



Master A3M

Proposition de Stage

Titre du stage :

Etudes théoriques par modélisation moléculaire d'un mécanisme de réticulation innovant entre un dérivé d'acide phénylboronique et des polyols

Structure d'accueil :

Intitulé : CEISAM

Nom du responsable : Jean-Michel Bouler

Stage destiné aux étudiants de :

Master 1

Master 2

Master 1 et 2

Responsables du stage :

Nom : Jean-Yves Le Questel & Vianney Delplace

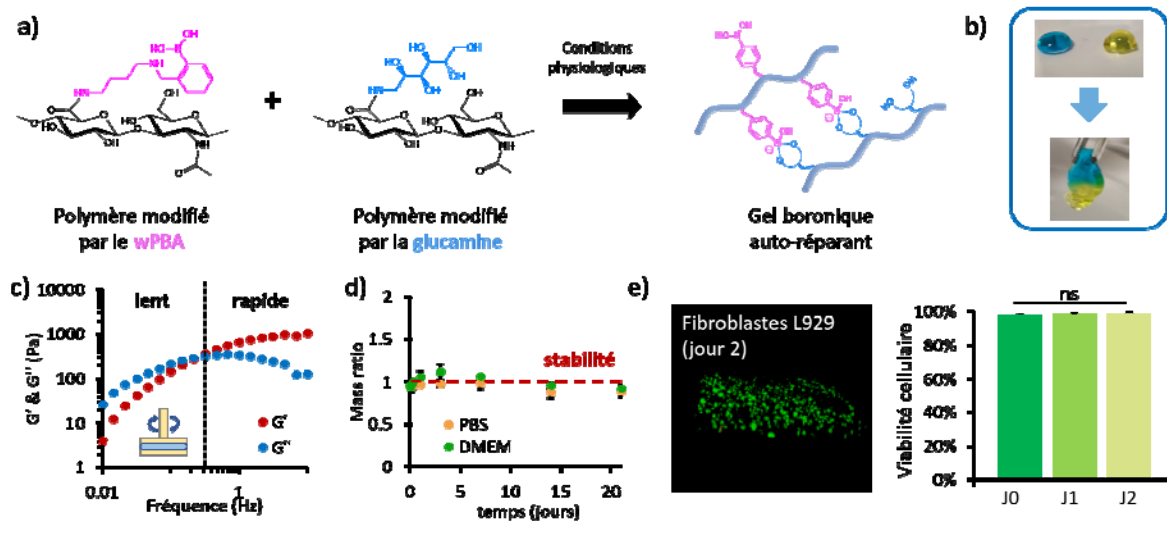
Tél. : 02 51 12 55 63

E-mails : jean-yves.le-questel@univ-nantes.fr

vianney.delplace@univ-nantes.fr

Description du stage proposé :

Dans le cadre du projet SELF'HY (« Self-Healing Hydrogels for Osteoarthritis »), financé par l'initiative NExt Junior Talent, le laboratoire RMeS (INSERM U1229) explore l'utilisation de réactions dynamiques covalentes, en particulier la formation d'esters boroniques, comme stratégie de réticulation pour la mise au point d'hydrogels injectables. C'est dans ce contexte qu'un nouveau couple « acide phénylboronique/diol » à forte interaction a été découvert. Ce couple est constitué de l'acide phénylboronique de type Wülff (wPBA) et de la glucamine. Une fois chacune de ces deux molécules immobilisée sur un polymère d'intérêt (e.g., l'acide hyaluronique), nous avons démontré que leur mélange permet la formation d'hydrogels injectables en conditions physiologiques (Figure 1). Nos études ont montré que ces hydrogels présentent un gonflement minimal, une stabilité de plusieurs mois en milieu biologique, et permettent la culture de cellules en trois dimensions, ouvrant la voie à leur utilisation pour des applications biomédicales. Cependant, le mécanisme d'interaction entre le wPBA et la glucamine reste mal compris. Notamment, l'effet de la stéréochimie des groupements alcool sur la force d'interaction reste à élucider ; et, parmi les différents diols que présente la glucamine, le diol impliqué dans le mécanisme de condensation reste à identifier. En collaboration avec le CEISAM (JY Le Questel ; équipe ModES – Modélisation Et Spectroscopie), nous proposons un stage de master destiné à modéliser l'interaction entre le wPBA et la glucamine.



Quel est le mécanisme moléculaire?

Fragments d'intérêt par ordre de réactivité

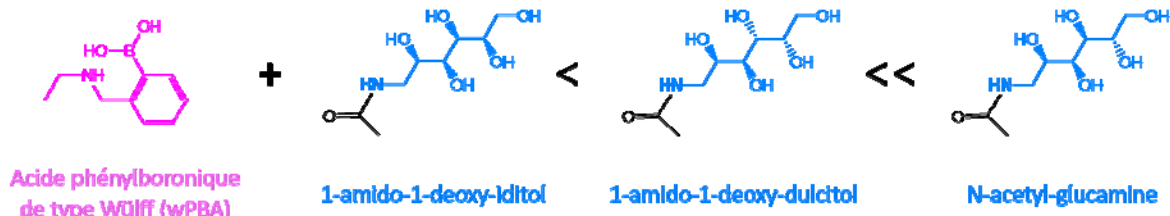


Figure 1. Découverte d'une nouvelle stratégie de réticulation pour la formation d'hydrogels injectables, dont le mécanisme reste à élucider. (a) Un nouveau couple constitué de l'acide phénylboronique de type Wülf (wPBA) et de la glucamine a été découvert, (b) permettant la formation d'hydrogels auto-réparants. (c) Le caractère viscoélastique des hydrogels a été démontré, ainsi que (d) leur stabilité en milieu biologique, et (e) leur cytocompatibilité. L'étude du mécanisme moléculaire expliquant la forte interaction observée constitue l'objet de ce stage.

Au cours de ce stage, l'étudiant réalisera donc au CEISAM des études de modélisation moléculaire mettant en œuvre des méthodes quantiques dans le but (i) de déterminer les conformères de basse énergie des différents réactifs à travers leur analyse conformationnelle, (ii) d'étudier l'évolution de descripteurs théoriques de leurs propriétés en termes d'interactions moléculaires (ex : pouvoir donneur et accepteur de liaison H, conformations stabilisées par des liaisons H intramoléculaires), et (iii) de modéliser la réaction entre le dérivé de l'acide phénylboronique et des polyols, afin d'obtenir des grandeurs thermodynamiques théoriques permettant de rationaliser les différences de réactivité observées. En parallèle, des études expérimentales par RMN quantitative du Bore, et/ou de liaison compétitive par spectroscopie de fluorescence, pourront être menées, permettant la détermination de constantes d'équilibre expérimentales à mettre en perspective avec les résultats obtenus *in silico*.

L'ensemble de ces résultats permettra d'envisager la synthèse de nouveaux dérivés boroniques et de nouveaux polyols aux interactions contrôlées, ouvrant la voie à la conception d'hydrogels aux propriétés de viscoélasticité ajustables pour une large variété d'applications biomédicales.

Durant ce stage, une grande partie du travail de recherche sera donc consacrée à des études de modélisation moléculaire, plus précisément de chimie quantique, grâce à des ressources (machines de calculs et programmes) disponibles au sein de l'équipe ModES du CEISAM. L'étudiant doit donc être particulièrement motivé par ces aspects.