

Avis de Soutenance

Ingénierie Moléculaire

Emilie PRINGOS

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés :

Synthèse, évaluation biologique et structurale d'analogues cyclopeptidiques de l'w-agatoxine IVB. Etude des canaux calciques CaV2.1 et des conséquences de leur déficience (canalopathies).

Soutenance prévue le *jeudi 16 décembre 2010* à 14h00

à Université Montpellier 2, Place E. Bataillon, 34095, Montpellier cedex 5 (20.01)

Composition du jury proposé

Thierry GEFFLAUT	Université Blaise Pascal	Rapporteur
Jacques NOEL	Université Nice-Sophia Antipolis	Rapporteur
Benoit DAOUST	Université du Quebec	Examineur
Eric VIVES	Université Montpellier 2	Examineur
Michel VIGNES	Université Montpellier 2	Examineur
Valérie ROLLAND	Université Montpellier 2	Directeur de thèse

Mots-clés : Agatoxines, Canaux calciques, Neurotoxine, Neurophysiologie, Peptides, Synthèse sur phase solide, Relation Structure-Activité

Résumé :

Ce manuscrit décrit la synthèse et l'évaluation biologique d'analogues de l'w-agatoxine IVB dans le but de trouver de nouveaux outils pour l'étude de l'activité des canaux calciques. L'w-agatoxine IVB est une neurotoxine peptidique isolée du venin d'araignée *Agelenopsis aperta* qui à ce jour est l'inhibiteur spécifique et sélectif des canaux calciques voltage-dépendants de type P/Q. Ces canaux sont impliqués dans la neurotransmission dépendante du Glutamate dans le système nerveux central. La synthèse de structures peptidiques

simplifiées, en comparaison avec celle de la toxine native est décrite. La méthodologie de synthèse de différents analogues cycliques de cette neurotoxine est présentée. Les composés sont synthétisés par synthèse peptidique sur phase solide en stratégie Fmoc, avec une étude particulière sur les conditions de cyclisation et le choix des groupements protecteurs appropriés. Les modifications des peptides naturels pour obtenir de nouveaux composés biologiquement actifs incluent l'insertion d'acides aminés non naturels et de liaisons pseudopeptidiques. Les analogues synthétisés ont été testés par des méthodes d'électrophysiologie (patch clamp) et d'imagerie calcium ; les activités biologiques des peptides sont corrélées à l'aide d'analyses structurales par RMN et modélisation moléculaire.