

Montpellier, le 7 décembre 2015



Pr Gilles Subra  
Institut des Biomolécules Max Mousseron, IBMM  
Faculté de Pharmacie de Montpellier  
15 Avenue Charles Flahault, 34093 Montpellier. France  
+33 4 11 75 96 05  
Gilles.subra@univ-montp1.fr

Melle Aleksandra Kalistratova a obtenu son master à l'Université de technologie chimique et de métallurgie de Sofia en Bulgarie en 2010. Elle a ensuite commencé une thèse en cotutelle avec l'université de Montpellier au sein de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron de Montpellier et le Département de Chimie Organique de l'Université de Technologie Chimique et de Métallurgie (UTCM) de Sofia en Bulgarie. Le sujet étudié concerne la « Modulation des propriétés des peptides bioactifs : Nouveaux développements de la réaction de transfert O-N acylique et Dimérisation de peptides non protégés ».

Une convention a été signée entre les deux universités permettant à Melle Kalistratova d'effectuer des séjours de 5 mois par an en France. J'ai co-encadré les travaux de thèse de Melle Kalistratova avec le Dr. Muriel Amblard, responsable de l'équipe F9 « Acides Aminés, Hétérocycles, Peptides & Protéines » de l'IBMM.

Le travail de recherche de Melle Kalistratova a porté sur des différentes stratégies pour concevoir et synthétiser des analogues de peptides bioactifs. En particulier, de nouvelles méthodologies pour la synthèse de peptides agrafés (stapled peptides) et de dimérisation de peptides ont été développées. La conception et la synthèse de dimères d'une séquence dérivée de la protéine apoptotique p53 et de dimères de la séquence du GHRP-6 (growth hormone releasing peptide) ont pu ainsi être préparées et pourront être testés dans le futur. Ces travaux s'intègrent pleinement dans les thèmes de recherche du Département de Chimie Organique de l'UTCM qui a une expérience importante dans le domaine de la synthèse de peptides biologiquement actifs.

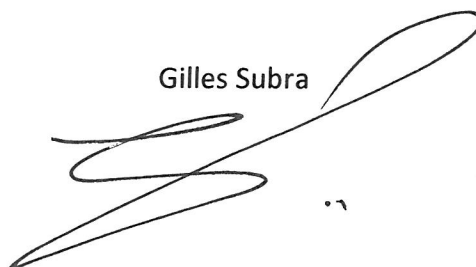
La première partie des travaux de thèse Melle Kalistratova a concerné le développement d'une nouvelle agrafe, pour la synthèse de peptides agrafés par formation d'une liaison de type O-acyl isodipeptidique entre les chaînes latérales de résidus appropriés et judicieusement placés dans la séquence d'un peptide. Pour cela, Melle Kalistratova a mis au point la synthèse de nouveaux synthons qu'elle a ensuite introduit dans des séquences peptidiques modèles afin d'étudier la formation de l'agrafe. Un travail important de synthèse et de mise au point a été effectué avant de valider la stratégie. Ensuite, la réaction de transfert O-N acylique à pH physiologique a été mise au point afin de convertir la liaison ester (depsipeptide) de l'agrafe en liaison amide. Cette stratégie permet une amélioration de la solubilité d'un peptide hydrophobe agrafé, avant son réarrangement à pH neutre. Ce travail a été soumis pour publication au Journal of Peptide Science et a été accepté sous réserve de revisions mineures.

Melle Kalistratova a également travaillé sur une méthodologie nouvelle pour la dimérisation de peptides non protégés. Cette méthode est présentée dans une seconde partie de sa thèse. Elle repose sur la formation de liaisons siloxane en conditions aqueuses à pH 7, entre des peptides hybrides portant chacun un groupement diméthylchlorosilane. Des dimères dérivés de la protéine p53, impliquée dans l'apoptose et plusieurs dimères de la séquence du GHRP-6 (growth hormone releasing peptide) ont été également synthétisés, avec des bras diméthylhydroxysilane placés à différentes positions de la séquence. Ces composés sont actuellement en cours d'évaluation et un manuscrit portant sur cette étude est en préparation avec notamment l'étude RMN de la formation et de la stabilité de la liaison Siloxane.

Compte tenu de la quantité de travail fourni par Melle Kalistratova et des techniques apprises durant ses travaux de thèse, je donne un avis favorable à la soutenance de thèse de la candidate en vue d'obtenir le grade de Docteur de l'Université de Sofia et de Montpellier.

Fait à Montpellier, le 7 décembre 2015

Gilles Subra

A stylized, handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.