

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date prévue pour la soutenance.
01-12-2016

N° d'étudiant

Nom de famille et prénom de l'auteur : ABBOUD Rola

Titre de la thèse : Interaction des triterpènes avec les membranes synthétiques et l'albumine humaine : application aux progestatifs et corticostéroïdes et à deux structures pentacycliques

Résumé de la thèse :

Les triterpènes sont un groupe important et structurellement diversifié de produits naturels issus du squalène. Les progestatifs et les glucocorticoïdes sont des triterpènes oxygénés ayant un squelette tétracyclique et reconnus pour leurs diverses propriétés thérapeutiques. Par ailleurs, l'érythrodiol et l'uvaol sont des triterpènes pentacycliques reconnus pour leurs effets bénéfiques dans l'alimentation humaine. Dans ce travail de thèse, l'interaction avec les membranes des vésicules lipidiques et la liaison à la sérum albumine humaine de ces molécules sont étudiées dans le but de mieux comprendre leurs propriétés pharmacologiques. Nous avons préparé des liposomes en absence et en présence des molécules triterpéniques par la méthode d'hydratation du film lipidique. Les vésicules lipidiques ont été caractérisées par calorimétrie différentielle à balayage (DSC), spectroscopie Raman, spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) et polarisation de fluorescence du 1,6-diphényl-1,3,5-hexatriène (DPH) pour comprendre l'effet des molécules sélectionnées sur la fluidité membranaire.

Également, nous avons étudié la liaison du cholestérol, d'une série de progestatifs et d'une autre série de glucocorticoïdes à l'albumine humaine par la spectroscopie de fluorescence. Par ailleurs, la liaison de la bilirubine (ligand du Site I de l'albumine) a été étudiée en absence et en présence des molécules triterpéniques. La spectroscopie infrarouge est utilisée pour évaluer l'effet d'un triterpène sur la structure secondaire de l'albumine.

Les résultats ont démontré que les progestatifs, les glucocorticoïdes, l'érythrodiol et l'uvaol altèrent les propriétés physiques de la bicouche lipidique. Tous les triterpènes interagissent avec les têtes polaires et les chaînes acyles des phospholipides. Par ailleurs, les caractéristiques structurales contrôlent l'interaction des molécules avec la membrane et par conséquent modulent leurs effets sur la fluidité membranaire.

Les progestatifs et les glucocorticoïdes démontrent un attachement modéré à l'albumine. Par ailleurs, la dydrogestérone présente la constante de liaison la plus importante. La liaison des triterpènes à l'albumine au site I est favorisée par des interactions hydrophobes et des liaisons hydrogènes. Enfin, notre étude a démontré que la constante de liaison du cholestérol à l'albumine est faible en comparaison avec les autres molécules étudiées.

Notre étude a conduit à une connaissance approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans l'interaction des triterpènes avec les protéines et les membranes synthétiques et les caractéristiques structurales contrôlant ces interactions.

Mots clés: Calorimétrie différentielle à balayage, érythrodiol, glucocorticoïdes, liposomes, polarisation de fluorescence, progestatifs, spectroscopie infrarouge à transformée de fourier, spectroscopie Raman, spectroscopie de fluorescence, uvaol.