

**Thème de recherche en vue de l'établissement d'une candidature au concours CR CNRS :
Lipides acétyléniques bioactifs**

Contact : Yves Génisson (genisson@chimie.ups-tlse.fr / 06 40 78 35 90)

Les éponges marines constituent une source d'hydrocarbures riches en triples liaisons carbone-carbone, éventuellement hydroxylés, appelés lipides acétyléniques. Un grand nombre de tels métabolites présente une cytotoxicité contre les cellules cancéreuses avec des CE_{50} de l'ordre du micromolaire. Une catégorie intrigante de lipides acétyléniques est caractérisée par la présence d'un motif alcynylcarbinol sur un squelette aliphatique linéaire, certains pouvant présenter une symétrie C_2 .¹ Situé en position terminale de la chaîne lipidique, ce motif alcynylcarbinol s'est révélé être le pharmacophore clé des métabolites les plus cytotoxiques. Malgré l'isolement et la caractérisation de plus d'une centaine de ces lipides marins, les travaux visant à déterminer les relations structure-activité et à élucider les mécanismes d'action associés sont restés longtemps limités en raison du manque d'intégration des études chimiques et biologiques.

L'équipe MoNALISA (Modified Nucleic Acids, Lipids and Innovative Synthetic Approaches) du laboratoire SPCMIB (Dr. Yves Génisson) centre ses activités sur la chiralité des molécules du vivant et ses enjeux en termes de synthèse, de reconnaissance et d'activité biologique. En collaboration sur place à Toulouse, avec une équipe localisée au LCC (Pr. Remi Chauvin/Dr. Valérie Maraval) et deux équipes à l'IPBS (Dr. Etienne Joly, Dr. Sébastien Britton), l'équipe est engagée depuis plusieurs années dans un programme de recherche ambitieux visant à explorer le potentiel pharmacologique de tels lipides acétyléniques fonctionnels bio-inspirés.²

La première étude systématique du pharmacophore alcynylcarbinol terminal a ainsi été réalisée sur la base d'une variation structurale inédite du motif terminal naturel (S)-(4E)-en-1-yn-3-ol.³ Une influence récurrente de la configuration absolue du centre carbinol sur la cytotoxicité a été mise en évidence : les eutomères présentent une configuration formellement opposée à celle la plus fréquemment rencontrée dans la nature. Des rapports eudismiques de l'ordre de 0,01 ont été observés. Un produit de synthèse à chaîne tronquée présentant une unité DiAlcynylCarbinol (DAC) terminal inédite - à ce jour - dans la nature s'est révélé être 100 fois plus cytotoxique qu'un échantillon synthétique du composé naturel de référence. De nombreux autres analogues ont été préparés par synthèse asymétrique,⁴ y compris des dérivés chiraux sophistiqués à chiralité axiale,⁵ de symétrie C_2 ,⁶ ou équipés de sondes fluorescentes.⁷

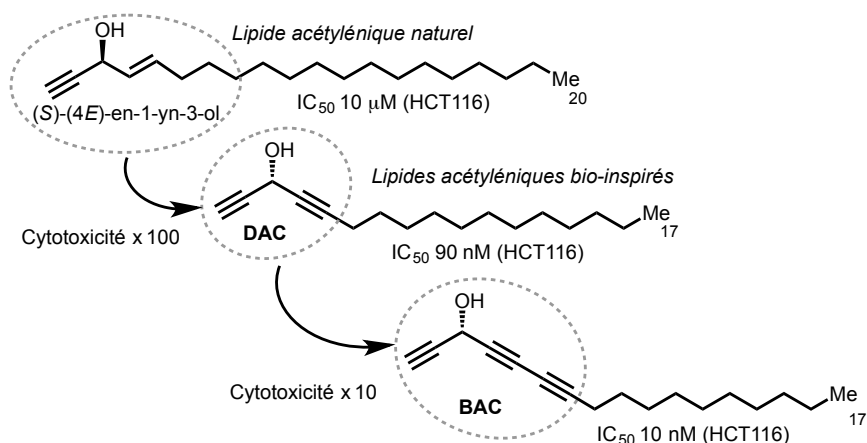


Figure 1 : Evolution dirigée par la chimie de la structure des lipides acétyléniques bioactifs

L'activité cytotoxique a pu être augmentée par une approche d'éthynylogation du pharmacophore DAC, conduisant au pharmacophore de dernière génération Butadiynyl AlkynylCarbinol (BAC).⁸ Une optimisation fine du squelette aliphatique a montré que la taille optimale de la chaîne était de 17 atomes de carbone.⁹ L'accès à des énantiomères de haute pureté optique (e.e. > 95%) a été réalisé par dédoublement cinétique enzymatique.¹⁰ Ceci a conduit à l'obtention d'un dérivé BAC de cytotoxicité 1000 fois supérieure à celle du produit naturel de référence.⁹

Dernièrement, grâce à la combinaison d'une approche de génomique fonctionnelle et d'une approche de chémo protéomique reposant sur une sonde portant un fragment ω -acétylénique « cliquable », ⁷ le mécanisme de l'action cytotoxique de ces molécules a été élucidé. Ce mécanisme s'avère original et généralisable.¹¹ Une série chimique inédite a notamment été montrée présenter une activité remarquable sur une lignée cellulaire à l'origine d'un cancer particulièrement agressif et encore à ce jour incurable. Le projet est entré dans une phase de valorisation avec la préparation d'un brevet et le soutien par un programme de maturation. Compte tenu de la volonté nationale et régionale de renforcer l'impact sociétal de la recherche, les perspectives d'applications ouvertes par ces résultats, que ce soit en terme de chimie thérapeutique ou de biotechnologie, facilitent l'accès à des financements publics. Reposant sur un consortium établi impliquant des chimistes et des biologistes, le projet du candidat au concours CR du CNRS sera orienté vers l'exploitation du potentiel pharmacologique de ces lipides acétyléniques chiraux, tant au niveau fondamental qu'au niveau appliqué. Il inclura des aspects de synthèse asymétrique, de pharmacochimie et de chémo biologie.

Références :

- 1- **Chiral alkynylcarbinols from marine sponges: asymmetric synthesis and biological relevance.** Dymytrii Listunov, Valérie Maraval, Remi Chauvin and Yves Génisson, *Nat. Prod. Report*, **2015**, *32*, 49-75
- 2- **From Natural to Artificial Antitumor Lipidic Alkynylcarbinols: Asymmetric Synthesis, Enzymatic Resolution, and Refined SARs.** Dymytrii Listunov, Etienne Joly, Pauline Rullière, Hafida Gaspard, Vania Bernardes-Génisson, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin. *Synthesis* **2018**, *50*, 3114-3130.
- 3- **Identification of chiral alkenyl- and alkynylcarbinols as pharmacophores for potent cytotoxicity.** Dounia El Arfaoui, Dymytrii Listunov, Isabelle Fabing, Mohamed Oukessou, Céline Frongia, Valérie Lobjois, Arnaud Samson, Frédéric Ausseil, Abdeslem Ben-Tama, El Mestafa El Hadrami, Remi Chauvin and Yves Génisson, *ChemMedChem*, **2013**, *8*, 1779-1786
- 4- **Extended structural modulation of bio-inspired chiral lipidic alkynylcarbinols as antitumor pharmacophores.** Dymytrii Listunov, Chelma Billot, Etienne Joly, Isabelle Fabing, Yulian Volovenko, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7920-7930
- 5- **Asymmetric synthesis and biological evaluation of natural or bio-inspired cytotoxic C₂-symmetrical lipids with two terminal chiral alkynylcarbinol pharmacophores.** Dymytrii Listunov, Isabelle Fabing, Nathalie Saffon-Merceron, Hafida Gaspard, Yulian Volovenko, Valérie Maraval, Remi Chauvin, Yves Génisson, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5386-5394
- 6- **Methinylogation approach in chiral pharmacophore design: from alkynyl- to allenyl-carbinol warheads against tumor cells.** Dymytrii Listunov, Etienne Joly, Carine Duhayon, Nathalie Saffon-Merceron, Isabelle Fabing, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1711-1722.
- 7- **Fluorophore-tagged pharmacophores for antitumor cytotoxicity: Modified chiral lipidic dialkynylcarbinols for cell imaging.** Dymytrii Listunov Serge Mazères, Yulian Volovenko, Etienne Joly, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4652-4656
- 8- **Ethynylogation approach in pharmacophore design: from alkynyl-to butadiynyl-carbinols vs antitumoral cytotoxicity.** Dymytrii Listunov, Nathalie Saffon-Merceron, Etienne Joly, Isabelle Fabing, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6697-6704.
- 9- **Skeletal Optimization of Cytotoxic Lipidic Dialkynylcarbinols.** Maroua Bourkhis, Hafida Gaspard, Pauline Rullière, Diana K. C. de Almeida, Dymytrii Listunov, Etienne Joly, Raoudha Abderrahim, Marcos C. de Mattos, Maria C. F. de Oliveira, Valérie Maraval, Remi Chauvin, Yves Génisson. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1124-1130.
- 10- **Lipase-catalysed enantioselective kinetic resolution of rac-lipidic alkynylcarbinols and a C5 synthon thereof via a hydrolysis approach.** Diana Kelly Castro de Almeida, Marcos Reinaldo da Silva, Marcos Carlos de Mattos, Fátima Miranda Nunes, Stéphanie Ballereau, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin, Maria Conceição Ferreira Oliveira. *Molecular Catalysis* **2020**, *488*, 110926.
- 11- Manuscrit en préparation.