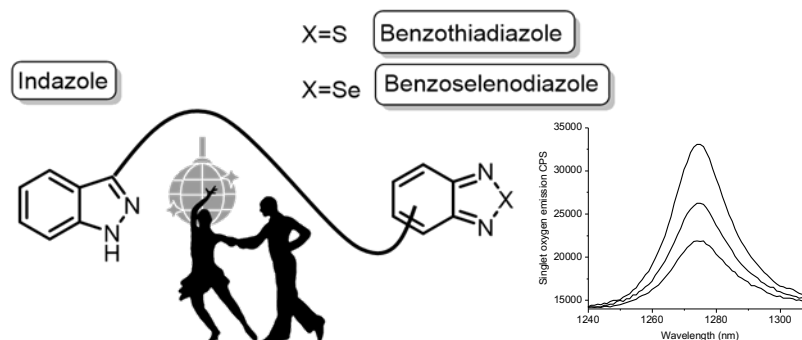
## Crossing indazole and benzothiadiazole or benzoselenodiazole: toward new fluorophores and photosensitizers

Jean-Elie Zheng, Margot Boujut, Xavier Franck, Thibault Gallavardin

Normandie Univ, CNRS, INSA Rouen, UNIROUEN, COBRA (UMR 6014 and FR 3038),  
 76000 Rouen, France

E-mail : jean-elie.zheng@insa-rouen.fr

Indazole moiety is one of the most important heterocyclic systems in drug development. Besides being involved in many commercially available drugs, indazole derivatives exhibit a wide range of pharmacological activities as well as improved biostability compared to indoles. Regarding Benzothiadiazole (BTD) and Benzoselenodiazole (BSD), these electron-withdrawing cores are more popular among OLED technology and dye sensitized solar cells due to their photostability.<sup>1</sup> However, both of these moieties remain relatively unexplored for developing fluorescent small molecule probes and photosensitizers. In this context, we plan to cross indazole as electron-donor with BTD/BSD to design a new D- $\pi$ -A conjugated system. Our effort has been put to design an efficient late-stage coupling synthesis for the preparation of such molecules as well as to evaluate their photophysical properties.



[1] Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; da Silva Júnior, E. N.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013 (2), 228–255.

[2] Chevalier, A.; Ouahrouch, A.; Arnaud, A.; Gallavardin, T.; Franck, X. *RSC Adv.* **2018**, 8 (24), 13121–13128.

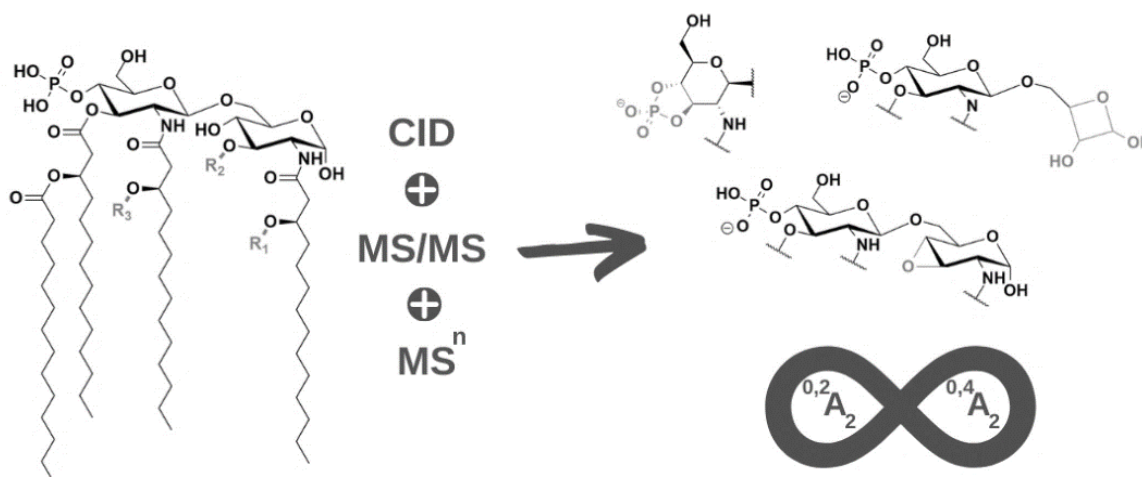
# Prediction of the Fragmentation Pathways of Deprotonated 4'-Monophosphoryl Lipid A by Using low Energy Collision Induced Dissociation (CID) Mass Spectrometry

Aissa, I.; Kilar, A.<sup>2</sup> and Dörnyei, Á.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Analytical and Environmental Chemistry, Faculty of Sciences, University of Pécs, Ifjúság útja 6, H-7624 Pécs, Hungary

<sup>2</sup> Institute of Bioanalysis, Medical School and Szentágotthai Research Centre, University of Pécs, Szigeti út 12, H-7624 Pécs, Hungary  
[aissa@gamma.ttk.pte.hu](mailto:aissa@gamma.ttk.pte.hu)

Lipid A, the inflammatory portion of lipopolysaccharides (LPS, endotoxins), is the main component of the outer membrane of Gram-negative bacteria, its toxicity in humans and animals is highly related to its structure. In the present work, the fragmentation behavior of a set of synthetic lipid A derivatives was studied by electrospray ionization-based multistage ( $MS^n$ ) and tandem ( $MS/MS$ ) mass spectrometry, using low-energy collision-induced dissociation (CID). Genealogical insight about the fragmentation pathways of the deprotonated 4'-monophosphoryl lipid A structural analogs led to proposals of a number of alternative dissociation routes that have not been reported previously. Each of the fragment ions was interpreted using various possible mechanisms, consistent with the principles of reactions described in organic chemistry. An understanding of the relation between  $^{0,2}A_2$  and  $^{0,4}A_2$ -type sugar fragments and the different cleavage mechanisms of the two ester-linked primary fatty acids is invaluable for distinguishing lipid A isomers with different locations of a single ester-linked fatty acid (i.e., at C-3 or C-3'). Thus, in addition to a better comprehension of lipid A fragmentation processes in mass spectrometers, our observations can be applied for a more precise elucidation of naturally occurring lipid A structures.



Aissa, I.; Kilar, A.; Dörnyei, Á. Study on the CID Fragmentation Pathways of Deprotonated 4'-Monophosphoryl Lipid A. *Molecules*. 2021, 26, 5961.  
<https://doi.org/10.3390/molecules26195961>



## Partition of tRNA<sup>Gly</sup> isoacceptors between protein and cell-wall peptidoglycan synthesis in *Staphylococcus aureus*

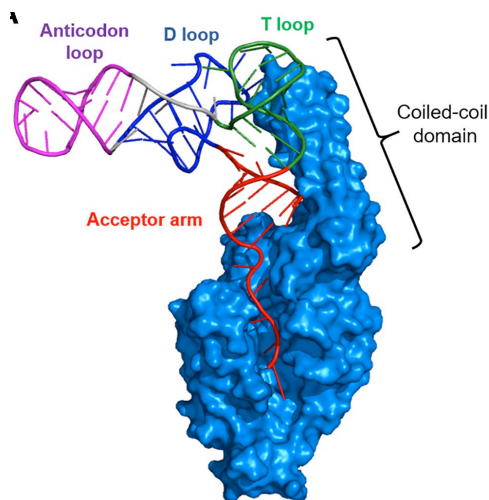
Lauriane Rietmeyer<sup>[1]</sup>, Nicolas Fix-Boulier<sup>[1]</sup>, Chloé Le Fournis<sup>[1]</sup>, Laura Iannazzo<sup>[3]</sup>, Camelia Kitoun<sup>[3]</sup>, Delphine Patin<sup>[2]</sup>, Dominique Mengin-Lecreulx<sup>[2]</sup>, Mélanie Ethève-Quellejeu<sup>[3]</sup>, Michel Arthur<sup>[1]</sup>, Matthieu Fonvielle<sup>[1]</sup>

[1] INSERM, Sorbonne Université, Université de Paris, Centre de Recherche des Cordeliers (CRC), F-75006, Paris, France.

[2] Delphine Patin, Dr. Dominique Mengin-Lecreulx, Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Institute for Integrative Biology of the Cell (I2BC), 91198, Gif-sur-Yvette, France

[3] Dr. Laura Iannazzo, Camelia Kitoun, Dr. Mélanie Ethève-Quellejeu, Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Université de Paris, CNRS UMR 8601, Paris, F-75006 France.

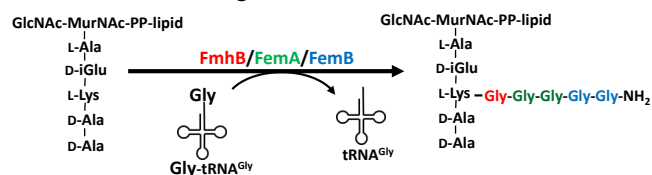
matthieu.fonvielle@inserm.fr



FemA:tRNA<sup>Gly</sup> NP2 model

as inhibitors. Synthesis of chimeric tRNAs and of helices mimicking the tRNA acceptor arms revealed that this discrimination involves identity determinants exclusively present in the D and T stems and loops of non-proteogenic tRNAs, which belong to an evolutionary lineage only present in the staphylococci. EF-Tu•GTP competitively inhibited Fem transferases by sequestration of “proteogenic” aminoacyl-tRNAs in vitro. Together, these results indicate that competition for the Gly-tRNA<sup>Gly</sup> pool is restricted by both limited recognition of non-proteogenic tRNAs by EF-Tu•GTP and limited recognition of proteogenic tRNAs by Fem transferases.

Sequence of tRNAs is submitted to evolutionary constraints imposed by their multiple interactions with aminoacyl-tRNA synthetases, translation elongation factor Tu in complex with GTP (EF-Tu•GTP), and the ribosome, each being essential for accurate and effective decoding of messenger RNAs. In *Staphylococcus aureus*, an additional constraint is imposed by the participation of tRNA<sup>Gly</sup> isoacceptors in the addition of a pentaglycine side chain to cell-wall peptidoglycan precursors by transferases FmhB, FemA, and FemB transferases. Three tRNA<sup>Gly</sup> isoacceptors poorly interacting with EF-Tu•GTP and the ribosome were previously identified. Here, we show that these “non-proteogenic” tRNAs are preferentially recognized by Fem transferases based on kinetic analyses and on synthesis of stable aminoacyl-tRNA analogues acting



[1] Rietmeyer *et al*, Nucleic Acids Res. **2021**, 49(2):684-699 (doi: 10.1093/nar/gkaa1242)

## Design of novel imidazopyridazines as strong Haspin inhibitors.

Matthieu Place<sup>1</sup>, Jonathan Elie<sup>1</sup>, Fabrice Carles<sup>1</sup>, Blandine Baratte<sup>2</sup>, Sandrine Ruchaud<sup>2</sup>, Pascal Bonnet<sup>1</sup>, Frédéric Buron<sup>1</sup>, Sylvain Routier<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans, UMR CNRS 7311, Rue de Chartres, 45067 ORLEANS, France.

<sup>2</sup>CNRS USR3151, Station Biologique, place G. Teissier, CS90074, 29688 ROSCOFF, France

sylvain.routier@univ-orleans.fr

Epigenetic is known to be an important factor for the development of several cancers.<sup>a</sup> Indeed, epigenetic kinases and Haspin kinase in particular have a specific role during cell division and mitosis progression<sup>b</sup> (chromosome cohesion, alignment during metaphase,...). In order to develop new classes of anticancer drug, our group has recently focused their efforts on the design of powerful Haspin kinase inhibitors, as this key enzyme is a hot target for oncology projects.

To date, the only known substrate of this enzyme is the histone 3 which is phosphorylated on the Threonine 3 residue. In addition, some studies reveal the interest of Haspin inhibition regarding Aurora kinases family. In fact, Haspin gives a signal to Aurora B for the phosphorylation pathway during mitosis thus could provide better inhibitor of proliferative cells.

Lead compound CHR-6494<sup>c</sup> is currently one of the best Haspin inhibitor. Nevertheless, CHR-6494 selectivity and stability appear as strong limitations to well understand the role of Haspin in cancer progression and to use this drug as anticancer agent.

Our team is developing new synthetic strategies in order to provide polyfunctionalized imidazopyridazines to understand SAR, to improve the stability and selectivity of final compounds. To achieve these objectives, we have developed efficient and modular strategies using  $S_NAr$  or palladium-catalyzed coupling reactions which made pharmacomodulations easier.

Finally, all synthesized compounds were tested *in vitro*, and we provided a library of new Haspin inhibitors. Results will be presented in this communication.



### Bibliographic references:

<sup>(a)</sup> (1) Simmons, D. Epigenetic influence and disease. *Nature Education* **2008**, *1(1)*:6. (2) Jones, P. A., & Baylin, S. B. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature Reviews Genetics* **2002**, *3*, 415–428.

<sup>(b)</sup> (1) Balboula, A. Z. *et al. J. Cell. Sci.* **2016**, *129*, 3648-3660. (2) Maiolica, A. *et al. Mol Cell Proteomics* **2014**, *13*, 1724-40.

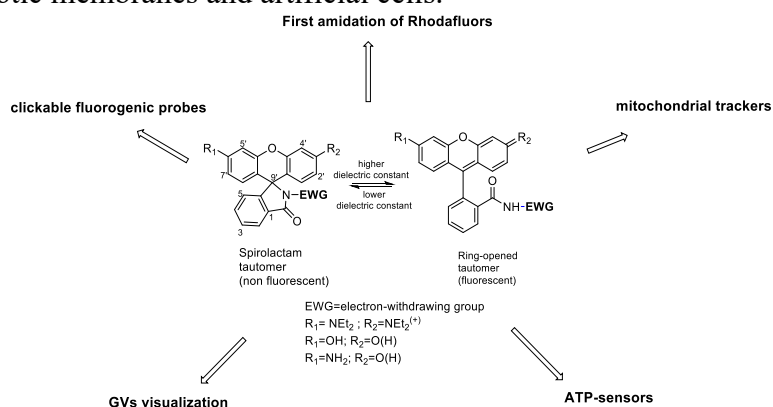
<sup>(c)</sup> Huertas, D. *et al. Oncogene* **2012**, *31*, 1408–1418.

## Electron deficient amides of xanthene dyes for imaging: synthesis, characterization and applications

Carolina Chieffo<sup>[1]</sup>, Michele Fiore<sup>[1]</sup> and Pierre Strazewski<sup>[1]</sup>

<sup>1</sup>Université de Lyon, Claude Bernard Lyon 1, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires, ICBMS, UMR 5246, Bâtiment Lederer, 1 Rue Victor Grignard, F-69622 Villeurbanne Cedex, France

Fluorescence microscopy is a key method for cell study on molecular scale. Xanthene based dyes have pivotal role in this field and modification of the structure may affect some characteristics like emission, solubility or photo-stability. The xanthene scaffold<sup>[1]</sup> and the aromatic ring linked to it<sup>[2]</sup> both have been subject of chemical alterations or modification to obtain probes with enhanced properties. In this work the focus lays on the amidation of the carboxylic moiety present on position 1 of the aromatic ring (see Figure 1). Due to an existing dynamic equilibrium between two forms (fluorescent amide and non-fluorescent, lightly colored spiro-lactam), such derivatives can be easily tuned in their emission. Particularly, the presence of an electron-withdrawing group (EWG) on the amide shifts the equilibrium towards the fluorescent form.<sup>[3]</sup> Here we present the synthesis and the characterization studies on electron-deficient amides as xanthene derivatives. We widened the scope to rhodamines, fluorescein<sup>[4]</sup> and a class of less explored compounds, the rhodafluors (or rhodols)<sup>[5]</sup> to obtain probes exploitable in a wide range of wavelengths. We used those non-cytotoxic compounds for microscope imaging in confocal microscopy studies of artificial membranes or cells confirming their potential application as mitochondrial trackers. Furthermore, the synthetic pathway hereby presented has been extended to other typologies of amides, with the aim of producing probes with a turn-on effect selectively in presence of ATP.<sup>[6,7]</sup> The apparition of fluorescence caused by the lactam opening and the inclusion of clickable amines such as amino-tetrazine,<sup>[8,9]</sup> makes the use of those compounds for encapsulation studies possible both in protocells, prebiotic membranes and artificial cells.



**Figure 5** Equilibrium between the closed (left side) and open (right side) structures of rhodamine, fluorescein and rhodol-based EWG-amides derivatives.

- [1] Kotásková *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 3816-3820  
 [2] Hammershøj *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 33, 7301-7309  
 [3] Johnson *et al.*, *Nature Chem.*, **2020**, 12, 165-172  
 [4] Thielbeer, *Synlett*, **2012**, 23, 1703-1704  
 [5] Poronik *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 48, 5242-5265  
 [6] Altamura *et al.*, *PNAS*, **2021**, 7, 118-122  
 [7] Rene Buchet *et al.*, *Int. J. mol. Sci.*, **2021**, 22, 2948  
 [8] Devaraji *et al.*, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 5915-5919  
 [9] Fields *et al.*, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8284-8287



---

**COMMUNICATIONS ORALES**  
**EXPOSANTS**  
**(CO Exposants)**

---



**Lundi 21 mars 2022**

20h45-21h05	« <i>heliX</i> <sup>®</sup> : The Modular Biosensor for Measuring Interactions from small molecules to cells »	<u>Amandine GONTIER</u> Société DYNAMIC-BIOSENSORS	p.109
21h05-21h20	« Versatile Tools Towards Real-time, Single-molecule and Single-Cell Biology »	<u>Karim BEN M'BAREK et PAYEN Fabienne</u> Société LUMICKS	p.110

---

**Mardi 22 mars 2022**

20h45-20h55	«Raman et micro-ondes : Suivi et optimisation rapide de réaction»	<u>Christophe BEULET</u> Société ANTON-PAAR	p.111
20h55- 21h05	« <i>Présentation des produits de la société BUCHI</i> »	<u>Pierre DESHAYES</u> Société BUCHI	p.112
21h05- 21h15	« <i>Présentation des produits de la société FAMECO</i> »	<u>Vincent MAGDER</u> Société FAMECO	p.113

---

## heliX<sup>®</sup>: The Modular Biosensor for Measuring Interactions from small molecules to cells

Dr. Amandine Gontier

Dynamic Biosensors GmbH, Martinsried, Germany  
gontier@dynamic-biosensors.com

**switchSENSE<sup>®</sup>** is an automated fluorescence-based biosensor chip technology that employs electrically actuated DNA nanolevers for the real-time measurement of binding kinetics ( $k_a$ ,  $k_d$ ) but also affinity vs avidity with a high sensitivity ( $K_D$  values down to the fM range).

Fluorescent dyes located on the biosensor surface detect the interaction of ligand and analyte molecules in two different ways. The fluorescence proximity sensing mode detects the binding of molecules in real-time through changes in the dye's local environment. On the other hand, the high frequency dynamic switching mode probes the hydrodynamic friction of the ligand molecule and allows to determine conformational changes and kinetic analysis at the same time. These measurement features are valuable for drug development and hit validation. The DNA-encoded anchor sequences present on the biochip surface allow the immobilization of a wide range of different molecules or even a combination of different molecules in varying ratios and densities. Furthermore, the use of two different fluorophores on the same sensor spot allows to monitor two independent signals from two interactions at the same time and determine between affinity and avidity for multi-specific binders. In addition, our unique Y-structure DNA format enables Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) experiments for competition assays or ternary complex formation.

This seminar will highlight screening and ranking of small molecules inducing conformational changes. The analysis of cooperativity/avidity of bispecific binders will be described. Finally, one new feature coming soon - the **cellTRAP** technology - allowing kinetics measurement directly on cells will be introduced.

## Versatile Tools Towards Real-time, Single-molecule and Single-Cell Biology

Ben M'Barek, K.<sup>1</sup>; Llauro-Portell, A.<sup>1</sup> et Payen, F.<sup>1</sup>

LUMICKS, Pilotenstraat 41, 1059 CH, Amsterdam, the Netherlands  
[l.benmbarek@lumicks.com](mailto:l.benmbarek@lumicks.com)

Biological processes performed by proteins interacting with DNA/RNA, cell membranes or cytoskeletal protofilaments are key to cell metabolism and life. Detailed insights into these processes provide essential information for understanding the molecular basis of life and the pathological conditions that develop when such processes go awry.

The next scientific breakthrough consists in the direct, real-time observations and measurements of the individual mechanisms involved, in order to validate and complete the current biological models. Single-molecule and single-cell technologies offer an exciting opportunity to meet these challenges and to study dynamic protein function and activity in real-time and at the single-particle level.

Here, we present our efforts for further enabling discoveries in the field of biology and biophysics using both the combination of optical tweezers with correlative fluorescence microscopy (widefield, TIRF, confocal and STED) and label-free Interference Reflection Microscopy (IRM). Furthermore, we show that advances in hybrid single-molecule methods can be turned into an easy-to-use and stable instrument that has the ability to open up new venues in many research areas.

## Raman et micro-ondes : Suivi et optimisation rapide de réaction

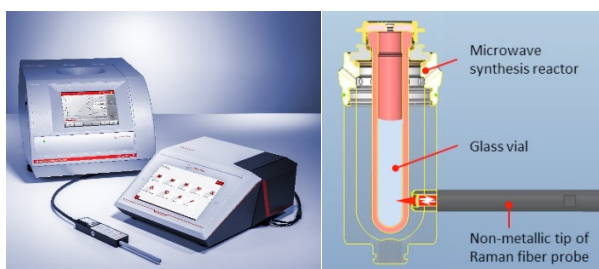
Christophe Beulet

Anton Paar France

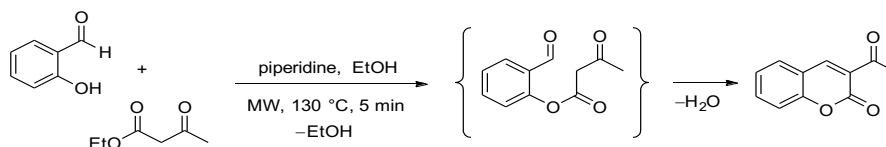
8 avenue de l'Atlantique 91940 Les Ulis

01 69 18 11 88

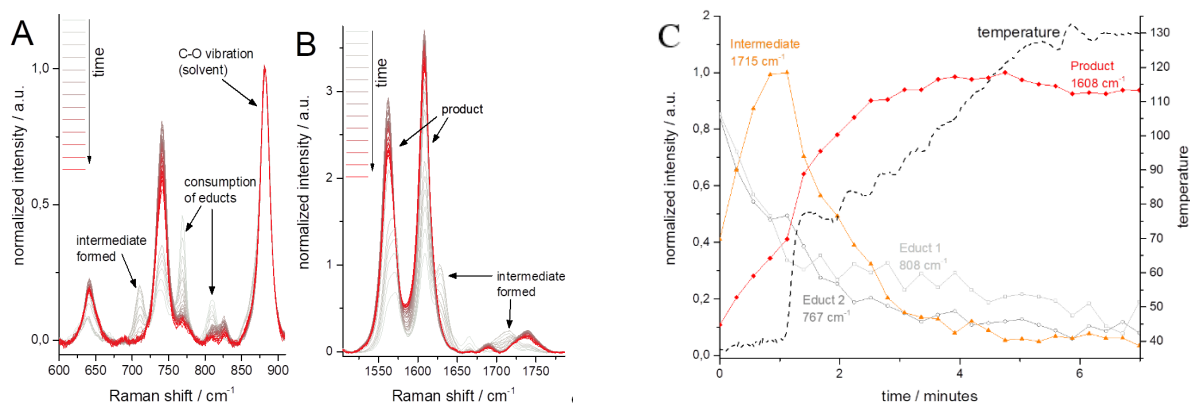
La synthèse chimique est souvent accélérée par l'usage des micro-ondes sous pression et l'élévation des températures réactionnelles. La spectroscopie Raman est un outil idéal pour surveiller la progression et pour déterminer le point final de ces réactions chimiques in situ. En couplant les 2 technologies, Anton Paar vous permet d'optimiser vos synthèses en gagnant du temps à toutes les étapes de vos plans d'expériences jusqu'à l'analyse.



L'exemple suivant présente la synthèse de la coumarine réalisée dans le micro-onde Monowave 400R Anton Paar à 130°C durant 5 minutes. Le spectromètre Raman Cora 5001 Anton Paar est couplé au réacteur avec sa fibre d'excitation laser à 785nm Classe 1 compatible aux micro-ondes et en toute sécurité. Le Raman permet des mesures rapides de l'ordre de la seconde in situ et sans contact. Les spectres du mélange réactionnel obtenus au cours de la réaction sont automatiquement normalisés et superposés dans le temps, ce qui permet de visualiser l'évolution de pics caractéristiques des réactifs, du solvant et des produits, intermédiaires et/ou coproduits fig A et B.



Les pics caractéristiques identifiés sont retranscrits dans le fig C en fonction du temps, permettant de suivre la cinétique de réaction, la présence d'intermédiaire, le point final, la dégradation, l'estimation de rendement, le déplacement d'équilibre, la mise en évidence de différentes voies de synthèse en fonction de la température, du solvant, du pH... Ainsi le couple spectromètre Raman et synthèse micro-onde permet un gain de temps considérable tant en synthèse qu'en analyse pour l'optimisation de vos réactions.



[1] A. Alizadeh, S. Rostamnia, *Synthesis*, 2010, 23, 4057–4060. [2] O. O. Ajani et al., *Int. J. Biol. Chem.*, 2015, 9, 148- 177. [3] N. E. Leadbeater, J. R. Schmink, *Nat. Protoc.*, 2008, 3, 1-7. [4] M. Nüchter et al., *Green Chem.*, 2004, 6, 128-141. [5] N. E. Leadbeater et al., *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 2770–2774.



## **BUCHI, A complete range of laboratory instruments for laboratory workflow.**

Author : DESHAYES P. (tel : 06 07 28 96 16)

Since more than 80 years, BUCHI company keeps the spirit to provide to customers the better and easier solution for most of the lab applications. With 11 ranges of instruments, our company is at the service of pharmaceuticals companies, cosmetics companies and food companies.

In the Business Unit, 5 instruments are available: evaporation lab scale or process scale, chromatography, spray drying, freeze drying and melting point. The famous “rotavapor” was the original BUCHI product and offers now to the customer to evaporate quickly and easily solvent from the sample. Our best seller, the R-300 is a system safe, automated and designed for energy saving. Available from few mL to 50 liters, any evaporation task resists it. Following the workflow, the next step is the chromatography. Completely redesigned in 2019, the “Pure” line is a system used for flash and preparative chromatography. With a friendly software, a compact footprint and all modern safety features, the purification becomes easy with the help of the ELSD and the UV detector. For the sample preparation, our 2 technics, spray drying and freeze drying, help you for having the best product formatting. Each solution, the B-290 for spray drying and L-200 for freeze drying have some advantages depending on the nature of the sample. For finish, the laboratory workflow, our melting point M-565 will allow you to control the melting and the boiling point of your sample to ensure you the purity of your products.

BUCHI France, a team of 30 peoples ready to help you to have in your laboratory the best solution for your sample: “Quality in your hands”



## Présentation des produits de la société FAMECO

Vincent MAGDER

**FAMECO**

8 Allée du Château Sury  
67550 Vendenheim  
France

Tel. +33(0)6 42 69 37 98  
vincent.magder@fameco.eu



Your analytical  
equipment specialist



Join an eco-responsible approach  
with Fameco:

**Equip your laboratory  
with refurbished systems**



**+ ecological**  
Buying refurbished equipment,  
reduces your environmental impact



**+ sustainable**  
Certified 100% functional  
by our experts with a  
1 year warranty



**+ secure**  
ISO 9001 certified process with  
quality control at every stage

**A wide range of multi-brand instruments**

GC - GC/MS - GC/MSMS  
HPLC/UHPLC - IC - LC/MS - LC/MSMS  
AAS - ICP-OES - MP-AES - FTIR - UV-VISIBLE

**Functional and aesthetic excellence**

- The system is completely dismantled.
- Consumables and wear parts are checked and replaced.
- The process is completed when the final tests meet the manufacturer's specifications.
- Carefully packed and shipped within 4 to 6 weeks.

**Tailor-made services**

- Systems configured to your specific needs.
- A dedicated hotline for our customers to reach our engineers.
- Technical training in our new workshop.



8 Allée du Château Sury  
67550 VENDENHEIM - FRANCE  
+33 (0)3 88 87 84 85  
analytical@fameco.eu  
www.fameco.eu

Vincent MAGDER  
+33 (0)6 42 69 37 98  
vincent.magder@fameco.eu

[in](#) [@](#) [f](#) [📞](#)



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

---

## PARTICIPANTS

---

Aussois, 20-24 mars 2022

---

**AISSA Ibrahim** **CO36,PO42**  
Doctorant

**Université de Pécs**  
ibrahim\_aissa@yahoo.com

---

---

**ALVAREZ Karine** **PO9**  
Directrice de Recherche

**Aix-Marseille Université**  
karine.alvarez@univ-amu.fr

---

---

**AMARSY Ivanna**  
Doctorante

**Université de Paris**  
ivanna.amarsy@chimieparistech.psl.eu

---

---

**AUBERT Elora** **CO30**  
Doctorante

**Université de Strasbourg**  
elora.aubert@unistra.fr

---

---

**BALIEU Sébastien**  
Maître de conférences

**Université de Rouen**  
sebastien.balieu@univ-rouen.fr

---

---

**ALLAMAND Alizee** **PO01**  
Doctorante

**Université de Strasbourg**  
alizee.allamand@etu.unistra.fr

---

---

**ALVES DE SOUSA Rodolphe** **PO2**  
Ingénieur de recherche

**Université de Paris**  
Rodolphe.Alves-de-sousa@parisdescartes.fr

---

---

**AUVRAY Marie** **CO23,PO26**  
Doctorante

**Institut Curie, Orsay**  
marie.auvray@curie.fr

---

---

**BARRILLON Marc** **Exposant**

---

**Société Buchi**

---

---

**BEN M'BAREK Karim**

**Exposant**

**Société LUMICKS**

k.benmbarek@lumicks.com

---

---

**BEAUVINEAU Claire**

**PO3**

Ingénieur de recherche

**Institut Curie, Orsay**

claire.beauvineau@curie.fr

---

---

**BEULET Christophe**

**Exposant**

**Société Anton-paar**

christophe.beulet@anton-paar.com

---

---

**BRETON-PATIENT Chloé**

**CO13**

Doctorante

**Institut Curie, Orsay**

chloe.breton-patient@curie.fr

---

---

**BURON Frédéric**

**PO5, PO44**

Maître de conférences

**Université d'Orléans**

frederic.buron@univ-orleans.fr

---

---

**BERTHET Nathalie**

**CO1**

Maître de conférences

**Université Grenoble-Alpes**

nathalie.berthet@univ-grenoble-alpes.fr

---

---

**BOURGEOIS Dominique**

**CP2**

Directeur de Recherche

**Université Grenoble-Alpes**

dominique.bourgeois@ibs.fr

---

---

**BRISTIEL Alexandra**

**PO4**

Doctorante

**Université Paris-Saclay**

alexandra.bristiel@universite-paris-saclay.fr

---

---

**BUSCA Patricia**

**PO6**

Maître de conférences

**Université de Paris**

patricia.busca@parisdescartes.fr

---

---

**CARLIER Matthieu** PO7  
Post-Doctorant

**Université d'Orléans**  
mathieu.carlier@univ-rouen.fr

---

---

**CHAIGNON Philippe** CO5, PO37  
Maître de conférences

**Université de Strasbourg**  
p.chaignon@unistra.fr

---

---

**CHAUD Juliane** CO17, PO29  
Post-Doctorante

**Université de Strasbourg**  
juliane.chaud@etu.unistra.fr

---

---

**CHIEFFO Carolina** PO45  
Doctorante

**Université Claude Bernard Lyon 1**  
carolina.chieffo@univ-lyon1.fr

---

---

**COCQ Aurélien**  
Post-Doctorant

**Université de Rouen**  
aurelien.cocq1@univ-rouen.fr

---

---

**CAUWEL Madeleine** CO27  
Post-Doctorante

**Université de Rouen**  
madeleine.cauwel1@univ-rouen.fr

---

---

**CHARNAY Thibault** PO8  
Doctorant

**Université Grenoble-Alpes**  
thibault.charnay@cea.fr

---

---

**CHAZOT Aurélie** PO9  
Doctorante

**Aix-Marseille Université**  
aurelie.chazot@univ-amu.fr

---

---

**CLAVE Guillaume** CO20  
Chargé de Recherche

**Université de Montpellier**  
guillaume.clave@cnrs.fr

---

---

**COÏS Justine** PO10  
Doctorante

**ENS Paris**  
cois.justine@gmail.com

---

---

**CONSTANT Jean-François** **PO8**

Chargé de Recherche

**Université Grenoble-Alpes**

jean-francois.constant@univ-grenoble-alpes.fr

---

---

**COTELLE Philippe** **PO39**

Professeur des universités

**Université de Lille**

philippe.cotelle@univ-lille.fr

---

---

**DAVID Elodie** **PO12**

Doctorante

**Sorbonne Université**

elodie.david@sorbonne-universite.fr

---

---

**DEJEU Jérôme** **CO21, PO36**

Maître de conférences

**Université Grenoble-Alpes**

jerome.dejeu@univ-grenoble-alpes.fr

---

---

**DELLAL Fatma** **PO14**

Doctorante

**Université Sorbonne Paris Nord**

fatma.dellal@univ-paris13.fr

---

---

**CONTINO-PEPIN Christine** **CO12**

Maître de conférences

**Avignon Université**

christine.pepin@univ-avignon.fr

---

---

**DAIGNAN Suzanne** **PO11**

Doctorante

**CNRS Gif-sur-Yvette**

suzanne.daignan@cnrs.fr

---

---

**DEFrancq Eric** **PO36**

Professeur des universités

**Université Grenoble-Alpes**

eric.defrancq@univ-grenoble-alpes.fr

---

---

**DELFAU Ludivine** **PO13**

Doctorante

**Université Grenoble-Alpes**

ludivine.delfau@univ-grenoble-alpes.fr

---

---

**DENIAUD David** **PO23**

Professeur des universités

**Université de Nantes**

david.deniaud@univ-nantes.fr

---

---

**DEPIENNE Sébastien** **CO22**  
Doctorante

**Université de Nantes**  
sebastien.depienne@univ-nantes.fr

---

---

**DESKEUVRE Marine** **CO2**  
Doctorante

**UCLouvain**  
marine.deskeuvre@uclouvain.be

---

---

**DEVILLE-FOILLARD Stéphanie** **CO9**  
Chargée de Recherche

**CNRS Gif-sur-Yvette**  
stephanie.deville-foillard@cnrs.fr

---

---

**DUVAUCHELLE Valentin** **PO17**  
Doctorant

**Université de Nimes**  
valentin.duvauchelle@unimes.fr

---

---

**FIGLIOLA Carlotta** **PO18**  
Chargée de Recherche

**Université de Strasbourg**  
carlotta.figliola@gmail.com

---

---

**DESHAYES Pierre** **Exposant**

**Société Buchi**  
Deshayes.P@buchi.com

---

---

**DESRAT Sandy** **CO3, PO15, PO16**  
Chargé de Recherche

**CNRS Gif-sur-Yvette**  
sandy.desrat@cnrs.fr

---

---

**DUMAT Blaise** **CO25, PO10, PO27**  
Chargé de Recherche

**ENS Paris**  
blaise.dumat@ens.fr

---

---

**ETHEVE-QUELQUEJEU Melanie** **CP4, PO43**  
Professeure des universités

**Université de Paris**  
melanie.etheve-quelquejeu@u-paris.fr

---

---

**FISCHER Lucile** **CO11**  
Chargée de Recherche

**Université de Bordeaux**  
l.fischer@iecb.u-bordeaux.fr

---



---

**FLON Victor** **CO33**  
Doctorant

**Université de Rouen**  
victor.flon@univ-rouen.fr

---

---

**FRANCK Xavier** **CO33, PO41**  
Directeur de Recherche

**Université de Rouen**  
xavier.franck@insa-rouen.fr

---

---

**GATIN-FRAUDET Blaise** **CO24, PO19**  
Post-Doctorant

**Université de Rouen**  
blaise.gatin-fraudet@univ-rouen.fr

---

---

**GONTIER Amandine** **Exposant**

**Société Dynamic Biosystem**  
gontier@dynamic-biosensors.com

---

---

**GOUIN Sébastien** **CO22**  
Directeur de Recherche

**Université de Nantes**  
sebastien.gouin@univ-nantes.fr

---

---

**FONVIELLE Matthieu** **PO43**  
Chargé de Recherche

**Université de Paris**  
matthieu.fonvielle@crc.jussieu.fr

---

---

**FREDERICK Raphael** **CP1, CO2, PO25, PO30**  
Professeur des universités

**UCLouvain**  
raphael.frederick@uclouvain.be

---

---

**GOBERT Alexandre** **PO20**  
Doctorant

**Université de Lille**  
alexandre.gobert.etu@univ-lille.fr

---

---

**GONZALES Louis**  
Doctorant

**Université de Rouen**  
louis.gonzales@rouen-univ.fr

---

---

**GOURHANT Mathilde**  
Doctorante

**Université Côte-d'Azur**  
mathilde.gourhant@unice.fr

---

---

**GUETTA Corinne** **PO21**  
Ingénieur d'étude

**Institut Curie, Orsay**  
corinne.guetta@curie.fr

---

---

**GUIMARD Carole** **CO3**  
Doctorante

**CNRS Gif-sur-Yvette**  
carole.guimard@cnrs.fr

---

---

**HERVIS Yadira** **PO22**  
Post-Doctorante

**Sorbonne Université**  
yadira.hervis\_valdes@courriel.upmc.fr

---

---

**JOURDAIN de MUIZON Capucine** **CO31**  
Doctorante

**CNRS Gif-sur-Yvette**  
capucine.jourdain@cnrs.fr

---

---

**KLYMCHENKO Andrey** **CP5, CO29**  
Directeur de Recherche

**Université de Strasbourg**  
andrey.klymchenko@unistra.fr

---

---

**GUICHOU Jean-François** **PO39**  
Professeur des universités

**Université de Montpellier**  
guichou@cbs.cnrs.fr

---

---

**HELAINÉ Virgil**  
Maître de conférences

**Université Clermont Auvergne**  
virgil.helaine@uca.fr

---

---

**HIBERT Marcel**  
Professeur des universités

**Université de Strasbourg**  
mhibert@unistra.fr

---

---

**JUVIN Judith** **CO7**  
Doctorante

**Université de Reims**  
juvin.judith@gmail.com

---

---

**LALYS Pierre-Alban** **PO23**  
Doctorant

**Université de Nantes**  
pierre-alban.lalys@univ-nantes.fr

---

---

**LANGLAIS Timothy** **CO4**  
Doctorant

**Université de Rennes**  
timothy.langlais@univ-rennes1.fr

---

---

**LEBEGUE Nicolas** **CO8, PO20**  
Professeur des universités

**Université de Lille**  
nicolas.lebegue@univ-lille.fr

---

---

**LOMBARD Murielle** **PO24**  
Chargée de Recherche

**Collège de France, Paris**  
murielle.lombard@college-de-france.fr

---

---

**MAGDER Vincent** **Exposant**

**Société Fameco**  
vincent.magder@fameco.eu

---

---

**MAHY Jean-Pierre** **CO10**  
Professeur des universités

**Université Paris-Saclay**  
jean-pierre.mahy@u-psud.fr

---

---

**LE NAHENEC-MARTEL Patricia**  
Ingénieur d'étude

**Université de Rouen**  
patricia.le-nahenec-martel@univ-rouen.fr

---

---

**LIBERELLE Maxime** **CO8, PO39**  
Maître de conférences

**Université de Lille**  
maxime.liberelle@univ-lille.fr

---

---

**LOQUET Denis**  
Ingénieur hospitalier

**Université de Nantes**  
Denis.Loquet@univ-nantes.fr

---

---

**MAHUTEAU-BETZER Florence** **CO23, PO26**  
Directrice de Recherche

**Institut Curie, Orsay**  
florence.mahuteau@curie.fr

---

---

**MARTEAU Romain** **PO25, PO30**  
Doctorant

**UCLouvain**  
romain.marteau@uclouvain.be

---

---

**MARTIN Delphine**

Assistante ingénieure

**Institut Curie, Orsay**

delphine.naud@curie.fr

---

---

**MASSON Yannick**

Doctorant

**Université de Lille**

yannick.masson@univ-lille.fr

---

---

**MELNYK Patricia**      **CO8, PO20, PO25, PO30, PO39**

Professeure des universités

**Université de Lille**

patricia.melnyk@univ-lille.fr

---

---

**MONBALIU Jean-Christophe**      **CP7**

Professeur des universités

**Université de Liège**

jc.monbaliu@uliege.be

---

---

**MOREL Bertrand**

Directeur R&D

**Société Orano**

bertrand.morel@orano.group

---

---

**MASLAH Hichem**

**CO15**

Doctorant

**Université de Paris-Saclay**

hichem.maslah@universite-paris-saclay.fr

---

---

**MAUJEAN Timothé**

**CO26**

Doctorant

**Université de Strasbourg**

maujean@unistra.fr

---

---

**MICHELIS Sophie**

**PO27**

Doctorante

**ENS Paris**

sophie.michelis@ens.psl.eu

---

---

**MONFRET Océane**

**CO19**

Doctorante

**Université Paris-Saclay**

oceane.monfret@universite-paris-saclay.fr

---

---

**MORVAN François**

Directeur de Recherche

**Université de Montpellier**

francois.morvan@umontpellier.fr

---

---

**MOSER Pascal** **CO16**  
Doctorant

**Université Grenoble-Alpes**  
pascal.moser@univ-grenoble-alpes.fr

---

---

**NAJMAN Romain**  
Chercheur

**Abivax Orsay**  
romain.najman@abivax.com

---

---

**NGUYEN Christophe** **CO6**  
Ingénieur d'étude

**Université de Montpellier**  
christophe.nguyen@umontpellier.fr

---

---

**PAPOT Sébastien** **CO14**  
Professeur des universités

**Université de Poitiers**  
sebastien.papot@univ-poitiers.fr

---

---

**MURA Simona** **CP3**  
Maître de conférences

**Université Paris-Saclay**  
simona.mura@universite-paris-saclay.fr

---

---

**NAY Bastien** **CP6**  
Directeur de Recherche

**Ecole Polytechnique de Paris**  
bastien.nay@polytechnique.edu

---

---

**OLIVEIRA UDRY Guillermo Alejandro** **CO10**  
Post-Doctorant

**Université de Paris-Saclay**  
guillermo-alejandro.oliveira-udry@universite-paris-saclay.fr

---

---

**PAYEN Fabienne** **Exposant**

**Société LUMICKS**  
f.payen@lumicks.com

---

---

**PASCO Morgane** **PO28**  
Chargée de Recherche

**Université de Bordeaux**  
m.pasco@iecb.u-bordeaux.fr

---

---

**PASCOU AU Maxime** **PO29**  
Doctorant

**Université de Strasbourg**  
m.pascouau@unistra.fr

---

---

**PORT-LOUGARRE Yannick** **CO34**  
Doctorant

**Université de Strasbourg**  
yportlougare@unistra.fr

---

---

**PUCHER Mathilde** **PO31**  
Doctorante

**Université de Paris-Saclay**  
mathilde.pucher@universite-paris-saclay.fr

---

---

**RENIER Nathan** **PO33**  
Doctorant

**Université libre de Bruxelles**  
nathan.renier@ulb.be

---

---

**PELLETIER Remi** **CO29**  
Post-Doctorant

**Université de Strasbourg**  
remi.pelletier@unistra.fr

---

---

**PORTE Karine** **PO25, PO30**  
Post-Doctorante

**UCLouvain**  
karine.porte@uclouvain.be

---

---

**PUTEAUX Chloé** **PO32**  
Doctorante

**Université de Rouen**  
chloe.puteaux@univ-rouen.fr

---

---

**RENARD Pierre-Yves** **CO24, CO27, PO19, PO32**  
Professeur des universités

**Université de Rouen**  
pierre-yves.renard@univ-rouen.fr

---

---

**RICOUX Remy** **CO10**  
Ingénieur de recherche

**Université de Paris-Saclay**  
remy.ricoux@u-psud.fr

---

---

**RIGOLOT Vincent** **PO34**  
Doctorant

**Université de Lille**  
vincent.rigolot.etu@univ-lille.fr

---

---

**ROUSSI Fanny** **CO3, PO15, PO16**  
Directrice de Recherche

**CNRS Gif-sur-Yvette**  
fanny.roussi@cnrs.fr

---

---

**RUCH Marie** **CO28**  
Doctorante

**Université de Strasbourg**  
marie.ruch@etu.unistra.fr

---

---

**SALMON Laurent** **PO35**  
Professeur des universités

**Université de Paris-Saclay**  
laurent.salmon@universite-paris-saclay.fr

---

---

**SCHLICHTER Antoine**  
Doctorant

**Université de Rouen**  
antoine.schlichter@univ-rouen.fr

---

---

**ROMIEU Anthony** **CO35**  
Professeur des universités

**Université de Bourgogne**  
anthony.romieu@u-bourgogne.fr

---

---

**ROUTIER Sylvain** **PO5, PO44**  
Professeur des universités

**Université d'Orléans**  
sylvain.routier@univ-orleans.fr

---

---

**SAINT-MAXIN Romain** **CO24, PO19**  
Doctorant

**Université de Rouen**  
romain.saint-maxin@univ-rouen.fr

---

---

**SANTUCCI Hugo** **PO36**  
Doctorant

**Université Grenoble Alpes**  
hugo.santucci@univ-grenoble-alpes.fr

---

---

**SEEMANN Myriam** **CO5, PO37**  
Directrice de Recherche

**Université de Strasbourg**  
mseemann@unistra.fr

---

---

**SIMON Philippe** **PO24**

Ingénieur de recherche

**Collège de France, Paris**

philippe.simon@college-de-france.fr

---

---

**SPECHT Alexandre** **CO17, PO29**

Directeur de Recherche

**Université de Strasbourg**

specht@unistra.fr

---

---

**TARAN Frédéric** **CO18**

Directeur de Recherche

**CEA Saclay**

frederic.taran@cea.fr

---

---

**TORUN Damla** **CO32**

Doctorante

**Université d'Orléans**

damla.torun@univ-orleans.fr

---

---

**VAUZEILLES Boris** **PO7, PO31**

Directeur de Recherche

**CNRS Gif-sur-Yvette**

boris.vauzeilles@cnrs.fr

---

---

**WONG Yung Sin** **CO16, PO38**

Directeur de Recherche

**Université Grenoble Alpes**

yung-sing.wong@univ-grenoble-alpes.fr

---

---

**ZAGIEL Benjamin** **PO39, PO40**

Post-Doctorant

**Université de Lille**

benjamin.zagiel@univ-lille.fr

---

---

**ZHENG Jean Elie** **PO41**

Doctorant

**Université de Rouen**

jean-elie.zheng@insa-rouen.fr

---




**NOTES**



**Notes**

**NOTES**



Dimanche 20 Mars		Lundi 21 Mars		Mardi 22 Mars		Mercredi 23 Mars		Jeudi 24 Mars	
		Session 1	Modérateur <i>Melnyk P.</i>	Session 3	Modérateur <i>Constant J.-F.</i>	Session 5	Modérateur <i>Renard P.-Y.</i>	Session 7	Modérateur <i>Hélaine V.</i>
		8:30	<b>CP1 : Frederik R.</b>	8:30	<b>CP3 : Mura S.</b>	8:30	<b>CP5 : Klymchenko A.</b>	8:30	<b>CP7 : Monbaliu J-C</b>
		9:20	CO1: Berthet N.	9:20	CO12: Contino-Pépin C.	9:20	CO23: Auvray M.	9:20	CO34:Port-Lougarre Y.
		9:40	CO2: Deskeuvre M.	9:40	CO13: Breton-Patient C.	9:40	CO24: Saint-Maxin R.	9:40	CO35: Romieu A.
		10:00	<b>Pause-café</b>	10:00	<b>Pause-café</b>	10:00	<b>Pause-café</b>	10:00	CO36: Aissa I.
		10:30	CO3:Guimard C.	10:30	CO14:Papot S.	10:30	CO25: Dumat B.	10:20	<b>Clôture des RECOB 18</b>
		10:50	CO4: Langlais T.	10:50	CO15: Maslah H.	10:50	CO26: Maujean T.	10:25	<b>Pause-café Panier-repas</b>
		11:10	CO5: Chaignon P.	11:10	CO16: Moser P.	11:10	CO27: Cauwel M	10:50	<b>Bus pour Modane</b>
		11:30	CO6:Nguyen C.	11:30	CO17: Chaud J.	11:30	CO28: Ruch M.		
		11 :50	CO7 : Juvin J.	11 :50	CO18:Taran F.	11:50	CO29: Pelletier R.		
			<b>12:30 Déjeuner et temps libre</b>	<b>12:30 Déjeuner et temps libre</b>	<b>12:30 Déjeuner et temps libre</b>	<b>12:30 Déjeuner et temps libre</b>	<b>12:30 Déjeuner et temps libre</b>		
	Session 2	Modérateur <i>Specht A.</i>	Session 4	Modérateur <i>Mahuteau-Betzer F.</i>	Session 6	Modérateur <i>Alvarez K.</i>			
17:00	<b>1<sup>er</sup> bus de Modane</b>	16:30	<b>CP2 : Bourgeois D.</b>	16:30	<b>CP4 : Etheve- Quelquejeu M.</b>	16:30	<b>CP6 : Nay B.</b>		
17:30	<b>Accueil des Participants</b>	17:20	CO8: Liberelle M.	17:20	CO19: Monfret O.	17:40	CO30: Aubert E.		
18:50	<b>2<sup>ème</sup> bus de Modane</b>	17:40	CO9: Deville-Foillard S.	17:40	CO20: Clavé G.	18:00	CO31: Jourdain de Muizon C.		
19:20	<b>Apéritif</b>	18:00	CO10: Oliveira Udry G. A.	18:00	CO21: Dejeu J.	18:20	CO32:Torun D.		
19:30	<b>Introduction</b>	18:20	CO11 : Fischer L.	18:20	CO22: Depienne S.	18:20	CO33: Flon V.		
20:00	<b>Dîner</b>	<b>19:30 Dîner</b>	<b>19:30 Dîner</b>	<b>19:30 Dîner</b>	<b>18:40 Assemblée générale</b>				
		20:45	CO Exposants	20:45	CO Exposants	<b>19:45 Dîner : Fondue Savoyarde</b>			
		21:20	Session posters pairs	21:15	Session posters impairs				