



Montpellier, le 6 décembre 2015

Dr Muriel Amblard,
Institut des Biomolécules Max Mousseron, IBMM
Faculté de Pharmacie de Montpellier
15 Avenue Charles Flahault, 34093 Montpellier. France
+33 4 11 75 96 05
Email: muriel.amblard@univ-montp1.fr

Après avoir obtenu un master à l'Université de technologie chimique et de métallurgie de Sofia en Bulgarie en 2010, Melle Aleksandra Kalistratova s'est engagée dans une thèse concernant la « Modulation des propriétés des peptides bioactifs : Nouveaux développements de la réaction de transfert O-N acylique et Dimérisation de peptides non protégés ». Cette thèse a été réalisée en co-tutelle dans le cadre d'une collaboration entre l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM, Université de Montpellier) et le Département de Chimie Organique de l'Université de Technologie Chimique et de Métallurgie (UTCM) de Sofia en Bulgarie. Une convention de co-tutelle a été signée entre les deux universités permettant à Melle Kalistratova d'effectuer ses travaux de thèse par alternance dans les deux laboratoires.

Les travaux de thèse de Melle Kalistratova, que j'ai co-encadrée au sein de l'équipe F9 « Acides Aminés, Hétérocycles, Peptides & Protéines » de l'IBMM avec le Prof Gilles Subra ont couvert des aspects appliqués et fondamentaux pour la conception et la synthèse de molécules bioactives. En particulier, de nouvelles méthodologies pour la synthèse de peptides agrafés (stapled peptides) et de dimérisation de molécules bioactives ont été développées. L'aspect appliqué de ce projet a porté principalement sur 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). Ces travaux s'intègrent 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.

Dans la deuxième partie de sa thèse, Melle Kalistratova a travaillé sur une méthodologie nouvelle pour la dimérisation de peptides non protégés. Cette méthode repose sur la formation de liaisons siloxane entre des peptides hybrides portant chacun un groupement diméthylchlorosilane. Tout d'abord, une séquence dérivée de la protéine p53, impliquée dans l'apoptose a été synthétisée. A titre de comparaison, cette même séquence a été dimérisée en utilisant la cycloaddition d'Huisgen entre deux peptides modifiés possédant un azoture ou un alcyne en position N-terminale. Enfin, 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. L'homodimérisation a été effectuée dans l'eau à pH neutre afin de « mimer » les conditions physiologiques. Ces composés sont actuellement en cours d'évaluation et un manuscrit portant sur cette étude est en préparation.

En conclusion, au regard du travail effectué par la candidate et des compétences acquises durant sa thèse, je donne un avis favorable à la soutenance de thèse de Melle Kalistratova en vue d'obtenir le grade de Docteur de l'Université de Sofia et de Montpellier.

Fait à Montpellier, le 6 décembre 2015

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Muriel Amblard', written over a horizontal line.

Muriel Amblard