



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION
NATIONALE, DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

AVIS DE SOUTENANCE DE THESE DE DOCTORAT

**Monsieur Muhammad Kamran KHAN soutiendra une thèse
le 15 novembre 2010 à 10h**

Salle des thèses

SPÉCIALITÉ : CHIMIE

Titre de la thèse : Polyphénols d'Agrumes (flavanones): extraction de glycosides de la peau d'orange, synthèse de métabolites chez l'homme (glucuronides) et étude physico-chimique de leur interaction avec la sérum albumine.

Membres du jury :

VISIOLI Francesco, PR Nutrition, IMDEA ALIMENTACIÓN, Madrid, Espagne,
BARRON Denis, PR Chimie des aliments, Nestlé Research Center, Suisse,
FULCRAND Hélène, PR Nutrition, Université Montpellier 1,
CHEMAT Farid, PR Chimie, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse,
DANGLES Olivier, PR Chimie, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse,
RAKOTOMANOMANA Njara, MCF Chimie, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse.

Résumé de la thèse :

Diverses études épidémiologiques suggèrent une relation inverse entre la consommation de fruits et légumes et le risque de développer des maladies cardiovasculaires et certains cancers. Le rôle des polyphénols est désormais considéré comme une contribution importante à ces effets bénéfiques. Cette étude est centrée sur les principaux polyphénols des agrumes, les flavanones, et combine l'extraction de glycosides de flavanones de sous-produits de la fabrication du jus d'orange, la synthèse chimique des principaux métabolites de flavanones (glucuronides) et l'étude de leur affinité pour leur transporteur probable dans la circulation sanguine, la sérum albumine.

La mise en avant des bénéfiques nutritionnels du jus d'orange a stimulé sa production industrielle et accru les quantités de sous-produits, qui sont des sources bon-marché de glycosides de flavanones. Dans la première partie de ce travail, l'extraction sous ultrasons de ces polyphénols à partir de la peau d'orange en utilisant l'éthanol comme solvant alimentaire s'est révélée plus efficace que la méthode conventionnelle. Une analyse de composantes principales a permis d'établir les conditions optimales d'extraction: une température de 40°C, une puissance de sonication de 150W et un rapport 4:1 (v/v) éthanol:eau.

Les glucuronides de flavanones sont les principaux métabolites phénoliques détectés dans le plasma humain après consommation d'agrumes. Or, jusqu'à présent, toutes les études sur cellules destinées à élucider les mécanismes protecteurs des flavanones n'ont mis en jeu que les aglycones ou leurs glycosides. Il y a donc grand besoin de glucuronides de flavanones pour valider le potentiel réel des flavanones dans la prévention des maladies dégénératives. Dans ce travail, les glucuronides de naringénine (4- β -D-glucuronides) et d'hésperétine (3- β -D-glucuronides), les principaux aglycones du pamplemousse et de l'orange respectivement, ont été synthétisés par voie chimique selon des stratégies permettant de discriminer les cycles A et B en vue d'une glucuronidation régiosélective. Les formes conjuguées purifiées ont été complètement caractérisées par résonance magnétique nucléaire et spectrométrie de masse.

L'affinité des quatre glucuronides pour la sérum albumine humaine (HSA) a été étudiée par quenching de la fluorescence intrinsèque de la HSA (unique résidu Trp du sous-domaine IIA). Leurs constantes d'association varient dans l'intervalle $3 - 6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ et sont à peine plus faibles que celles des aglycones ($7 - 9 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). Des études de liaison compétitive ou noncompétitive des glucuronides en présence de marqueurs de site fluorescents (dansyl sarcosine, quercétine) ont permis d'obtenir quelques informations sur les sites de liaison. L'étude a été étendue aux chalcones d'hésperétine et de naringénine (synthétisées dans des conditions basiques optimisées).

UNIVERSITÉ D'AVIGNON
ET DES PAYS DE VAUCLUSE

Collège des Etudes Doctorales
case 3
74 rue Louis Pasteur
84029 Avignon cedex 1

+33 (0) 4 90 16 25 29 (tél)
+33 (0) 4 90 16 25 31 (fax)

bureau 1W69

etudes-doctorales@univ-avignon.fr