

Nice, 6 Mars 2016

Objet: Proposition d'un sujet de thèse pour la campagne 2016

Titre: Développement de nouvelles méthodologies de synthèse conduisant à des sondes fluorescentes innovantes sensibles aux changements environnementaux.


Présentation du groupe de recherche: Le groupe "Sondes Fluorescentes" à "l'Institut de Chimie de Nice (ICN) - UMR 7272" s'intéresse à la conception et à la synthèse de sondes fluorescentes innovantes pour le marquage de l'ADN. Ce groupe fait partie de l'équipe "Molécules Bioactives" qui offre les conditions et l'environnement adéquats à la réalisation de ce projet de recherche. Facilités en libre-service: LCMS, RMN 200-500 MHz, Combi-Flash, HPLC, Spectrophotomètre UV-Vis, Spectrofluorimètre, Appareil Micro-Ondes, hydrogénation à flux continu, synthèse en phase solide, etc.

Pour l'étude et la compréhension de systèmes biomoléculaires, la spectroscopie de fluorescence s'est imposée comme une technique de choix de par son caractère non intrusif et sa grande sensibilité de réponse. Néanmoins, l'élaboration de fluorophores innovants qui satisfassent parfaitement à un cahier des charges rigoureux et exigeants (telles que la sensibilité aux changements environnementaux, la brillance, la photostabilité, la compatibilité avec les sources lasers) s'avère une tâche extrêmement complexe.

Dans ce contexte, notre équipe a récemment développé différentes approches basées sur des couplages pallado-catalysés (Buchwald-Hartwig, Sonogashira, Stille) pour accéder à des sondes fluorescentes de type « push-pull ». La versatilité des approches développées, a permis de constituer diverses bibliothèques de fluorophores présentant de larges gammes de donneurs et d'accepteurs et donc ainsi de moduler et d'affiner les propriétés spectroscopiques. De par le transfert de charge qui s'opère entre les groupements donneur et accepteur, ces fluorophores présentent des avantages majeurs qui leur permettent de se soustraire d'un grand nombre de contraintes souvent associées aux sondes conventionnelles (autofluorescence, diffusion, extinction du signal indésirable, fluctuations liées à l'instrumentation). Leur absorption dans le visible et leur émission solvatochromique fortement décalée vers le rouge en font des outils performants pour étudier des assemblages supramoléculaires divers et variés (interactions ADN/protéine, bicouche lipidique, polymères...). Leurs caractérisations spectroscopiques supportées par des calculs TD-DFT ont fourni des informations clés sur la relation structure (effets stéréoelectroniques) / photophysique. Comme preuve de concept, nous avons montré que des fluorophores aux caractéristiques spectrales adaptées aux exigences des applications envisagées pouvaient être rationnellement conçus en combinant approches théorique et pratique, ce qui représente un atout majeur.

Dans ce cadre, notre objectif sera d'étendre cette approche rationnelle à la constitution de boîtes à outils fluorescents aux propriétés photophysiques optimisées capables de lever les verrous des outils actuellement disponibles. Ces émetteurs seront par la suite utilisés pour étudier des structures macromoléculaires telles que les A- et i-motifs ainsi que les G-quadruplexes qui posent de nombreuses interrogations. Ce projet de chimie clairement orienté « méthodologies &

synthèse » se situant à l'interface de la biophysique et de la biologie s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entre l'Institut de Chimie de Nice (UMR 7272 CNRS) et le Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie à Strasbourg (UMR 7213 CNRS). Il s'appuie sur des résultats préliminaires solides et est actuellement soutenu par une ANR blanche (2013-2016). Le candidat recherché devra être chimiste organicien avec des bases solides en synthèse organique et de bonnes connaissances en analyse structurale (RMN, MS). Des connaissances à l'interface de la chimie et de la biologie seront appréciées.



Prof. Alain BURGER

- 1) J. Shaya, F. Fontaine-Vive, B. Y. Michel, A. Burger "Rational design of push-pull fluorene dyes: synthesis and structure-photophysics relationship" *Chem. Eur. J.* **2016**, accepted.
- 2) P. F. Barthes, K. Gavvala, D. Dziuba, D. Bonhomme, I. A. Karpenko, A. S. Dabert-Gay, D. Debayle, A. P. Demchenko, R. Benhida, B. Y. Michel, Y. Mély, A. Burger "Dual emissive analogue of deoxyuridine as a sensitive hydration-reporting probe for discriminating mismatched from matched DNA and DNA/DNA from DNA/RNA duplexes" *J. Mater. Chem. C* **2016**, 4, 3010–3017.
- 3) N. P. F. Barthes, I. A. Karpenko, D. Dziuba, M. Spadafora, J. Auffret, A. P. Demchenko, Y. Mély, R. Benhida, B. Y. Michel, A. Burger "Development of environmentally sensitive fluorescent and dual emissive deoxyuridine analogues" *RSC Advances* **2015**, 5, 33536–33545.
- 4) A. A. Kuznetsova, N. A. Kuznetsov, Y. N. Vorobjev, N. P. F. Barthes, B. Y. Michel, A. Burger, O. S. Fedorova "New Environment-Sensitive Multichannel DNA Fluorescent Label for Investigation of the Protein-DNA Interactions", *PLoS ONE* **2014** 9 (6): e100007.
- 5) D. Dziuba, I. A. Karpenko, N. P. F. Barthes, B. Y. Michel, A. S. Klymchenko, R. Benhida, A. P. Demchenko, Y. Mély, A. Burger "Rational design of a solvatochromic fluorescent uracil analogue with dual-band ratiometric response based on 3-hydroxychromone" *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1998–2010.
- 6) D. Dziuba, V. Y. Postupalenko, M. Spadafora, A. S. Klymchenko, V. Guérineau, Y. Mély, R. Benhida, A. Burger "A Universal Nucleoside with Strong Two-Band Switchable Fluorescence and Sensitivity to the Environment for Investigating DNA Interaction" *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10209–10213.
- 7) C. A. Kenfack, A. S. Klymchenko, G. Duportail, A. Burger, Y. Mély "Ab initio study of the solvent H-bonding effect on ESIPT reaction and electronic transitions of 3-hydroxychromone derivatives" *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14, 8910–8918
- 8) N. Martinet, B. Y. Michel, P. Bertrand, R. Benhida "Small molecules DNA methyltransferases inhibitors" *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 263–273.