

Etudes biochimiques et structurales d'enzymes interagissant avec les toxiques organophosphorés

Titre(s) : Etudes biochimiques et structurales d'enzymes interagissant avec les toxiques organophosphorés / Eugénie Carletti ; sous la direction de Patrick Masson et Florian Nachon

Auteur(s) : Carletti, Eugénie (1982-....)

Autre(s) responsabilité(s) : Masson, Patrick (Directeur de thèse)
Nachon, Florian (Directeur de thèse)
Université Joseph Fourier Grenoble - Organisme de soutenance

Editeur, producteur : 2009

Description matérielle : 1 vol. (152 p.) : ill. ; 30 cm

Titre traduit ajouté par le catalogueur : Structural studies and design of enzymes able to hydrolyse organophosphorus toxic compounds eng

Note sur disponibilité : Publication autorisée par le jury

Note sur les bibliographies et les index : Bibliographie : p. 138-152

Note de thèses et écrits académiques : Thèse de doctorat Chimie - Biologie 2009 Grenoble 1

Résumé ou extrait : Les enzymes réagissant avec les organophosphorés (OP) ont le potentiel de constituer les principes actifs des futures contre-mesures médicales destinées à protéger et à traiter l'homme contre l'agression OP. Les travaux réalisés au cours de cette thèse visent à 1) déterminer les facteurs permettant l'amélioration des propriétés des phosphotriesterases bactériennes, en vue de leur utilisation comme bioépurateurs catalytiques des OP; 2) approfondir les connaissances sur le mécanisme d'inhibition et de vieillissement des cholinestérases (ChEs), en particulier la butyrylcholinestérase humaine qui présente l'intérêt d'être le premier bioépurateur stoechiométrique proposé comme alternative au prétraitement actuel de l'intoxication organophosphorée. La phosphotriestérase bactérienne (PTE) hydrolyse la liaison phosphoester des OP. L'avantage de la PTE par rapport aux ChE s, est son activité catalytique élevée vis-à-vis des OP. C'est un bon candidat pour la décontamination et la protection cutanée. Cependant les difficultés d'expression et de production de l'enzyme entravent son développement. L'étude présentée dans cette thèse, permet de réévaluer les propriétés catalytiques de l'enzyme exprimée en présence de différents cations métalliques et une meilleure compréhension des problèmes d'expression rencontrés avec la PTE. PEGylée ou encapsulée dans des liposomes, la PTE pourrait être administrée à l'homme et améliorer considérablement l'efficacité du traitement des intoxications OP. Les ChEs sont les principales cibles physiologiques des OP. Malgré les progrès réalisés ces vingt dernières années, la prophylaxie et le traitement de l'intoxication par les OPs neurotoxiques restent imparfaits. En particulier, les réactivateurs (oximes) utilisés comme antidotes contre l'intoxication organophosphorée, sont peu efficaces sur les cholinestérases inhibées par le tabun. Les études biochimiques et cristallographiques réalisées dans cette

thèse montrent que cette résistance est principalement due à des facteurs électroniques propres au tabun et à des interactions particulières avec les résidus du site actif des ChEs. De plus, nous avons établi que la réaction secondaire de vieillissement correspondait à une O-déalkylation du groupement ethoxy de l'adduit phosphoramidate lié à la sérine catalytique, et non pas à une déamination, comme proposé jusqu'à présent. La déalkylation conduit à la formation d'un pont salin entre l'histidine protonée du site catalytique et l'oxyanion du composé OP déalkylé. À ce stade, la régénération de l'activité par réactivation par les oximes n'est plus possible. La connaissance du mécanisme d'inhibition et de déalkylation de la BChE et l'AChE phosphorylées par le tabun et des phosphoramidates analogues du tabun, en particulier la résolution de la structure cristallographique des conjugués non vieillis et vieillis, sont une base structurale essentielle à la conception de nouveaux réactivateurs plus efficaces. Les données structurales obtenues vont aussi permettre d'optimiser par modélisation moléculaire, des mutants de ChEs capables de se régénérer spontanément et/ou plus facilement réactivables par les oximes. De tels mutants pourraient alors être utilisables comme bioépuration pseudo-catalytiques.

Sujet - Nom commun : Phosphore -- Composés organiques -- Thèses et écrits académiques

Enzymologie -- Thèses et écrits académiques

Radiocristallographie -- Thèses et écrits académiques