

LGB

Laboratoire de génét et biologie cellu

"MODULATION DE L'AGRÉGATION DES PROTÉINES AMYLOÏDES PAR DE PETITES MOLÉCULES. MODÈLE DU LYSOZYME " PAR ALI CHAARI

**Discipline : Biochimie - Biologie moléculaire Laboratoire : LGBC-EA4589-
Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire**

Résumé :

Au moins vingt protéines humaines peuvent s'agréger anormalement pour former des dépôts pathologiques qui sont associés à plusieurs maladies dégénératives. Malgré les nombreuses études concernant l'agrégation des amyloïdes et leurs toxicité, la base moléculaire de ce mécanisme reste inconnu.

Au cours de ma thèse, j'ai analysé le processus d'agrégation du lysozyme à pH 2 et à 57° C par différents techniques. D'autre part, une attention particulière a été concentrée sur l'exploration de l'activité inhibitrice, de certains produits naturels, de la formation des fibrilles du lysozyme d'œuf de poulet en utilisant la spectroscopie de fluorescence, la

microscopie de force atomique, la spectroscopie infra rouge et la diffusion dynamique de la lumière. Nous avons constaté que la formation des fibrilles in vitro a été inhiber par tous les produits de manière dose dépendante. De plus, ces molécules ont la capacité de désintégrer les fibrilles déjà préformés. Basé sur l'analyse de structure et de morphologie nous avons constaté que ces produits inhibent l'agrégation avec la même efficacité mais ils remodelent différemment les oligomères. Aussi nous avons évalué l'effet de ces produits sur l'agrégation de l'alpha synucleine et les résultats montrent que ces produits inhibent son agrégation d'une manière dose dépendante.

Ainsi, il apparaît que nicotine, dopamine, resvératrol, rutine et tyrosol sont des inhibiteurs génériques de la formation de fibrilles et peuvent remodeler différents de protéines amyloïdes.

Mots clés: Lysozyme, Agrégation, Fibrilles amyloïdes, Inhibiteurs, Modulation

Abstract:

At least twenty human proteins can fold abnormally to form pathological deposits that are associated with several degenerative diseases. Despite extensive investigation on amyloid fibrillogenesis and toxicity of certain aggregate forms, its detailed molecular mechanisms remain unknown.

During my PhD, I was analysed the aggregation process of lysozyme at pH 2 and 57°C by different techniques. Particular attention has been focused on the exploring the inhibitory activity of natural products such us nicotine, dopamine, resveratrol, rutine and tyrosol against the fibrillation of hen lysozyme by using fluorescence spectroscopy, atomic force microscopy, infra rouge spectroscopy and dynamic light scattering. We found that the formation of amyloid fibrils in vitro was inhibited by all products in a dose dependent manner. Moreover, they were also capable of robustly disaggregating pre-formed oligomers. Based upon structure analysis we demonstrate that natural products inhibit the aggregation with the same efficacy but they remodel differently oligomers and amyloid fibrils. Also we have tested the effect of these products in the aggregation of alpha synuclein and results demonstrate that the formation of alpha synuclein amyloid fibrils was inhibited by all products in a dose dependent manner.

Thus, it appears that nicotine; dopamine, resveratrol, rutine and tyrosol are generic inhibitors of amyloid fibril formation and can remodel different conformers of amyloid proteins.

Key words: Lysozyme, Aggregation, Amyloid fibril, Inhibitor, Modulation