

## SUJET DE THESE

**Titre de la thèse :** Vieillesse et athérosclérose: développement d'inhibiteurs d'OGT de nouvelle génération pour comprendre la régulation du transport du cholestérol par Rev-Erb a

**Financement acquis :** Fondation pour la Recherche Médicale (FRM)

Début du contrat : **1<sup>er</sup> octobre 2019**

Directeur de thèse : **Yves BLÉRIOT** (Pr UP)

Co-directeur : **Nicolas AUBERGER** (MdC UP)

Unité de rattachement : Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers (IC2MP-UMR 7285)

Groupe: **GLYKO** (glycomolecular sciences) <http://glyco.labo.univ-poitiers.fr>

Etablissement de rattachement : UP

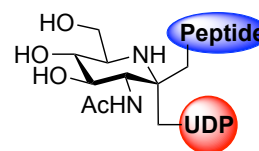
Courriel et téléphone : [yves.bleriot@univ-poitiers.fr](mailto:yves.bleriot@univ-poitiers.fr) (0549453966); [nicolas.auberger@univ-poitiers.fr](mailto:nicolas.auberger@univ-poitiers.fr) (0549453865)

### Résumé :

L'athérosclérose est responsable de l'infarctus du myocarde et de l'AVC, l'âge constituant un facteur de risque supplémentaire. Il est établi que des perturbations du rythme circadien (RC) conduisent à des désordres métaboliques qui favorisent cette pathologie. Il a été récemment montré que Rev-Erb-a, un récepteur nucléaire qui régule le RC, augmente l'activité de la O-GlcNAc transferase (OGT), une enzyme impliquée dans la régulation de la O-GlcNAcylation des protéines en réponse aux nutriments.<sup>1</sup> Parmi les cibles du système Rev-Erb-a/OGT, plusieurs apolipoprotéines impliquées dans le transport du cholestérol dans le sang ont été identifiées. Ce projet, en collaboration avec l'Université de Lille, a pour but 1) d'élucider comment la O-GlcNAcylation impacte l'activité de ces apolipoprotéines, 2) de comprendre comment la dérégulation du RC agit sur la distribution en cholestérol à travers l'utilisation de petite molécules de synthèse et d'outils biochimiques.

La thèse à l'interface chimie-biologie a pour **objectif la conception, la synthèse multi-étapes et l'évaluation biologique d'inhibiteurs de nouvelle génération de l'enzyme OGT**, ceci en développant des méthodologies de synthèse originales notamment pour construire le squelette iminosucre. Deux types de molécules sont visés :

- des glycoconjugués à base d'iminosucres portant une partie nucléosidique
- des glycoconjugués de seconde génération incluant en plus une partie peptidique.



Des expertises scientifiques complémentaires nécessaires en biologie et en analyse structurale notamment seront apportées par les partenaires lillois et des collègues espagnols. L'équipe GLYKO maîtrise la synthèse et l'analyse d'iminosucres complexes.<sup>2</sup>

Le/La doctorant-e mettra en œuvre son projet de thèse selon 3 volets : 1) optimisation de la synthèse des iminosucres précurseurs 2) fonctionnalisation à l'aide de nucléosides 3) fonctionnalisation à l'aide de peptides. Il/Elle aura à interagir avec les partenaires lillois et espagnols pour les mesures d'inhibition et l'analyse structurale des molécules avec des séjours éventuels chez les partenaires.

**Candidat :** le candidat recruté devra posséder une formation solide en chimie organique et une expérience pratique en synthèse organique (synthèse multi-étapes, purification (chromatographie sur gel de silice, HPLC)) et caractérisation spectroscopique (RMN, Masse, IR) des molécules synthétisées. Une expérience en glycochimie sera un plus mais n'est pas obligatoire. Une attention particulière sera donnée à la motivation du candidat, à sa capacité à travailler en équipe et à son intérêt pour l'interface chimie-biologie.

<sup>1</sup> Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) (2018) 115:11033-11042.

<sup>2</sup> Org. Lett. 2014, 16, 5512-5515. [dx.doi.org/10.1021/ol502926f](https://doi.org/10.1021/ol502926f); Org. Lett. 2014, 16, 5516-5519. [dx.doi.org/10.1021/ol502929h](https://doi.org/10.1021/ol502929h);