





**Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur**

**Titre de la thèse :** Etude théorique conformationnelle de l'effet de la thionation sur l'activité biologique des peptides endogènes : Peptide chimiotactique fMLP et peptide opiacé Leu-Enképhaline

**Nom du candidat :** Mourad HOUSSAT

**Spécialité :** Chimie des Molécules Bioactives

**Résumé de la thèse**

Dans le cadre de la recherche de la relation structure-activité des peptides endogènes et l'étude de l'effet de la thionation des liens amide sur l'activité biologique, ce travail présente deux études conformationnelles comparatives par la méthode théorique PEPSEA : la première entre le tripeptide chimiotactique actif fMLP-OMe (formyl-Met-Leu-Phe) et son analogue thionylé au niveau de la leucine fML<sup>S</sup>P-OMe, dépourvu de toute activité biologique. La deuxième entre le pentapeptide opiacé Leu-enképhaline (H-Tyr1-Gly2-Gly3-Phe4-Leu5-OH) et ses deux analogues thionylés respectivement en positions 2 et 3, (Thio-Gly2)-Leu-Enképhaline, plus actif que la molécule mère, et (Thio-Gly3)-Leu-Enképhaline moins actif.

La première étude a montré que la structure native des peptides chimiotactiques analogues de fMLP semble être une structure en tournant  $\gamma$  centré sur le résidu Leu, et que les groupes CO(formyle) et NH(Leu) doivent être libres et prêts pour interagir avec le récepteur. Les résultats de cette étude combinés à ceux de la littérature nous ont permis de proposer le mécanisme d'interaction entre les peptides chimiotactiques et leur récepteur.

La deuxième étude a montré que la structure native des peptides opiacés analogues de Leu-Enképhaline est une structure en tournant  $\beta$  centré sur Gly3-Phe4, et que l'analogue plus actif (Thio-Gly2)-Leu-Enképhaline a une tendance plus faible à adopter cette structure, mais sa résistance à l'hydrolyse enzymatique prolonge sa durée de vie, ce qui augmente son activité neuf fois comparativement au peptide parent. Pour l'analogue moins actif (Thio-Gly3)-Leu-Enképhaline, malgré sa résistance à l'hydrolyse, sa préférence à adopter une autre structure (tournant  $\beta$  centré sur Gly2-Gly3) explique la diminution de son activité à 15 % dans certains tests pharmacologiques. L'importance de la distance entre Tyr1 et Phe4 ainsi que la disponibilité du groupement NH terminal qui doit être libre pour interagir avec le récepteur sont confirmées par cette étude.

**Mots clés :** Thiopeptides, Peptides chimiotactiques, Peptides opiacés, Mécanique moléculaire.