

Avis de Soutenance

Monsieur Adrien UGUEN

Chimie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Complexes de Gd(III) à base de pycnol pour la détection du Zn(II) par imagerie par résonance magnétique

dirigés par Madame Célia BONNET

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Soutenance prévue le **vendredi 28 novembre 2025** à 9h30

Lieu : Avenue de la Recherche Scientifique, Campus CNRS, 45071 Orléans

Salle : Amphithéâtre Charles Sadron

Composition du jury proposé

Mme Célia BONNET	Centre de Biophysique Moléculaire	Directrice de thèse
M. Ewen BODIO	Nantes Université	Rapporteur
M. Nicolas GIRAUD	Université Paris Cité	Rapporteur
Mme Marie-Aude HIEBEL	Université d'Orléans	Examinatrice
Mme Véronique PATINEC	Université de Bretagne Occidentale	Examinatrice
Mme Lucie NOREL	Université de Rennes	Examinatrice
M. Jean-François MORFIN	Centre de Biophysique Moléculaire	Co-encadrant de thèse

Mots-clés : imagerie du Zn(II), agents de contraste IRM, complexes de Gd(III), pycnol, HSA, insuline

Résumé :

L'imagerie du Zn(II) par IRM constitue une approche prometteuse pour mieux comprendre ses fonctions biologiques et faciliter le diagnostic précoce de pathologies impliquant ce cation. Dans ce contexte, nous avons développé une famille d'agents de contraste comportant trois parties : un complexe de Gd(III) à base de pycnol, un motif dérivé de la DPA pour la complexation du Zn(II), et un espaceur reliant ces deux motifs. Dans une première étape, nous avons étudié les propriétés thermodynamiques et structurales de composés modèles de Zn(II), ainsi que des complexes de Cu(II) correspondants afin de sélectionner les motifs les plus pertinents. Ces derniers ont ensuite été intégrés à des ligands dérivés du pycnol via des synthèses multi-étapes. Les complexes de Ln(III) correspondants ont été caractérisés par relaxométrie, RMN 17O, potentiométrie, luminescence, ITC, et calculs DFT, pour évaluer le potentiel des complexes de Gd(III) comme agents de contraste sensibles au Zn(II). Parmi les complexes obtenus, GdL1 a montré une augmentation remarquable de relaxivité en présence de Zn(II) (240 % à pH 7,4, 37°C, 60 MHz), qui a été rationalisée par une variation du nombre d'hydratation du Gd(III). Plusieurs modifications structurales ont été réalisées pour optimiser les propriétés des complexes et sélectionner les meilleurs candidats pour des études in vivo. En parallèle, des études d'interaction de ces complexes avec différentes protéines biologiques comportant des sites de complexation du Zn(II) ont été menées. L'albumine sérique humaine (HSA) et l'insuline ont été choisies, respectivement en raison de leur forte abondance dans le sang et de leur rôle clé dans le pancréas, un organe particulièrement riche en Zn(II). Les résultats ont montré que les modifications des motifs complexants du Zn(II) induisent des variations significatives de la réponse des complexes en présence de HSA. Enfin, certains complexes ont montré une interaction avec l'insuline en présence de Zn(II), ce résultat étant pertinent dans le contexte de leur co-sécrétion par les cellules β du pancréas.