

## **DÉVELOPPEMENT DE MODULATEURS ALLOSTÉRIQUES INTRACELLULAIRE DU RÉCEPTEUR PAC1**

**M Poujol de Molliens, M Létourneau, T Hebert, A Fournier, D Chatenet, *INRS-IAF***

Le *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* est capable d'induire une neuroprotection *in vitro*, mais également *in vivo* suite à l'activation de PAC1, un récepteur couplé aux protéines G (RCPG). Ce dernier représente donc une cible prometteuse pour le traitement des maladies neurodégénératives. Cependant, ce peptide peut se lier à deux autres RCPG, VPAC1 et VPAC2, entraînant des effets indésirables. La transmission du signal au niveau intracellulaire est directement associée à des changements structuraux opérés au niveau des boucles intracellulaires d'un RCPG donné. Ainsi, nous supposons que des peptides dérivés des boucles intracellulaires de PAC1 pourraient initier, à elles seules, diverses cascades de signalisation par une reconnaissance spécifique et sélective du PAC1 et une modulation conformationnelle de celui-ci. Trois molécules, dérivées des trois boucles intracellulaires de PAC1, ont été synthétisées puis évaluées pour leur capacité à promouvoir la survie cellulaire dans un modèle cellulaire parkinsonien. Par la suite, ces différents composés ont été évalués pour leur habileté à stimuler ou non diverses voies de signalisation associées à PAC1. Nos résultats démontrent que ces trois molécules sont capables d'assurer la survie cellulaire, et ce en absence du ligand endogène, bien qu'elles n'activent pas la phosphorylation de ERK<sub>1/2</sub>, la production d'AMPc ou encore de calcium. D'autres voies de signalisation sont à l'étude afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires associés à cette neuroprotection. La découverte de pepducines activant sélectivement PAC1 pourrait représenter une avancée importante dans l'étude des mécanismes cellulaires sous-jacents aux maladies neurodégénératives.