

Laboratoire de Chimie & Biochimie

Pharmacologiques et Toxicologiques

UNIVERSITÉ
PARIS DESCARTES

Université Paris Descartes - CNRS UMR 8601

45, rue des Saints Pères 75006 Paris (France)



cb

U-PC

Université Sorbonne
Paris Cité

C. GRAVIER-PELLETIER

Synthèse Organique
pour la **Recherche Biomédicale**



- 2 DR CNRS : P. Dalko, C. Gravier-Pelletier
- 2 PR : H. Dhimane, G. Prestat
- 3 MCU : F. Berhal, P. Busca, S. Calvet-Vitale
- 1 IE CNRS : L. Le Corre

Pôle SET, Sciences fondamentales et technologies pour le vivant

23 mars 2016

Force et originalité des travaux de recherche

❖ Expertise : chimie organique

Synthèse multi-étapes de structures complexes pour l'interface chimie – biologie

Méthodologie de synthèse, synthèse orientée vers la diversité

Réactions domino, catalyse organométallique

❖ Objectifs

Synthèse d'inhibiteurs d'enzymes

Sondes moléculaires pour la biologie

Nouvelles méthodologie de synthèse

❖ Projets illustratifs

Peptidoglycane bactérien

FGFR3

CDG

Mucoviscidose

Peptidoglycane : contexte et objectifs

OBJECTIF : Antibactériens de structure innovante dirigés contre des cibles biologiques peu ou pas exploitées, pour retarder l'émergence de résistance

Peptidoglycane bactérien

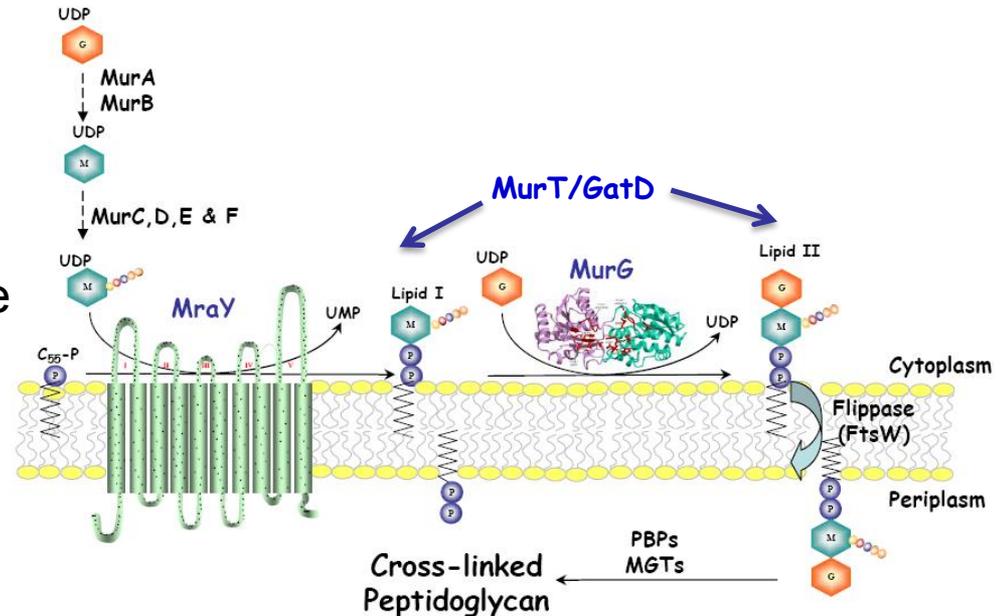
- Spécifique aux bactéries
- Sans équivalent chez les eucaryotes
- Enzymes essentielles et ubiquitaires

Inhibiteurs des enzymes MraY, MurG

- Pas d'inhibiteurs en utilisation clinique
- Structures RX pour MurG
- Structure RX pour MraY (2013)

Inhibiteurs du complexe MurT/GatD

- Essentiel chez *S. aureus*
- Essentiel pour activité TP des PBP's de *S. pneumoniae*



Peptidoglycane : contexte et objectifs

OBJECTIF : Antibactériens de structure innovante dirigés contre des cibles biologiques peu ou pas exploitées, pour retarder l'émergence de résistance

Peptidoglycane bactérien

- Spécifique aux bactéries
- Sans équivalent chez les eucaryotes
- Enzymes essentielles et ubiquitaires

Etudes biochimiques

A. Bouhss, D. Mengin-Lecreux



I2BC, UMR 9198 CEA CNRS Paris Sud

Enveloppes Bactériennes et Antibiotiques

Inhibiteurs des enzymes MraY, MurG

- Pas d'inhibiteurs en utilisation clinique
- Structures RX pour MurG
- Structure RX pour MraY (2013)

Tests in cellulo

A. Amoroso, B. Joris



Centre d'Ingénierie des Protéines, Liège

Physiologie et Génétique Bactériennes

Inhibiteurs du complexe MurT/GatD

- Essentiel chez *S. aureus*
- Essentiel pour activité TP des PBP's de *S. pneumoniae*

Etudes biochimiques et structurales

A. Zapun, T. Vernet



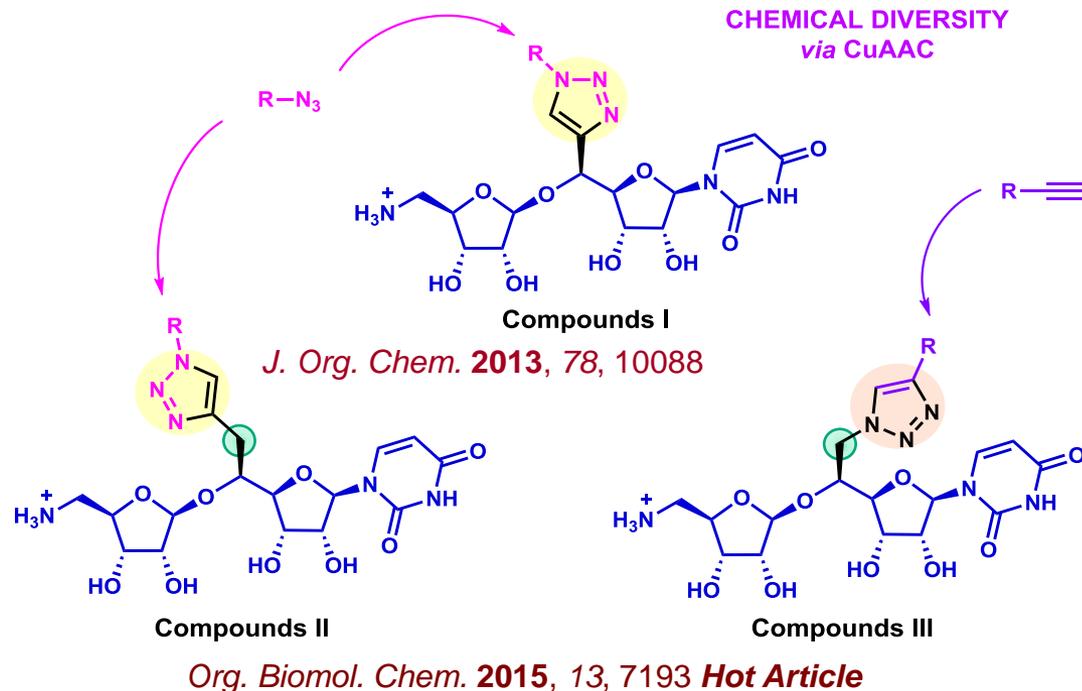
UMR 5075 CEA CNRS, IBS Grenoble

Groupe Pneumocoque

Peptidoglycane : inhibiteurs de MraY et MurG

Inhibiteurs de MraY (*R. Ben-Othman* ATER, LLC, SCV, CGP)

Porteur : C. Gravier-Pelletier

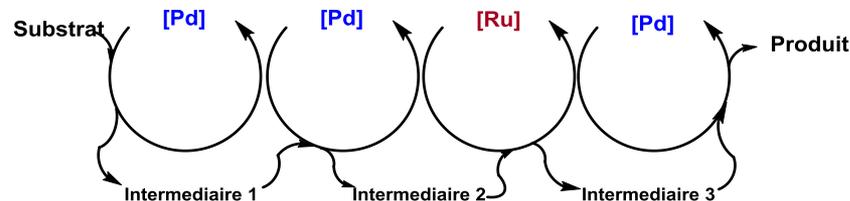
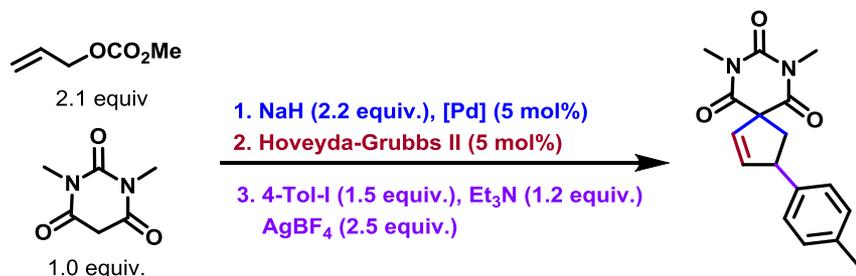


30 composés

18 inhibiteurs de MraY
($15 < IC_{50} < 150 \mu M$)
2 inhibiteurs actifs
sur MRSA (8 $\mu g/mL$)

Inhibiteurs de MurG (*A.-D. Manick*, FB, GP)

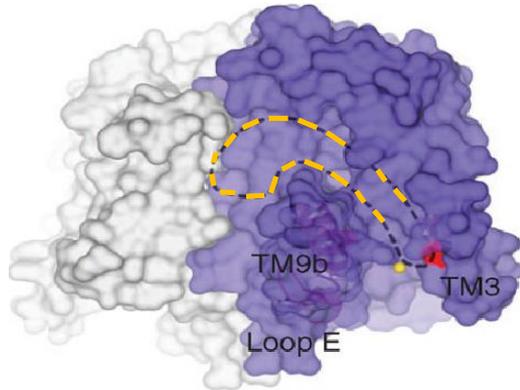
Porteur : G. Prestat



Publication en projet

Peptidoglycane

Cristallographie

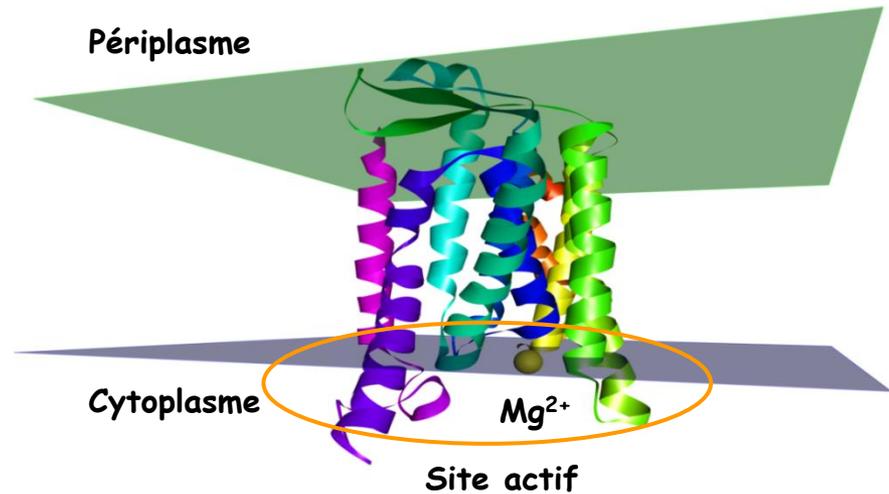


MraY *Aquifex aeolicus*

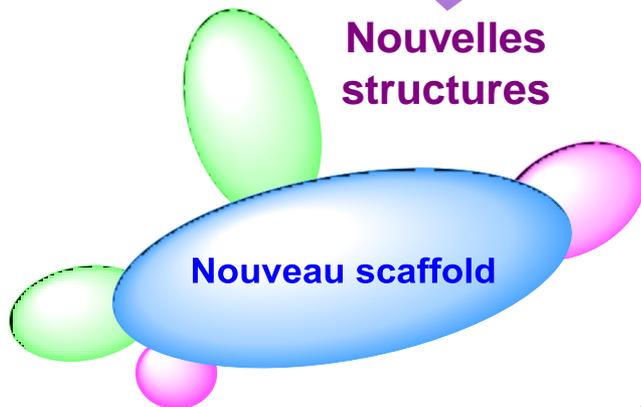
PDB : 4J72

Chung et al. *Science* 2013, 341, 1012

Modélisation moléculaire (*LLC*, *NET*, *NP*)



Screening virtuel Scaffold Hopping



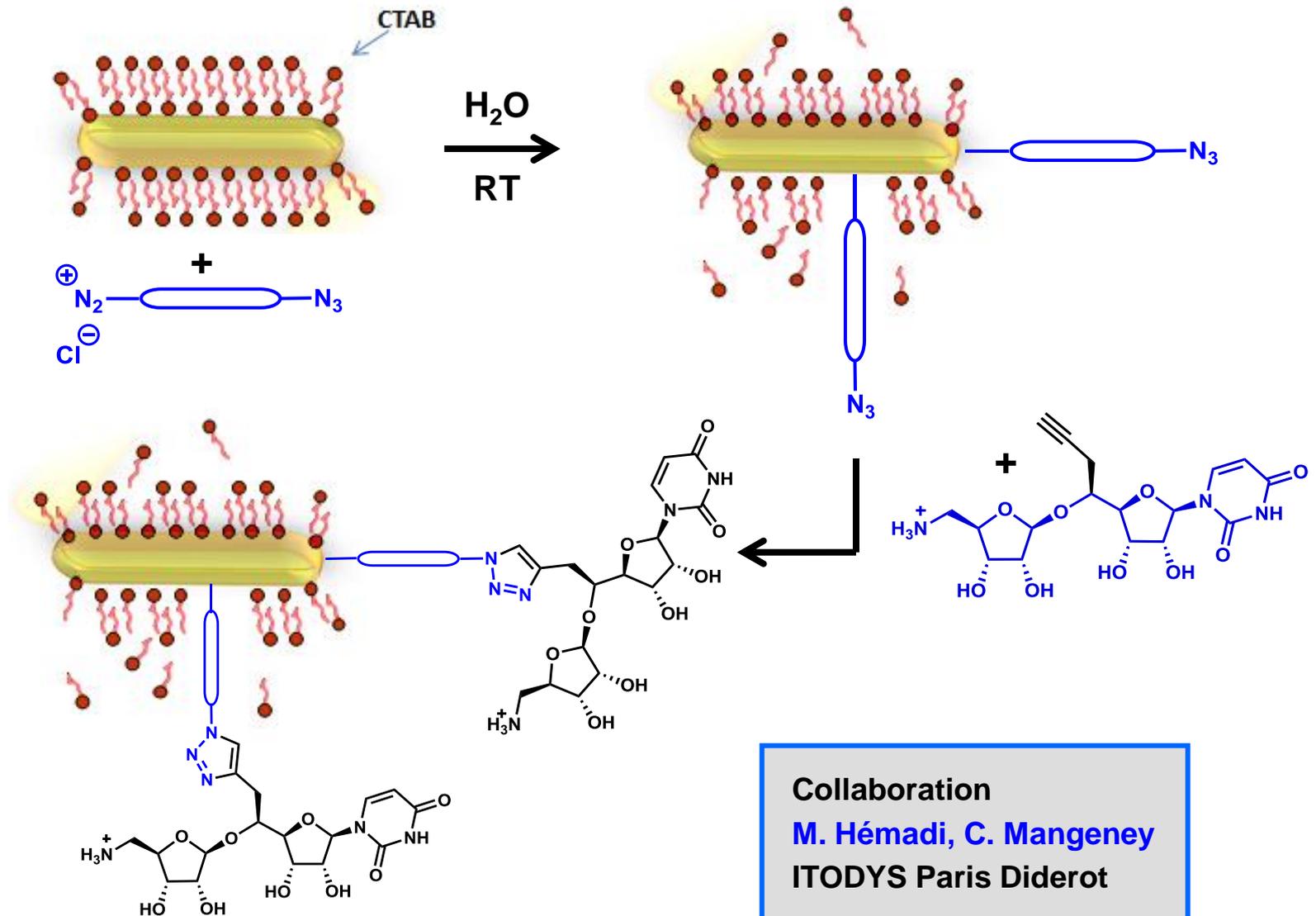
Collaboration

N. Evrard, N. Pietrancosta

Plateforme de modélisation
CICB

Peptidoglycane

Vectorisation NPAu (Projet)



Peptidoglycane : **Projet PATI**

Peptidoglycan **Amido**Transferase **I**nhibitors

- MurT/GatD modifie un AA du substrat
- Essentiel in *S. aureus* et *S. pneumoniae*
- Déplétion du complexe :
 - ↘ la résistance à la méthicilline chez *S. aureus*
 - ↗ la susceptibilité à la dégradation par le lysosyme



Amidotransférase = cible
Synergie β -lactames -
facteurs de défense de l'hôte

Porteur : **C. Gravier-Pelletier**

Financement : **IMMI Inserm AstraZeneca 2015-17**

Collaborateurs : **A. Zapun, T. Vernet** IBS Grenoble

N. Evrard, N. Pietrancosta

Plateforme modélisation moléculaire CICB

Résultats préliminaires (*A. Zapun*)

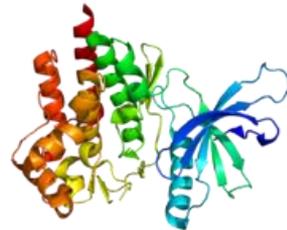
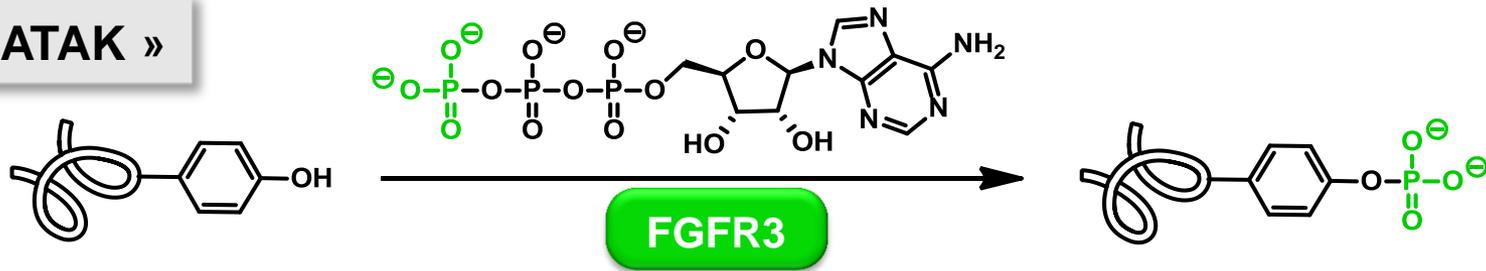
Résolution à 3Å de la structure 3D

Objectifs

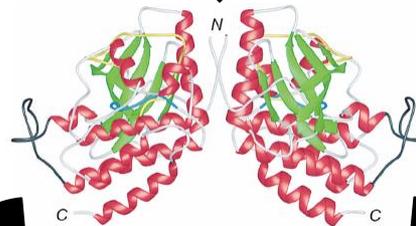
- Identifier des « leads »
- Synthétiser et évaluer des inhibiteurs potentiels

FGFR3 : contexte & objectifs

ANR « ATAK »



Mutations



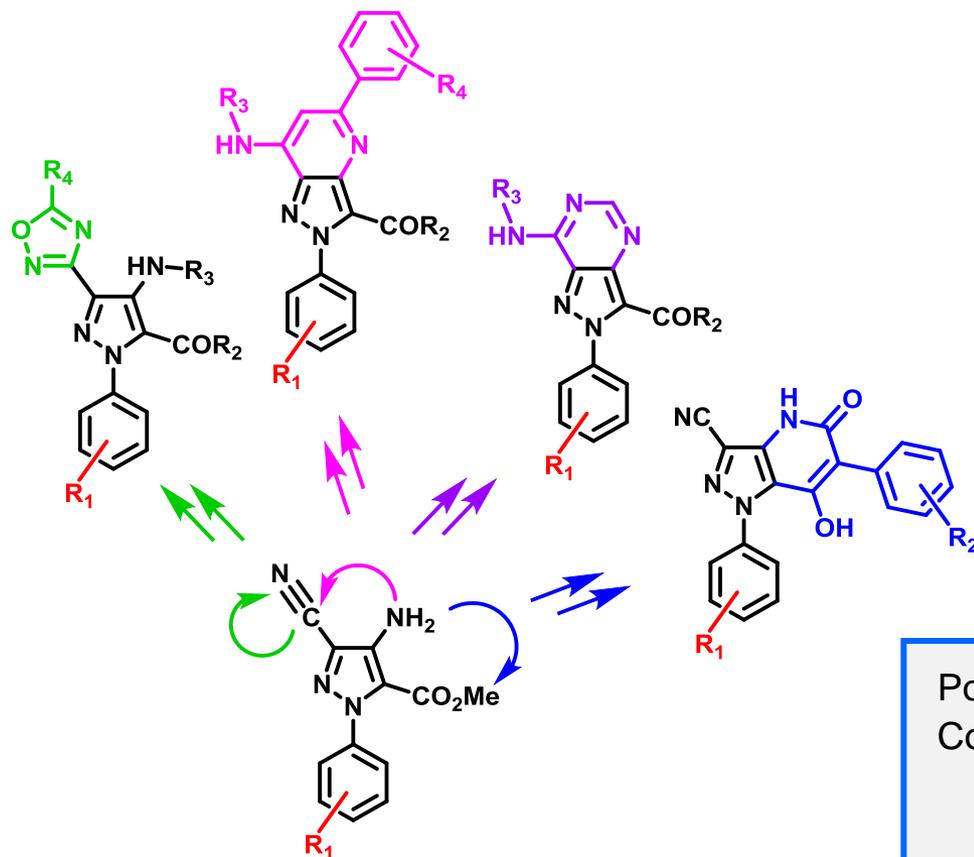
Perturbation de l'activité kinase

Inhibiteurs

Pathologies
(nanisme, cancer)

FGFR3

Résultats (*Thèse L. Le Corre, A. Guillard, GP, CGP, PB*)



- conception et synthèse d'inhibiteurs
- synthèse orientée vers la diversité
- économie d'étapes

Porteur : **P. Busca**

Collaborateurs : **L. Legeai-Mallet** (Imagine, P5)

F. Barbault (ITODYS, P7)

R. Brayner (ITODYS, P7)

Org. Biomol. Chem. **2015**, 13, 409

J. Comput. Aided Mol. Des. **2015**, 29, 619

Brevet INSERM

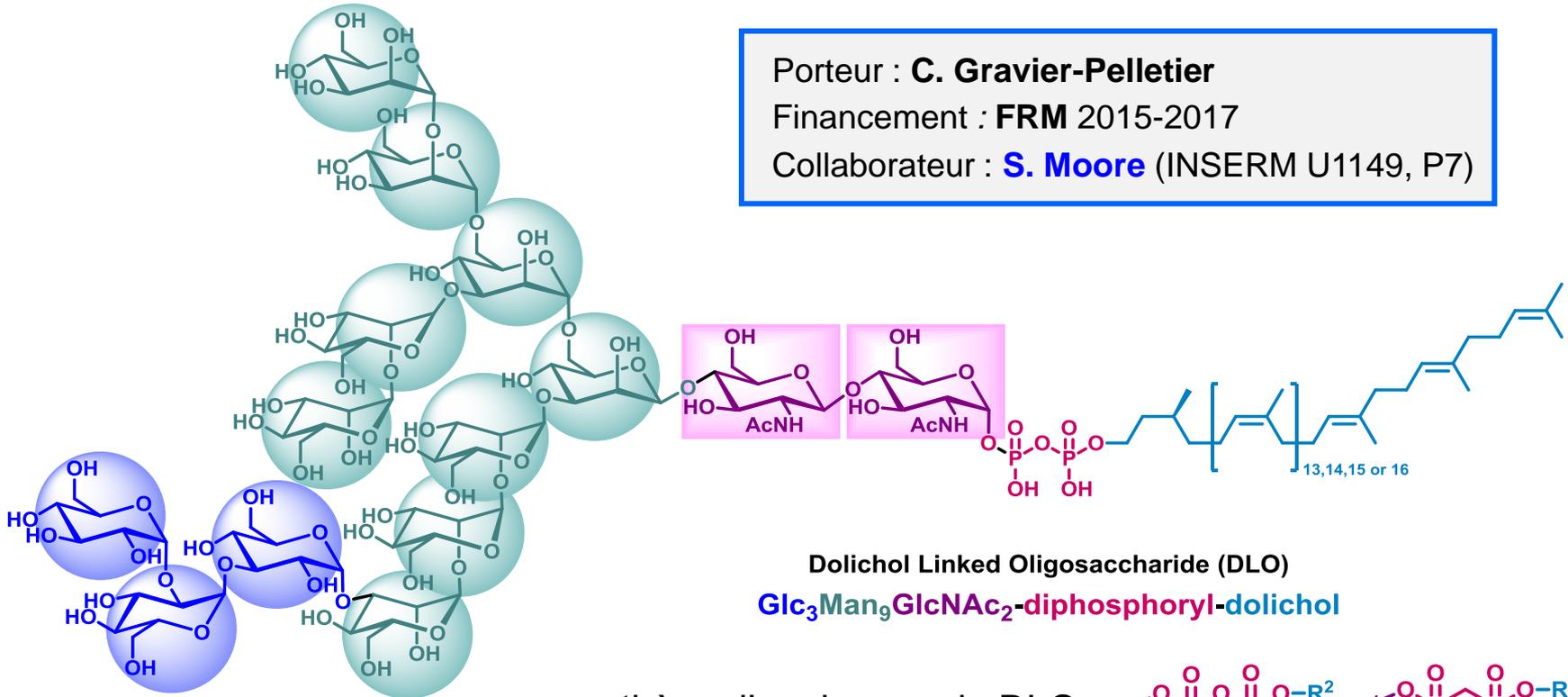
Maladies Congénitales de Glycosylation

Projet Dolicontrol (*M. Bosco, PB, CGP*)

Porteur : **C. Gravier-Pelletier**

Financement : **FRM 2015-2017**

Collaborateur : **S. Moore** (INSERM U1149, P7)



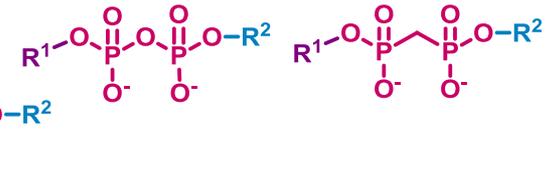
2 Publications en cours

▪ synthèse d'analogues du DLO

▪ sondes / inhibiteurs

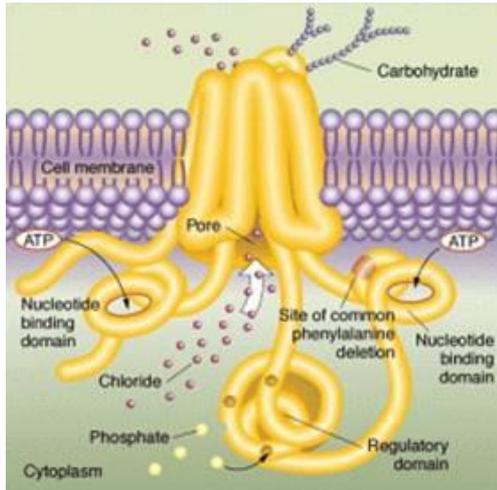
▪ chimie des sucres

▪ phosphates et phosphonates



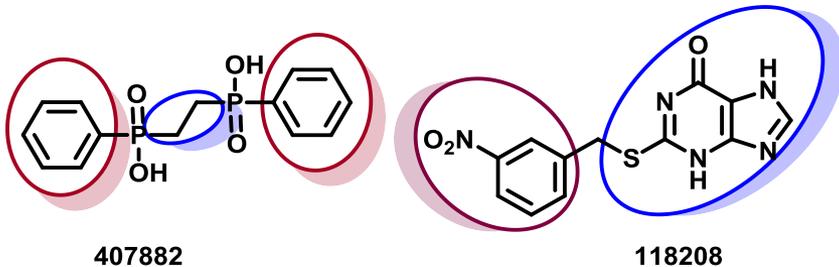
Mucoviscidose

ANR CORCF (**G. Creste**, FB, SCV, GP, CGP)



- Fibrose kystique : maladie rare, mutation gène *CFTR*
- *CFTR* : membrane des cellules épithéliales canal ionique (I, Br, Cl, SCN)
- Mutation F508-del : 70% des patients fluidification anormale des épithéliums glandulaires

Objectif : synthèse de composés perturbant l'interaction *CFTR*-F508del et la kératine 8



2 Publications en projet

Porteur : **C. Gravier-Pelletier**

Financement : **ANR** 2014-2017

Collaborateur : **A. Edelman** (INSERM U 845, Necker)

Attentes de l'équipe vis-à-vis d'actions organisées par le pôle SET

Soutien de la chimie aux interfaces

- Projets : personnel (PhD, Post-docs), fonctionnement
- Type BQR pour le démarrage de projets
- Jeunes chercheurs HDR
- Formations technologiques en vue de projet à l'interface

Guillaume Prestat
Farouk Berhal
Patricia Busca
Sandrine Calvet-Vitale
Laurent Le Corre

Post-docs, ATER

Astrid Beyer
Michaël Bosco
Raja Ben-Othman

PhD

Mickaël Fer
Anne-Doriane Manick

IE

Geordie Creste
Arthur Guillard

M2

Sidonie Aubert
Bénédicte Charles
Anis Halli
Stéphanie Mendes
Mariana Patrao
Sarah Richard

L3

Martin Oliver
Perrine Challaux



N. Evrard
N. Pietrancosta
Plateforme de modélisation CICB

D. Mengin-Lecreux, A. Bouhss
H. van Tilbeurgh
I2BC, UMR 9198 CEA CNRS Paris Sud
A. Amoroso, B. Joris
Centre d'Ingénierie des Protéines, Liège
A. Zapun, T. Vernet
UMR 5075 CEA CNRS, IBS Grenoble
M. Hémadi, C. Mangeney
ITODYS, Paris Diderot

L. Legeai-Mallet
IMAGINE, Paris Descartes
F. Barbault
ITODYS, Paris Diderot
R. Brayner
ITODYS, Paris Diderot

S. Moore
INSERM U1149, Paris Diderot

A. Edelman
INSERM U 845, Necker