

N° d'ordre 79 /2020

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mr : MOURAD HOUSSAT

Discipline : Chimie théorique

Spécialité : Chimie des Molécules Bioactives

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

Formation Doctorale : Sciences et Génie de la matière, de la Terre et de la Vie.

Thèse présentée et soutenue le **mercredi 23 décembre 2020 à 10h au Centre des conférences devant le jury composé de :**

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
El Mestafa EL HADRAMI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
Mohammed BOUACHRINE	PES	Faculté des Sciences Meknès	Rapporteur
Tahar LAKHLIFI	PES	Faculté des Sciences Meknès	Rapporteur
Adil TOUIMI BENJELLOUN	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mehraz Fès	Rapporteur
Youssef KANDRI RODI	PES	Faculté des Sciences et Techniques Fès	Examineur
Jamal Eddine HAZM	PES	Faculté des Sciences et Techniques Fès	Examineur
Abdellatif BOUKIR	PES	Faculté des Sciences et Techniques Fès	Examineur
Chakib AMEZIANE HASSANI	PES	Faculté des Sciences et Techniques Fès	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : Procédés, Matériaux et Environnement.

Etablissement : Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

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 liaisons amide sur l'activité biologique, ce travail présente deux études conformationnelles comparatives par la méthode de mécanique moléculaire PEPSEA : la première entre le tripeptide chimiotactique actif fMLP-OMe (formyl-Met-Leu-Phe-OMe) et son analogue thionylé au niveau de la leucine fML^SP-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 γ 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 β 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 β 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.