

UE 911

Etude de Cas « Médicament » - Approche par projet

Synthèse d'un inhibiteur d'apoptose : le Z-VAD-FMK

Travail expérimental :
Intérêt du produit :

Synthèse d'un acide aminé fluoré, couplages peptidiques
Témoin d'inhibition d'apoptose

■ Les caspases sont une famille de protéases intracellulaires essentielles à plusieurs fonctions cellulaires, dont l'apoptose et l'inflammation. Le Z-VAD-FMK est un inhibiteur de caspases pouvant pénétrer les cellules et inhiber indistinctement la plupart des caspases en se liant de manière irréversible à leur site catalytique. En inhibant l'activité de plusieurs caspases, le Z-VAD-FMK peut alors bloquer de nombreux processus biologiques, notamment l'activation de l'inflammasome et l'induction de l'apoptose conduisant à une survie cellulaire accrue dans de nombreux types de cellules. Cet inhibiteur est ainsi utilisé dans divers tests cellulaires *in vivo* et *in vitro* pour mesurer l'inhibition de l'apoptose.

■ Le but de ce sujet est de réaliser dans un premier temps la synthèse multi-étapes de deux fragments précurseurs du Z-VAD-FMK. Le fragment Cbz-Val-Ala-OH (syn. Z-Val-Ala-OH) devra être synthétisé en privilégiant une stratégie rapide et ne demandant que le minimum d'étapes de purification. Le second fragment est un acide aminé fluoré obtenu par modification de l'acide aspartique. Les deux fragments seront ensuite assemblés par couplage peptidique. Le choix d'un agent de couplage efficace et peu onéreux sera un paramètre important. Ce couplage final conduira au Z-VAD-FMK qui devra être purifié et contrôlé analytiquement pour valider sa structure et son taux de pureté.

