

Proposition de sujet de stage

2^{ème} semestre du M2

Année universitaire 2022-2023

Équipe : Biophotonique des Interactions Moléculaires et Cellulaires

Unité : Laboratoire de Bioimagerie et Pathologies (LBP) – UMR 7021

Adresse : Faculté de Pharmacie, 74 route du Rhin, Illkirch-Graffenstaden

Site internet de l'équipe d'accueil : <https://lbp.unistra.fr/equipes-de-recherche/biophotonique-des-interactions-moleculaires-et-cellulaires>

École doctorale de rattachement de l'équipe d'accueil : ED 414

Titre du stage : Optimisation de la synthèse d'un analogue isomorphe de la guanosine fluorescent pour le marquage de l'ARN

Résumé : L'ARN intervient dans de nombreux processus cellulaires (traduction, régulation des gènes, activité catalytique, ..) et ses fonctions dépendent notamment de sa conformation (structure secondaire). L'étude des conformations de l'ARN est donc un élément important pour comprendre son implication dans divers processus biologiques. Afin d'étudier la dynamique des acides nucléiques, différents outils ont été développés ; parmi eux se trouvent les nucléobases fluorescentes.¹ Ces dernières s'avèrent être des outils chimiques et biologiques puissants pour l'étude des structures (conformations), activités et environnement des acides nucléiques. Lors de leur incorporation dans les acides nucléiques - en remplacement de leurs analogues naturels - les perturbations structurelles et fonctionnelles pouvant être observées avec d'autres sondes fluorescentes sont amoindries. En effet, en plus d'être hautement fluorescents, certains de ces composés présentent l'avantage d'être isomorphes voire même isofonctionnels.²

Notre laboratoire s'intéresse à la synthèse d'un analogue isomorphe de la guanosine fluorescent pour son incorporation dans l'ARN par voie chimique et enzymatique. Cependant, la synthèse de ce composé est décrite avec un très faible rendement global. L'objectif du stage est d'optimiser cette voie de synthèse afin de pouvoir s'affranchir des étapes délicates, peu reproductibles ou de faible rendement. L'étudiant(e) réalisera la synthèse et contrôlera les propriétés de fluorescence des objets synthétisés³ afin de vérifier leur intégrité avant leur incorporation dans l'ARN.

Mots-clés : synthèse organique multi-étapes, sondes fluorescentes, optimisation

Qualités – compétences recherchées pour le candidat : Le (la) candidat(e) doit avoir une forte motivation pour le travail en équipe, un goût pour l'interface chimie/biologie et de bonnes connaissances en synthèse organique. Des connaissances en fluorescence seront appréciées mais ne sont pas indispensables.

Contacts : Dr A. Bourderioux (bourderioux@unistra.fr) ; Dr D. Dziuba (dmytro.dziuba@unistra.fr) ; Pr. Y. Mely (mely@unistra.fr)

¹ "Fluorescent nucleobases as tools for studying DNA and RNA." Xu, W.; Chan, K. M.; Kool, E. T. *Nat. Chem.* **2017**, *9*(11), 1043-1055.

² a) "Emissive RNA Alphabet." Shin, D.; Sinkeldam, R. W.; Tor, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(38), 14912-14915. b) "Chemical Mutagenesis of an Emissive RNA Alphabet." Rovira, A. R.; Fin, A.; Tor, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*(46), 14602-14605.

³ "Fundamental photophysics of isomorphous and expanded fluorescent nucleoside analogues." Dziuba, D.; Didier, P.; Ciaco C.; Barth, A.; Seidel, C.A.M.; Mely, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*(12), 7062-7107.