

L'ACIDE AMINÉ PHE-6 JOUE UN RÔLE SIGNIFICATIF DANS L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DU PACAP, UN PEPTIDE NEUROPROTECTEUR

L. Lee-Gosselin, M. Létourneau, D. Chatenet et A. Fournier

INRS-Institut Armand-Frappier

Le *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP) possède des propriétés neuroprotectrices dans des modèles de dégénérescence neuronale. Il est présent sous deux isoformes de 27 et 38 acides aminés, passe la barrière hémato-encéphalique et ses actions sont médiées *via* trois récepteurs (PAC1, VPAC1 et VPAC2). Notre objectif est de concevoir des dérivés du PACAP capables d'activer sélectivement le récepteur PAC1, responsable de l'activité neuroprotectrice. Des études ont suggéré que la phénylalanine-6 (Phe-6) est un pharmacophore-clé du PACAP. Nous avons donc évalué la relation entre l'affinité et l'activité biologique de ce peptide et les propriétés physicochimiques du résidu de la position 6 en le remplaçant par différents dérivés tryptophanyles obtenus par arylation du noyau indole. D'une part, des tests d'affinité ont été effectués sur des cellules CHO exprimant l'un ou l'autre des récepteurs. D'autre part, l'activité biologique a été déterminée par des mesures de mobilisation calcique sur des cellules CHO exprimant PAC1. Les résultats suggèrent que l'aromaticité et/ou l'hydrophobicité en position 6 sont déterminantes pour la liaison et l'activation de PAC1. Toutefois, il semble que la chaîne latérale du résidu doit respecter certaines limites au niveau de sa dimension, car les substitutions de l'indole ont eu un impact défavorable sur l'affinité. Nos travaux antérieurs avaient montré que l'hydrophobicité était essentielle pour la position 6, probablement pour le maintien d'une structure secondaire appelée « *N-capping* ». L'étude actuelle supporte cette observation et confirme l'apport significatif de la position 6 pour l'activité biologique PAC1-dépendante.