

Proposition de stage

Coordonnées	Tuteur : Pr Rebecca DEPRez-POULAIN Équipe/laboratoire : U1177 (Inserm, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille) Adresse : Faculté de Pharmacie 3 rue du Pr Laguesse 59000 LILLE E-mail : rebecca.deprez@univ-lille.fr Tél. :
Titre du stage	Inhibiteurs d'IDE

Résumé

L'Insulin-Degrading Enzyme (IDE) est une métalloprotease à zinc de 110 kDa. Elle présente des caractéristiques structurales particulières qui en font une protéine atypique. Elle possède de nombreux substrats, ayant une propension à s'agréger, dont le peptide beta-amyloïde et l'insuline. A ce jour seulement une dizaine de modulateurs de cette enzyme sont décrits dans la littérature mais limite la compréhension des divers rôles d'IDE à cause de leurs mauvaises propriétés pharmaceutiques.

Au sein de l'U1177 « Médicaments et Molécules pour les systèmes vivants », l'équipe du Pr Deprez-Poulain a réalisé un criblage de chimie click *in situ* permettant à IDE de produire ses propres ligands. Une série chimique comportant un acide hydroxamique permettant de cibler le zinc catalytique d'IDE a été identifiée.

Ce stage de M2 consistera à optimiser les propriétés pharmacologiques des inhibiteurs (puissance, solubilité, stabilité dans les fluides biologiques...) de cette série chimique par la synthèse de nouveaux analogues, notamment des prodrogues dans le but de mieux comprendre les divers rôles d'IDE. L'activité biologique de ces composés sera ensuite évaluée au sein de l'unité.

Le candidat utilisera les techniques et appareils suivants : chimie en phase homogène (synthèses hétérocycliques, couplages métallo-catalysés...) ; chromatographie flash automatisée, HPLC-MS ; RMN ; micro-ondes ; chemoinformatique (Reaxys, Biovia Notebook, MOE, Pymol...).

Références :

Deprez-Poulain, R. *et al.* Catalytic site inhibition of insulin-degrading enzyme by a small molecule induces glucose intolerance in mice. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, e:8250.