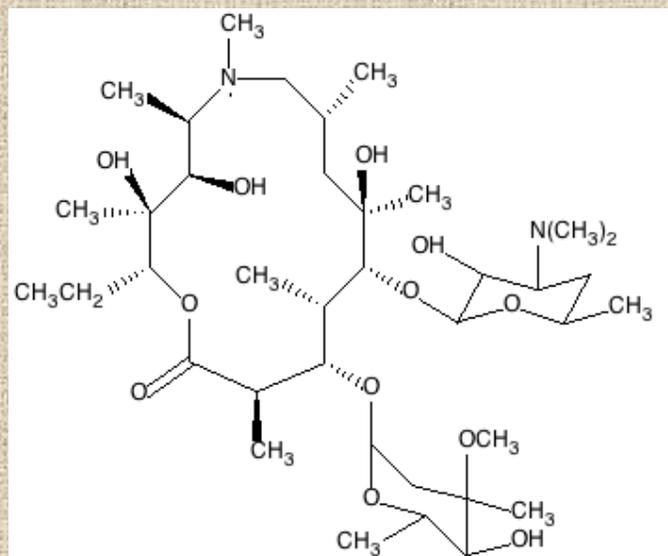




# *Effet de l'azithromycine, un antibiotique de la classe des macrolides, sur des membranes modèle*



*Nathalie FA*

*Collaboration :*

*M.-P. Mingeot-Leclercq (UCL)*

*A. Schanck (UCL)*

*S. Ronkart (Fac. des sciences agronomiques de Gembloux)*

*A. Berquand (UCL)*

*Laboratoire de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire,  
UCL 73.70 av E.Mounier 73, B-1200 Bruxelles (Belgique)*

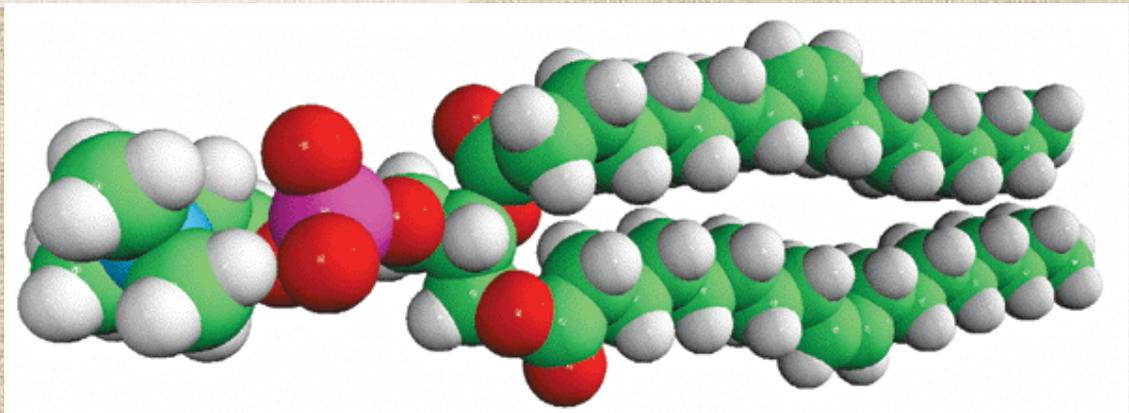
## Plan de l'exposé :

- 1) Expériences sur des vésicules géantes unilamellaires (GUV)
  - dans un milieu très concentré en azithromycine
  - dans un milieu peu concentré en azithromycine
- 2) Monocouches de Langmuir-Blodgett
- 3) Expériences sur des petites vésicules (SUV, MLV) : RMN  $^{31}\text{P}$

## Lipides utilisés :

DOPC (PC 18:1 cis)  $T_m = -22^\circ\text{C}$

DPPC (PC 16:1 cis)  $T_m = 41^\circ\text{C}$

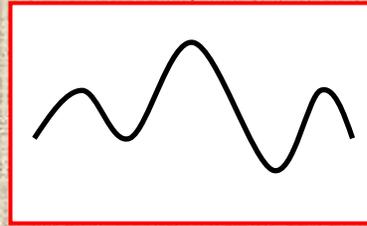


# 1) Expériences sur des vésicules géantes

En milieu très concentré en azithromycine (DOPC:azi=5:1)

- grandes déformation des GUV
- disparition des plus grosses vésicules

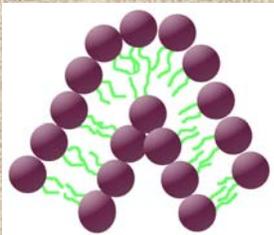
En milieu peu concentré en azithromycine (DOPC:azi=50:1)



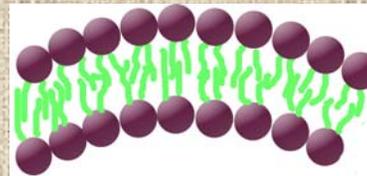
$k_c$  : module de courbure ( $k_B T$ )  
= énergie nécessaire pour courber la membrane

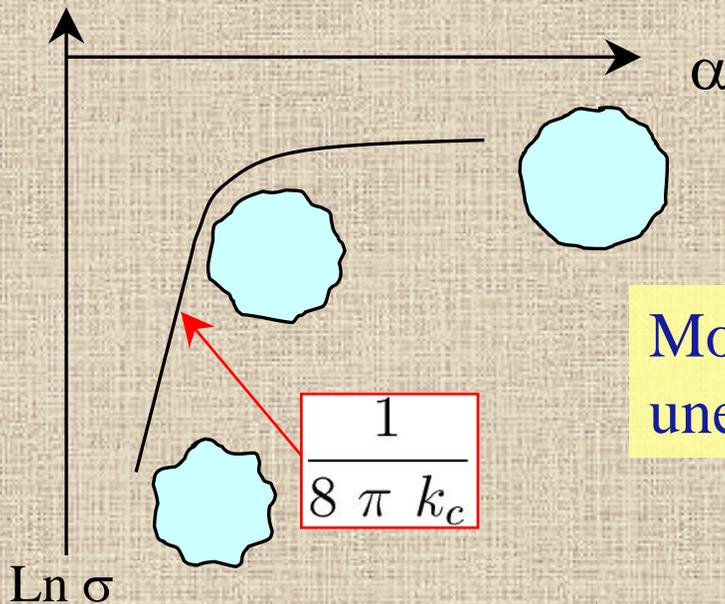
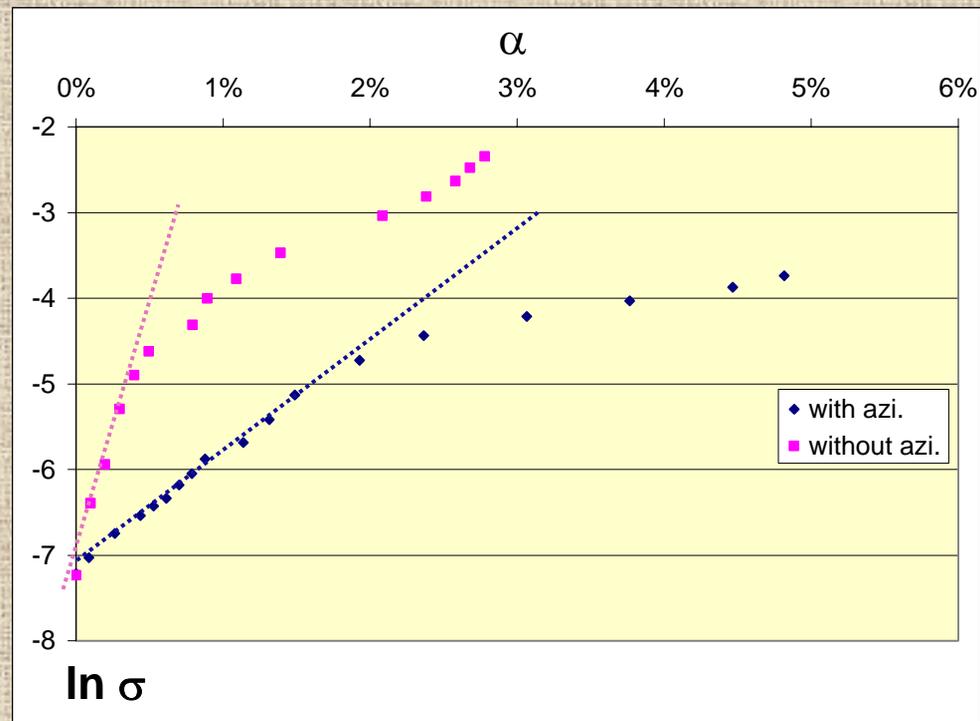
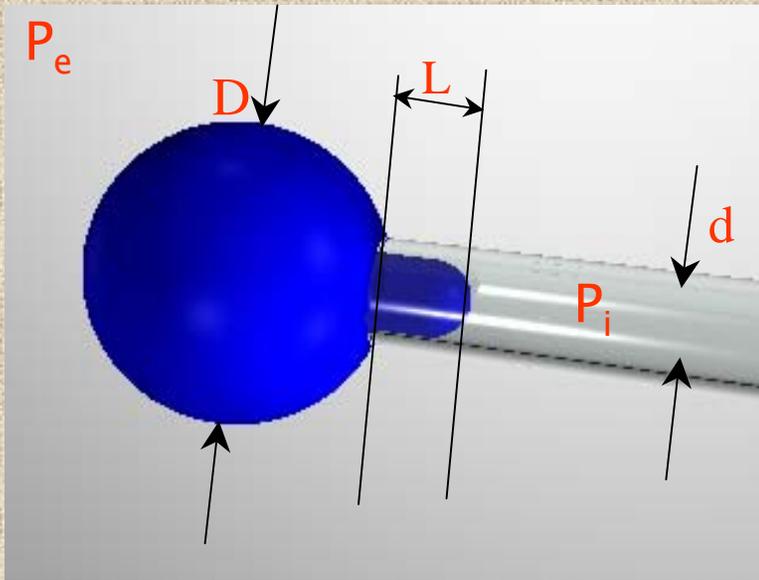
Mesure du  $k_c$  par aspiration de GUV dans une micropipette

DLPC (C12:0)  
 $k_c = 7 k_B T$



DOPC (C16:1)  
 $k_c = 22 k_B T$





avec azithromycine :  
 $k_c = 9,6 \pm 1,5 \text{ k}_B\text{T}$

sans azithromycine :  
 $k_c = 22 \pm 2 \text{ k}_B\text{T}$

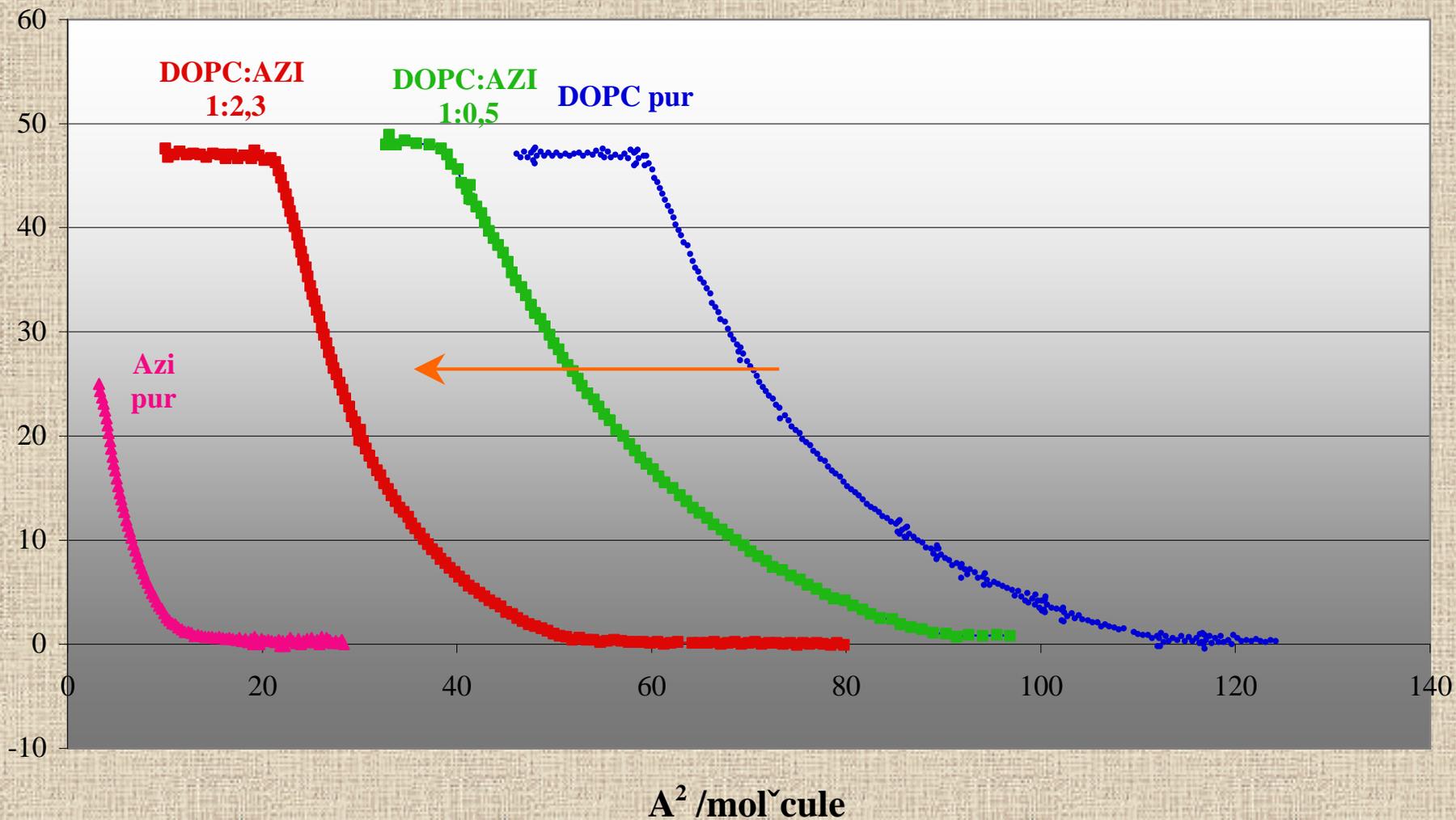
Moins d'énergie nécessaire pour courber une membrane en présence d'azithromycine

↙ Écartement des lipides

↙ Augmentation de la fluidité des lipides

## 2) Monocouches de Langmuir-Blodgett

P (mN/m)



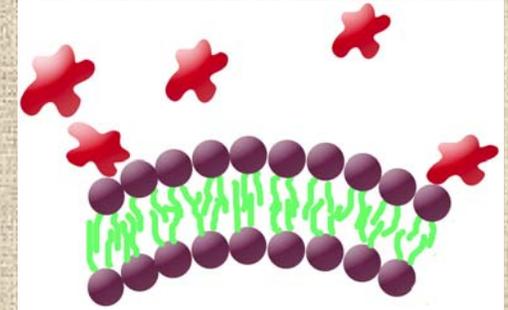
$A^2$  /mol<sup>2</sup>

Réduction de l'aire occupée par molécule

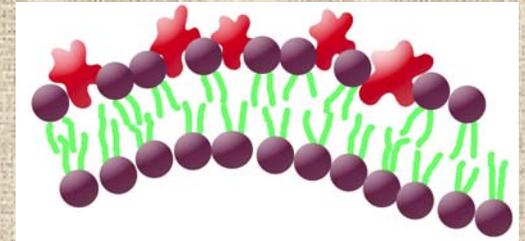
# Interprétation

Insertion de l'azithromycine dans la membrane en 3 étapes :

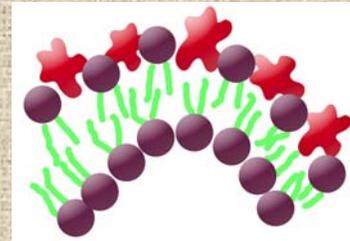
Azithromycine au voisinage de la monocouche externe de la vésicule



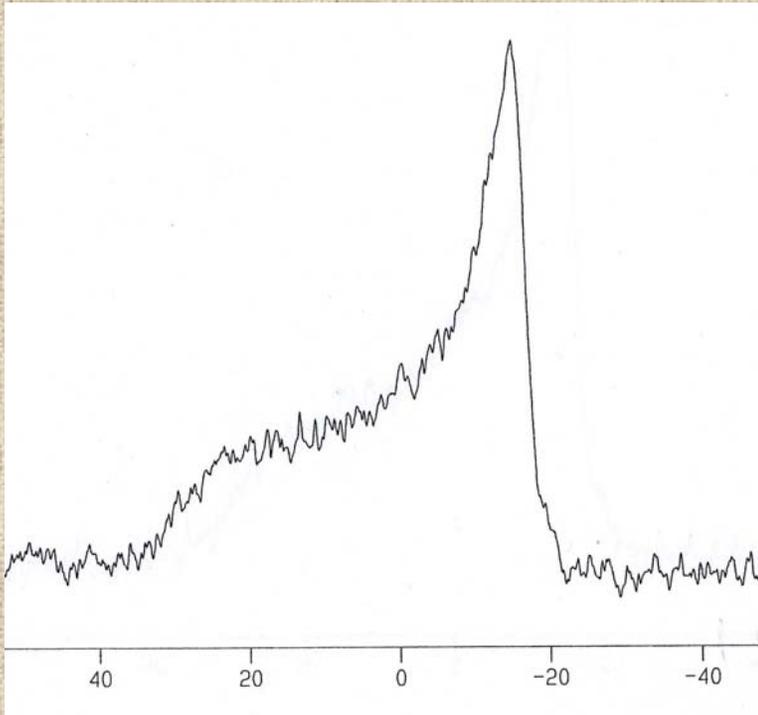
Affinité de l'antibiotique avec la partie intermédiaire du lipide -> insertion de l'antibiotique entre les lipides



Les têtes hydrophiles sont écartées -> courbure facilitée de la bicouche



### 3) Expériences sur des petites vésicules (SUV, MLV) : RMN $^{31}\text{P}$



Courbe seconds moments

↙ augmentation de la mobilité des têtes phosphatées

# Conclusion :

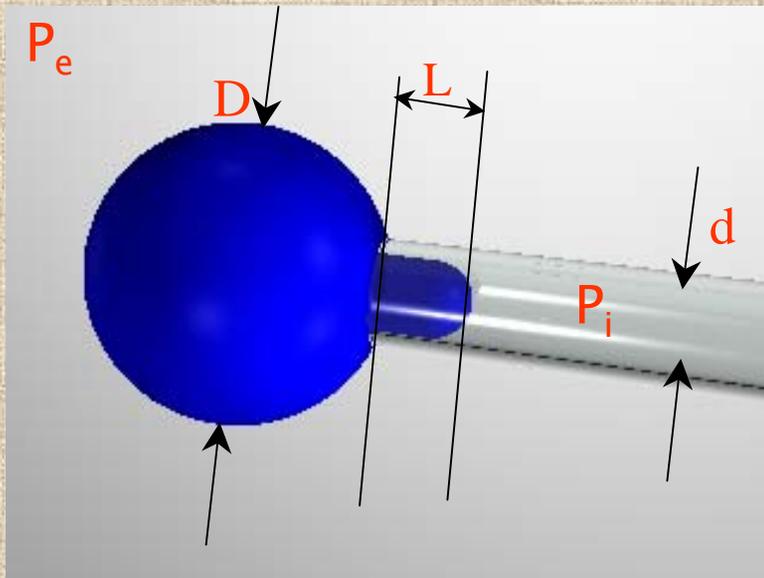
Mise en évidence d'une interaction entre l'azithromycine et le DOPC:

- au niveau des bicouches de DOPC : insertion de l'antibiotique
- au niveau des molécules lipidiques : accroissement de la mobilité du P



Lien avec les propriétés observées in vivo :  
phospholipidose lysosomiales, endocytose

# Principe des expériences de micropipette



1) Application d'une différence de pression  $\Delta P = P_i - P_e$

↳ tension de la membrane  $\sigma$

$$\sigma = \frac{\Delta P}{2} \frac{r}{1 - \frac{r}{R}} \quad (\text{d'après loi de Laplace})$$

2) Mesure de L

↳ accroissement relatif de la surface apparente de la membrane :

$$\alpha = \frac{A_f - A_i}{A_i} = \pi d \Delta L \left(1 - \frac{d}{D}\right) \frac{1}{A_i}$$