



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 06 janvier 2020

Nom de famille et prénom de l'auteur : Benjamin OURRI

Titre de la thèse : « Architectures moléculaires complexes pour la reconnaissance de bio(macro)molécules d'intérêt thérapeutique ».



Résumé

La reconnaissance de biomolécules dans des milieux biologiques complexes est un réel défi pour les chimistes et les biologistes, associé à des enjeux médicaux majeurs. Face à cette problématique, le chimiste peut choisir d'utiliser des molécules désignées par ses soins, ou encore de sélectionner et d'utiliser directement des structures commerciales ou naturelles.

Suivant cette dernière approche, les dendrigrafts de lysines (DGL) ont montré une neutralisation des héparines de différentes tailles (UFH, enoxaparin et Fondaparinux) supérieures à l'action de la protamine dans le sang, le seul médicament autorisé en cas de surdosage de l'anticoagulant. Une étude par dynamique moléculaire a permis de mettre en avant le mécanisme d'interaction entre les héparines d'une part, et les DGLs et la protamine d'autre part. Il a notamment été montré que la flexibilité du dendrimère lui permet d'optimiser ses charges et les interactions électrostatiques qu'il développe avec les héparines. La plus grande affinité des héparines de longue taille avec la protamine est notamment due à des interactions supplémentaires de moyenne distance.

Par ailleurs, suivant la première approche de design et synthèse, nous avons utilisé la chimie combinatoire dynamique pour obtenir des nouveaux récepteurs synthétiques à partir de briques moléculaires diverses de type 1,4-dithiophénols. Des études à la fois théorique, en DFT et dynamique moléculaire, et expérimentale, ont été menées pour comprendre les phénomènes régissant l'auto-assemblage de ces briques et la complexation des cavitands correspondants avec des biomolécules d'intérêt. Il a été montré que 1) les effets de solvation ont un rôle discriminant dans la sélectivité d'un récepteur octacarboxylate avec des polyamines variés. 2) une brique stériquement encombré 1,4-dithiophenol s'auto-assemble spontanément en une unique variété de tétramère cyclique sur 24 diastéréoisomères possibles.

Enfin, une voie de synthèse a été élaborée et a conduit à la synthèse d'une famille de 1,4-dithiophénols fonctionnalisés en position 2,5 par des liaisons amide avec des groupements chimiques variés, permettant l'élaboration de brique sur mesure pour la reconnaissance de protéines thérapeutiques affectées par des modifications post-translationnelles. Toutefois, l'auto-assemblage de ses briques moléculaires en solutions a donné lieu à un phénomène inattendu d'oxydation des thiols en amides sulfényle cycliques, contrecarrant notre stratégie de synthèse de cavitands. Des solutions partielles ont pu être proposées pour faciliter la formation souhaitée de pont disulfures à partir des thiols, ce qui a conduit à l'observation en chimiothèque combinatoire dynamique d'hétéro et homocyclooligomères issues de ces nouvelles briques. Leur application n'est toutefois pas encore possible et nécessite de nombreuses optimisations et une revisite de leur design pour éviter ce couplage parasite. Dans la continuité de ces efforts de synthèse de récepteurs pour la reconnaissance de protéines modifiées, une brique 2,5-dimercaptoterephthalaldehyde n'a pas pu être mise à profit en chimiothèque combinatoire dynamique basée sur des échanges simultanées thiolate/disulfides et

hydrazines/acylhydrazones. De même, la famille des corona[n]arènes a été exploré mais des difficultés synthétiques ont été rencontrés pour l'obtention des groupements fonctionnels désirés sur ses cavitants pour la reconnaissance souhaitée.