

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE DE DOCTORAT

Monsieur ARIGON Jérôme soutiendra une thèse
Le vendredi 8 juillet 2005 à 10 heures

Salle des thèses

SPÉCIALITÉ : Chimie

Titre de la thèse : Synthèse de nucléo-amphiphiles glycosylés et études de leurs comportements en présence et en absence d'acides nucléiques.

Membres du jury :

M. BARTHELEMY Philippe, maître de conférences-HDR, UMR_A 408 « Sécurité et Qualité des produits d'origine végétale », INRA d'Avignon, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse, Avignon.

M. MONTERO Jean-Louis, professeur, Laboratoire de Chimie Bio-moléculaire, UMR 5032 « Synthèse et Développement » de Composés d'Intérêt Biologique, Université Montpellier II – CNRS, Montpellier.

M. CAMPLO Michel, maître de conférences-HDR, Laboratoire des Matériaux Moléculaires et Bio-matériaux, Faculté des Sciences Luminy, Université de la Méditerranée, Marseille.

M. LACOMBE Jean-Michel, professeur, UMR_A 408 « Sécurité et Qualité des produits d'origine végétale », INRA d'Avignon, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse, Avignon.

M. EL MAATAOUI Mohamed, professeur, UMR_A 408 « Sécurité et Qualité des produits d'origine végétale », INRA d'Avignon, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse, Avignon.

Résumé de la thèse :

La recherche de nouvelles molécules synthétique capables d'interagir, de complexer et de délivrer des acides nucléiques dans les cellules constitue une approche thérapeutique porteuse d'un formidable espoir dans le traitement d'une multitude de maladies héréditaires comme non-héréditaires. Le type d'interaction entre ces structures moléculaires et l'ARN ou l'ADN semble jouer un rôle prépondérant dans ces phénomènes de complexation et de délivrance. Les travaux de recherche présentés dans ce mémoire de thèse s'inscrivent dans l'optique de l'élaboration de glyco-amphiphiles de nature nucléosidique susceptibles d'interagir sélectivement et de façon non-ionique avec les acides nucléiques.

Après un rappel sur les glycolipides et sur leurs propriétés d'interaction avec les molécules biologiques, ainsi que le rôle joué par la base des nucleo-amphiphiles dans les organisations supramoléculaires, nous décrivons la synthèse de molécules issues du mariage entre les glycolipides et les nucléosides. Malgré les difficultés rencontrées lors de ces synthèses (notamment la fixation des chaînes aliphatique via des liaisons uréthanes sur les position 2' et/ou 3' du ribose, ou les réactions de glycosylation sur l'hydroxyle primaire en 5' de ce même ribose) une famille constituée de onze nucléo-amphiphiles dérivés de sucre a été préparé.

Par la suite, des études physico-chimiques ont été réalisées pour caractériser le comportement de ce type de structure dans des solvants protiques. L'impact de la base sur la morphologie des organisations supramoléculaires a été mis en évidence. Ces études nous ont permis de sélectionner les structures moléculaires susceptibles d'interagir avec les acides nucléiques.

L'évaluation de la complexation de l'ADN ou de l'ARN par les glyco-nucléo-amphiphiles fait l'objet du dernier chapitre de ce mémoire. Les techniques de spectroscopie U.V.-visible, d'électrophorèse sur gel, de microscopie électronique à transmission et de diffusion quasi-élastique de la lumière ont mis en évidence les phénomènes de complexation des acides nucléiques avec ces molécules. Ces résultats ont permis d'identifier l'importance du sucre, du caractère amphiphiles et de la base dans l'interaction acide nucléique/glyco-nucléo-amphiphiles.