

SOMMAIRE

	page
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I. CONSIDERATIONS BOTANIQUES	
I- Histoire de la taxonomie des <i>Jatropha</i>	3
II- Evolution de l'espèce	5
III- Répartition géographique	9
IV- Les <i>Jatropha</i> dans la pharmacopée nationale	10
V- Constituants chimiques des <i>Jatropha</i>	12
CHAPITRE II. ISOLEMENT DES CYCLOPEPTIDES DE <i>JATROPHA</i>	
I- Extraction du latex	14
II- Isolation des peptides par chromatographie préparative sur colonne ouverte	16
III- Séparation des cyclopeptides par CLHP	16
CHAPITRE III. ANALYSE STRUCTURALE DES CYCLOPEPTIDES DE <i>JATROPHA</i>	
I- Détermination de la composition en acides aminés	20
I.1 Rappels	20
I.2 Composition en acides aminés des cyclopeptides de <i>Jatropha</i>	23
II- Données de spectrométrie de masse	24
II.1 Rappels	24
II.2 Analyse des cyclopeptides de <i>Jatropha</i> par spectrométrie de masse à simple focalisation	25
III- Séquençage par RMN en solution dans le DMSO- <i>d</i> ₆	31
III.1 Méthodologie de séquençage : les stratégies de Wüthrich et de Kessler	31
III.2 Détermination de la structure primaire de la cimacycline B	33
III.3 Détermination de la structure primaire des chevalières A et B	43
III.4 Détermination de la structure primaire de la chevalière C	49
III.5 Détermination de la structure primaire de la mahafacycline A	52
III.6 Détermination de la structure primaire de la mahafacycline B	56
III.7 Détermination de la structure primaire des poblianes A et B	59
III.8 Détermination de la structure primaire de la pobliane C	63
IV- Conclusion	67
CHAPITRE IV. ANALYSE CONFORMATIONNELLE DES HEPTAPEPTIDES CYCLIQUES DE <i>JATROPHA</i> EN SOLUTION DANS LE DMSO-<i>d</i>₆	
I- Rappel sur la structure secondaire des peptides et des protéines	69

I.1 Nomenclature conformationnelle	69
I.2 Les structures secondaires ordonnées	73
II- Rappel sur les différentes méthodes d'étude de la conformation en solution par le RMN	80
II.1 Coefficients de température des protons amide	81
II.2 Constante de couplage $^3J_{NH-H\alpha}$	82
II.3 Effets Overhauser nucléaires (nOes)	83
II.4 Cas particulier de la liaison peptidique Xxx-Pro	85
III- Conformation des peptides cycliques	86
III.1 Importance de la conformation des peptides cycliques	86
III.2 Conformations particulières des petits cyclopeptides (5 à 7 résidus)	91
IV- Analyse conformationnelle des heptapeptides cycliques de <i>Jatropha</i> en solution dans le DMSO- d_6	95
IV.1 La pohliarine A	95
IV.2 La mahafacycline B	102

CHAPITRE V: SYNTHÈSE DES CHEVALIÉRINES A, B ET C ET DE LA MAHAFACYCLINE B

I- Synthèse des chevaliérines sur support solide	106
I.1 Stratégie de synthèse	106
I.2 Assemblage des chaînes + cyclisation	109
II- Synthèse de la mahafacycline B en phase homogène	112
II.1 Stratégie de synthèse	112
II.2 Choix des groupements protecteurs	113
II.3 Elongation de la chaîne peptidique	113
II.4 Cyclisation	113

CHAPITRE VI. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES CYCLOPEPTIDES DE *JATROPHA*

I- Activité antipaludique : inhibition de la croissance de <i>P. falciparum</i>	115
I.1 Principe du test	115
I.2 Résultats	115
II- Inhibition de la prolifération des splénocytes de souris	117
III- Modification de l'activité rotamase de la cyclophiline B	117
III.1 Principe du tests	117
III.2 Action des cyclopeptides de <i>Jatropha</i> sur la rotamase	119

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

PARTIE EXPERIMENTALE

ANNEXES

Annexe I : définitions	142
Annexe II : liste des résidus rencontrés dans les cyclopeptides originaux de <i>Jatropha</i>	143
Annexe III : structure des molécules citées dans le texte	144
Annexe IV : rappels de spectrométrie de masse	146
Annexe V : rappels sur la synthèse peptidique	148
Annexe VI : réactifs de synthèse et acides aminés commerciaux	168
Annexe VII : masse des différents fragments peptidiques obtenus pour la synthèse de la mahafaacycline B	169

<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	170
------------------------------------	-----

<u>PUBLICATIONS</u>	184
---------------------	-----