



Proposition de thèse

Titre : Interactions entre l'albumine de sérum humaine et le peptide A β de l'Alzheimer : mesures volumétriques.

Responsable : N. Taulier (courriel : nicolas.taulier@upmc.fr, tél. 01.44.41.49.69)

Laboratoire : Laboratoire d'Imagerie Paramétrique. UMR 7623 CNRS – UPMC. 15 rue de l'école de médecine, escalier A, 3^{ème} étage, 75006 Paris.

Description du projet de thèse.

L'une des stratégies prometteuses pour contrôler l'agrégation des peptides A β à l'origine des dommages neuronaux dans le cerveau au cours de la maladie d'Alzheimer (Alzh), est de pouvoir moduler la clairance de ce peptide à partir du système nerveux central vers la périphérie, c'est à dire vers le plasma sanguin. Des études récentes ont montré que cette clairance est diminuée au cours de Alzh. et une diminution substantielle de l'Albumine de Sérum Humaine (ASH) dans le plasma a été observée lors de troubles cognitifs. Enfin il est connu qu'ASH possède la propriété d'inhiber la fibrillation des peptides A β .

D'autres données nous informent qu'ASH lie au moins un peptide A β par domaine de la protéine (3 domaines au total) avec une constante de dissociation plus élevée que la plupart des médicaments que lie et transporte ASH. De plus, chaque oligomère A β /protofibrille possède un site unique de liaison à forte affinité pour ASH. On ne connaît pas précisément le nombre total de peptides liés à ASH intacte ou sur chacun de ses domaines séparés.

Objectifs: affinité et stœchiométrie. Compte tenu de ces données, notre objectif est d'abord de caractériser les propriétés thermodynamiques de l'interaction A β -ASH afin d'en éclairer le mécanisme. Les méthodes volumétriques mises au point ces dernières années au LIP (densimétrie et vélocimétrie ultrasonore) seront utilisées à cet effet. Ces mesures nous permettent également d'établir une stœchiométrie plus exacte de la réaction afin d'optimiser le nombre de peptides lié par molécule (ou par domaine) de ASH en faisant varier un certain nombre de paramètres (température, pH etc). L'un des problèmes importants à résoudre, peu exploré jusqu'à présent, sera d'étudier et éventuellement de moduler le rôle précis de l'hydratation dans le mécanisme de l'interaction auquel ce type de mesures donne accès. L'énorme avantage d'une molécule comme l'albumine consiste dans sa compatibilité avec le sang, le plasma et les autres composant du corps humain. L'ASH pourrait donc être utilisée pour augmenter la clairance des peptides A β , en mettant au point une circulation extra-corporéale. Des microsphères d'albumine (stérilisables et congétables) ou un hydrogel pourraient servir à cet effet. L'effet d'osmolytes sur les microsphères d'albumine devra être examinée pour la régénération du bio-matériel.