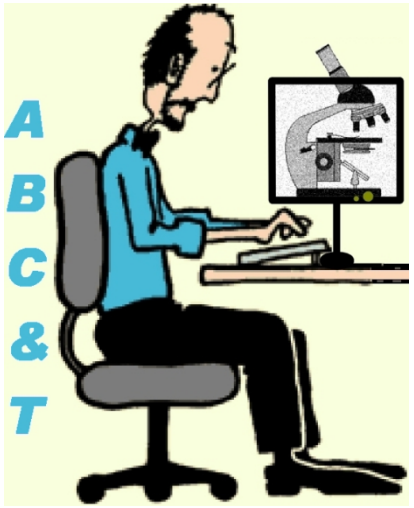
Association de Biophysique Computationnelle et Théorique



de loi 1901, d'intérêt général

Recherche fondamentale

Approches théorique et informatique pour l'étude de systèmes biologiques

Bureau :
- **Stéphane CHRETIEN** : ***Président***
- **Yanie CHEVIET : *Secrétaire et Trésorière***

→ ***8 membres actifs au total***

Chercheurs :
- **Stéphane CHRETIEN** (Maître de Conférences en Mathématiques, Besançon)
- **Philippe HUETZ** (Docteur en Biophysique, ***Dir. Scientifique***)
- **Guillaume HERLEM** (Maître de Conférences en Chimie, Besançon)

Collaborateur principal :
- **Janez MAVRI** (Prof.de Chimie à Ljubljana, Slovénie)

Site Web : www.abct.fr

Dons, soutiens financiers

Nous remercions vivement :

Organismes, institutions :

•Mairie de Besançon

•Ligue Régionale du Doubs contre le Cancer, Comités de Montbéliard et de Besançon

•Crédit Coopératif, Direction Régionale de Franche-Comté, Besançon

Dons

Médical :

- Pharmacie des Carmes (Besançon) **[2 dons]**
- Dr Isabelle Métayer-Pascal, dermatologue (Besançon)
- Dr Marcello Brosed, chirurgien-dentiste (Gy) **[2 dons]**
- Pharmacie Mahut (Besançon) **[2 dons]**

Entreprises, commerces :

- Maurice Beaufort, luthier (Besançon) **[7 dons]**
- Imprimerie 'Bureautique Service' (Vesoul : Mme Demange, Besançon)
- Infoclic (Besançon)
- Casino F4060 (rue Mégevand, Besançon) **[2 dons]**
- Boucherie René Pagnot (Besançon) **[2 dons]**
- Librairie - Papeterie 'Les Mots Bleus' (Besançon)
- Au Petit Bar (Besançon)
- Mercerie La Boutonnière (Mme Gérard, Besançon)

Particuliers :

- Agnès Casenove (Pirey)
- Michel Dolce (Mulhouse)
- Pierre-Michel Dépinoy (Briançon) **[3 dons]**
- Marc Wermelinger (Kingersheim)
- Christian Morichon (Besançon)
- Daniel Besançon (Besançon)
- Francis Marc (Ste Suzanne)
- Jean Perrin, sociologue survivant ! (Besançon)

Donateurs anonymes :

- 4 **[6 dons]**

Ont permis :

- Assurer le fonctionnement de base de ABC&T

- Achat de matériel informatique

- Financement du salaire de Ph. Huetz : contrat Avenir (contrat aidé par l'Etat) depuis septembre 2007

Au sein de notre association nous étudions divers mécanismes biologiques d'importance fondamentale :

- Etude de la **réactivité des thiols** au niveau de la protéine membranaire mitochondriale ANT (Adenine Nucleotide Translocase)

- **Origine de l'augmentation de la réactivité du benzo[*a*]pyrène diol époxyde (BPDE) sur les guanines des dinucléotides CpG quand les cytosines sont méthylées** : élucidation du mécanisme réactionnel

- La **mécanistique des canaux ioniques**
  - → canal à potassium (K^+) voltage-dépendant ; modèle : KcsA

- Le **repliement des protéines**
  - → précision du rôle des charges électroniques partielles pour la dynamique du repliement
  - → amélioration d'un modèle thermodynamique de dépliement/repliement

Moyens de travail

(pas de local)

- 1 ordinateur HP M9169.FR, proc. Core 2 Quad Q6600 2.4 GHz, 8 Go RAM, 1.5 To DD + écran cathod. *offert par Jean Perrin*
  → Vista 64 bits, Linux 64 bits sous VMWare

- 1 ordinateur Dell Precision T7400, proc. quadricoeur Xeon E5410 2.3 GHz, 4 Go RAM, 1 To DD équipé d'un graveur Blu-ray + écran plat 20"
  → XP Pro 64 bits
Prêté par M. le Prof. Makovicka, Equipe IRMA (Interaction Rayonnement-Matière), Dept ENISYS - Institut FEMTO-ST UMR 6174 CNRS, Montbéliard

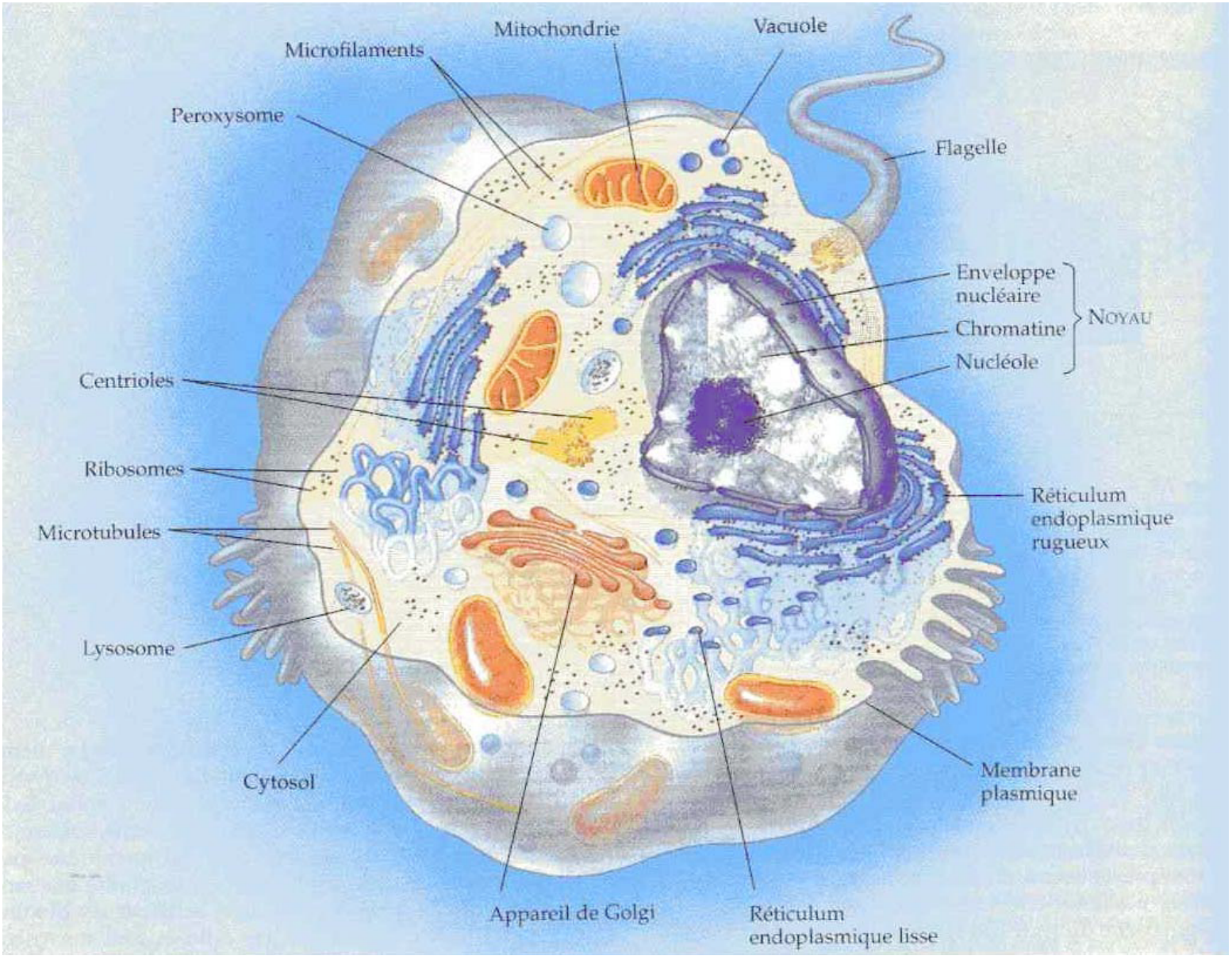
- 2 onduleurs

- 1 ordinateur portable Dell Latitude C610 et une imprimante laser N&B offerts par la Ville de Besançon

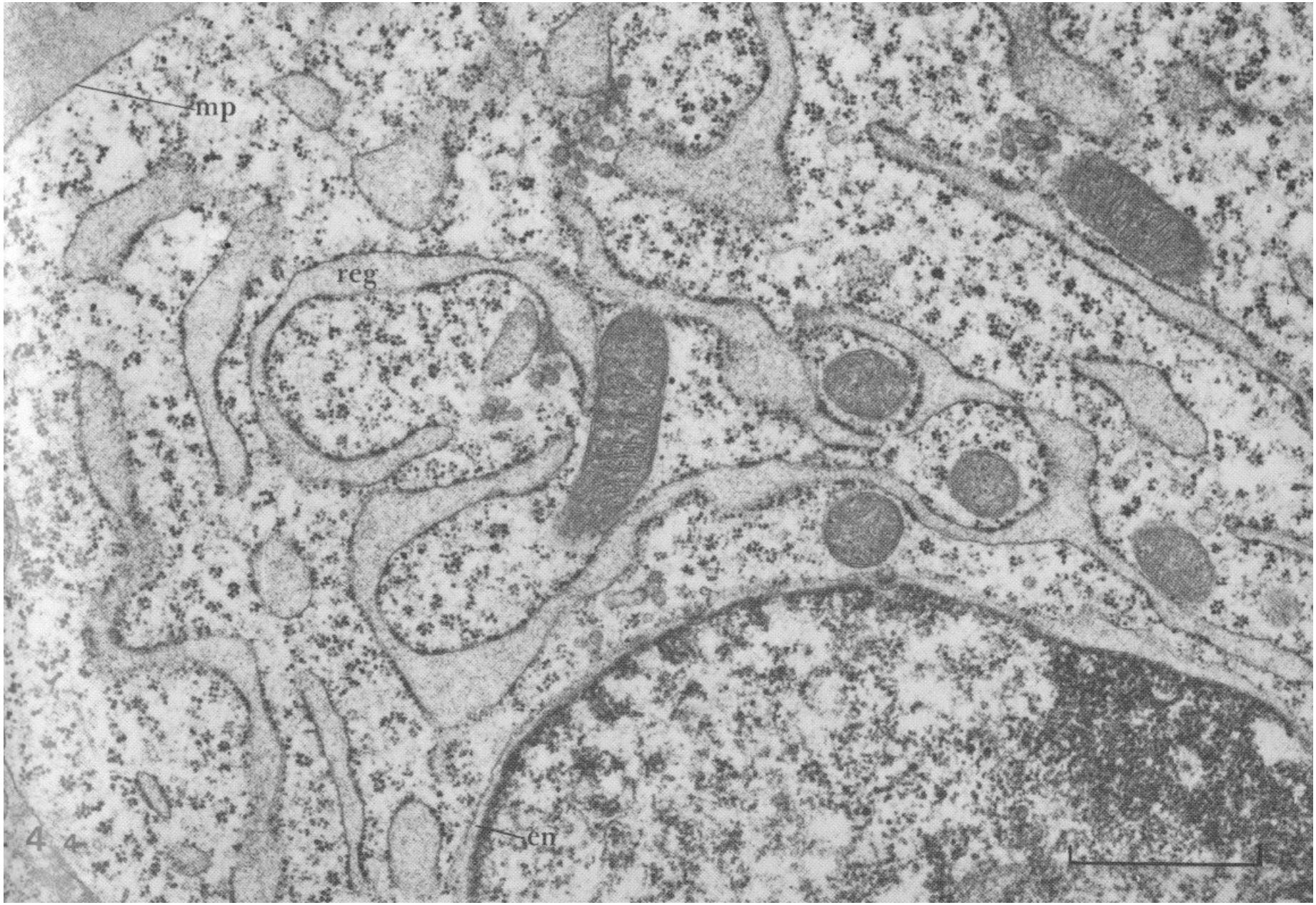
- En cours : demande de 60000 heures de temps de calcul sur les supercalculateurs du CINES / IDRIS / CCRT pour 2009

QUELQUES FONDAMENTAUX
&
VUE D'ENSEMBLE

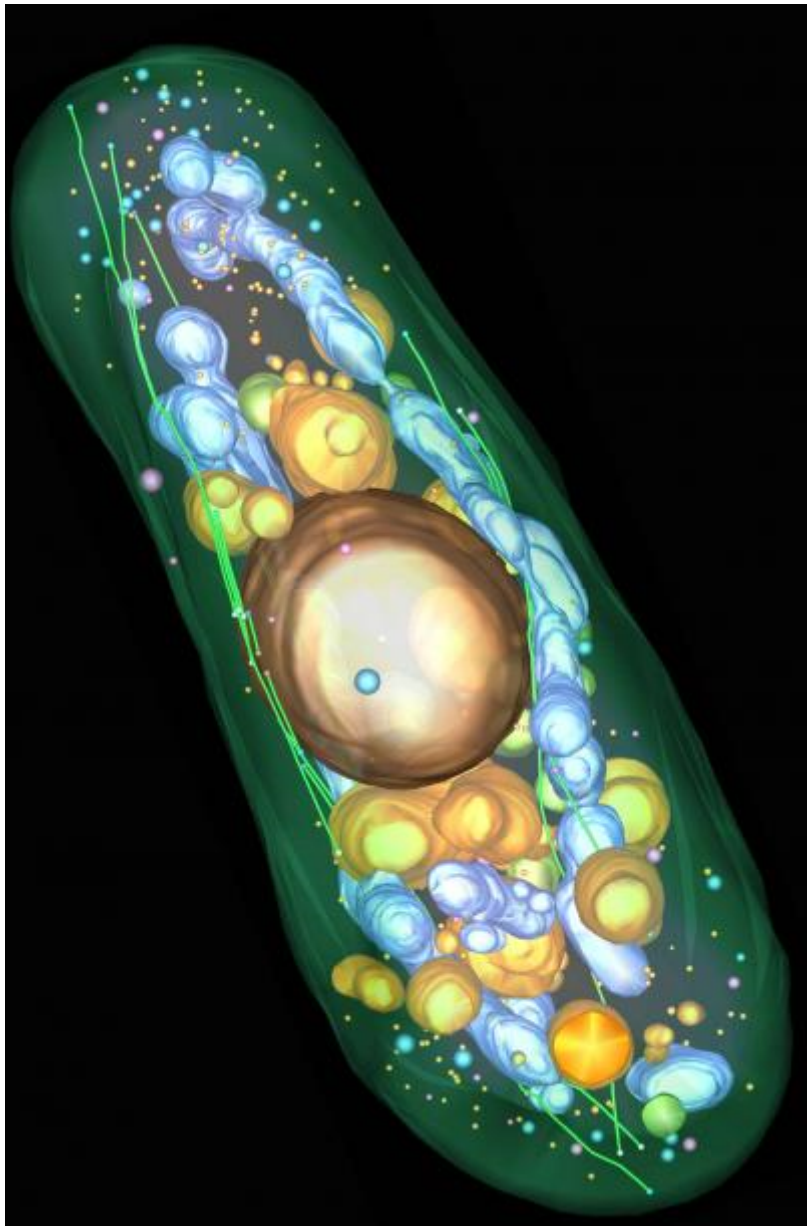
La cellule eucaryote



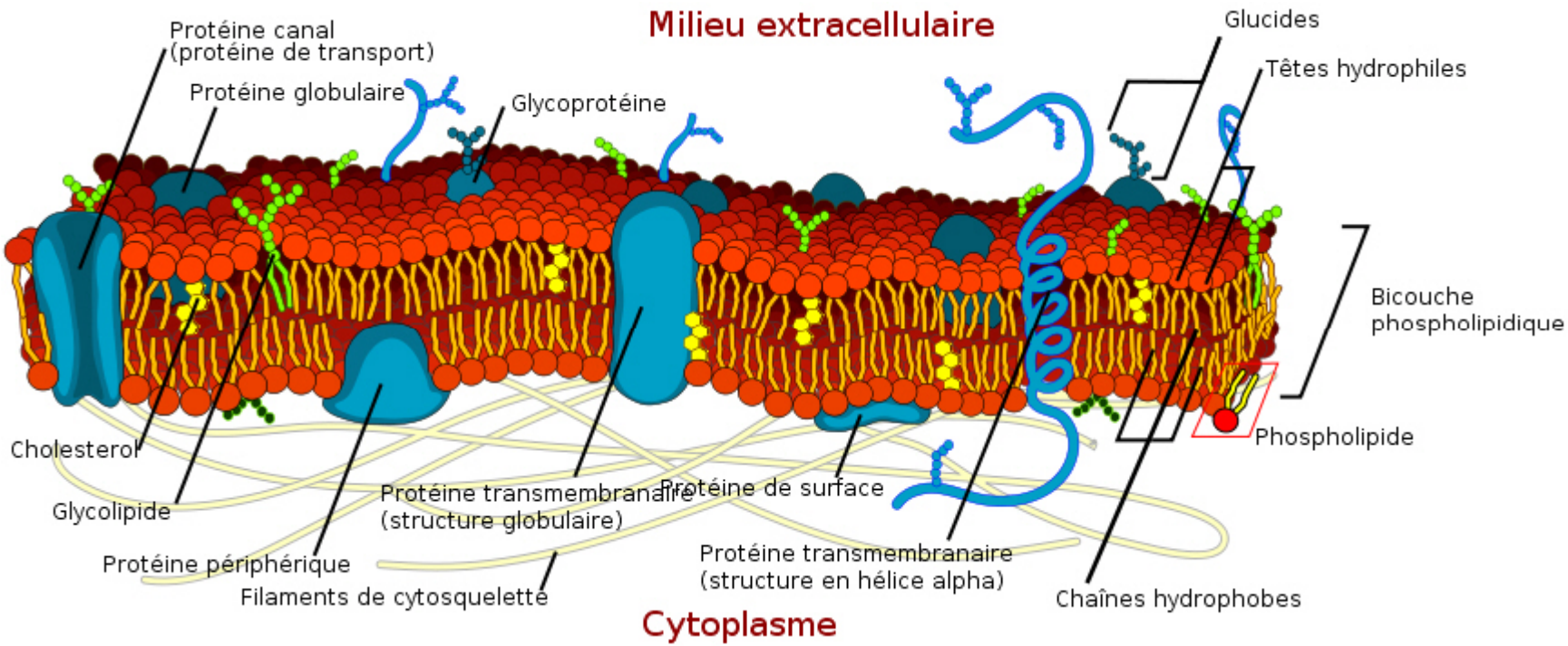
Cellule synthétisant activement des protéines (ovaire de Rate, MET x 27500)



Première image 3D haute résolution d'une cellule eucaryote (levure) obtenue par tomographie électronique

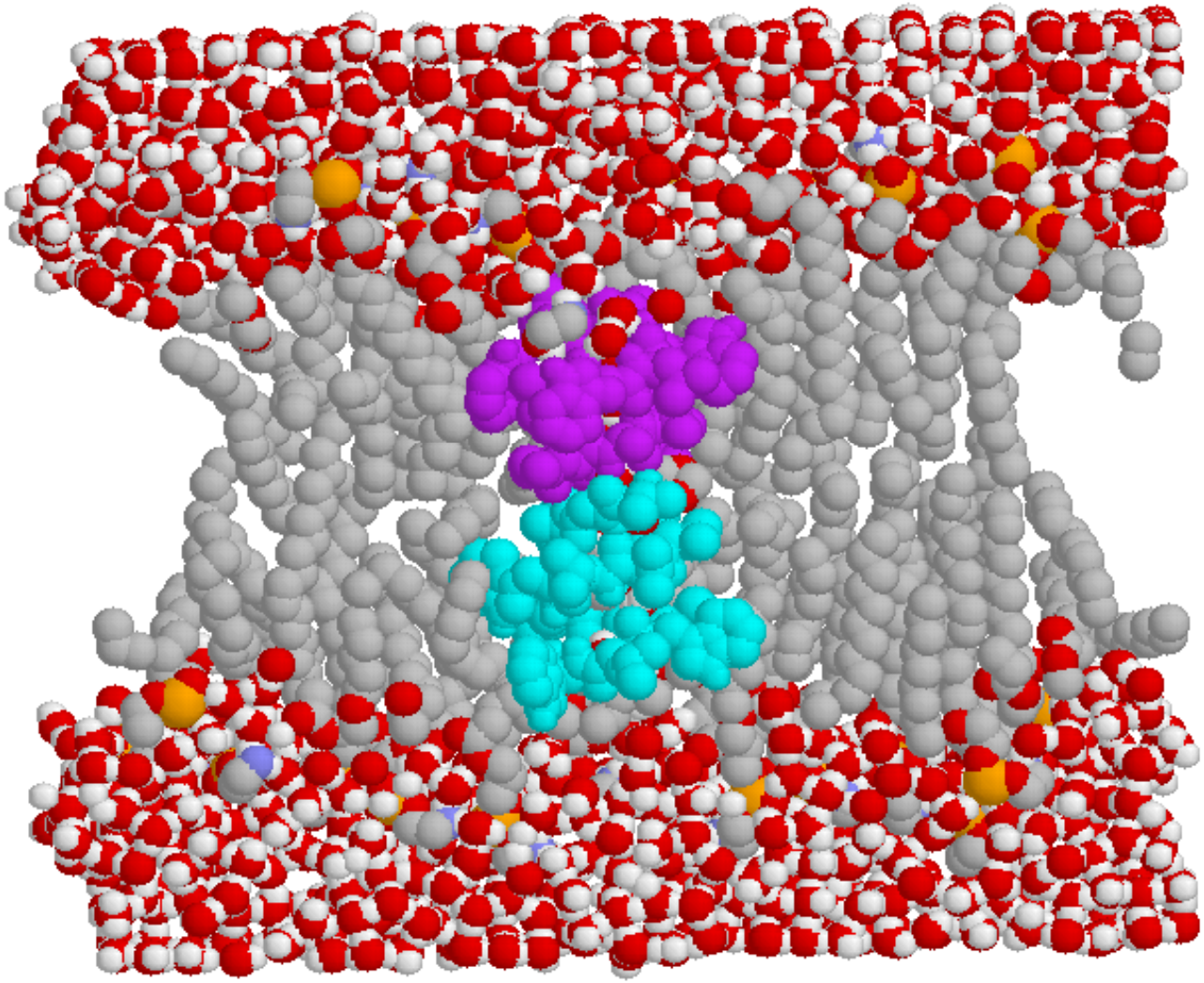


Biomembrane : modèle de la mosaïque fluide (Singer et Nicholson)

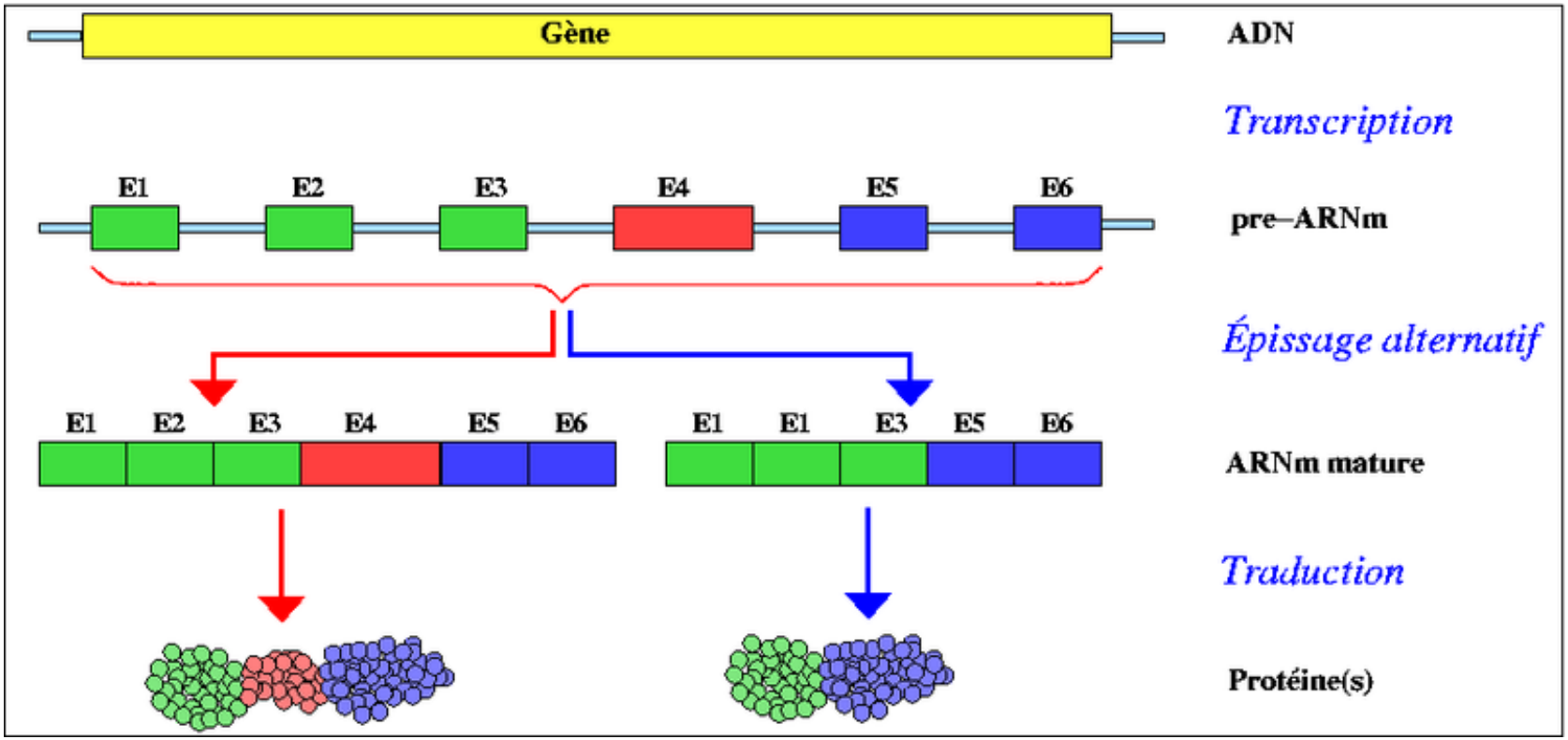


Modèle du canal gramicidine dans sa bicouche lipidique hydratée

→ flux d'ions H^+, K^+ ou Na^+ à travers la membrane

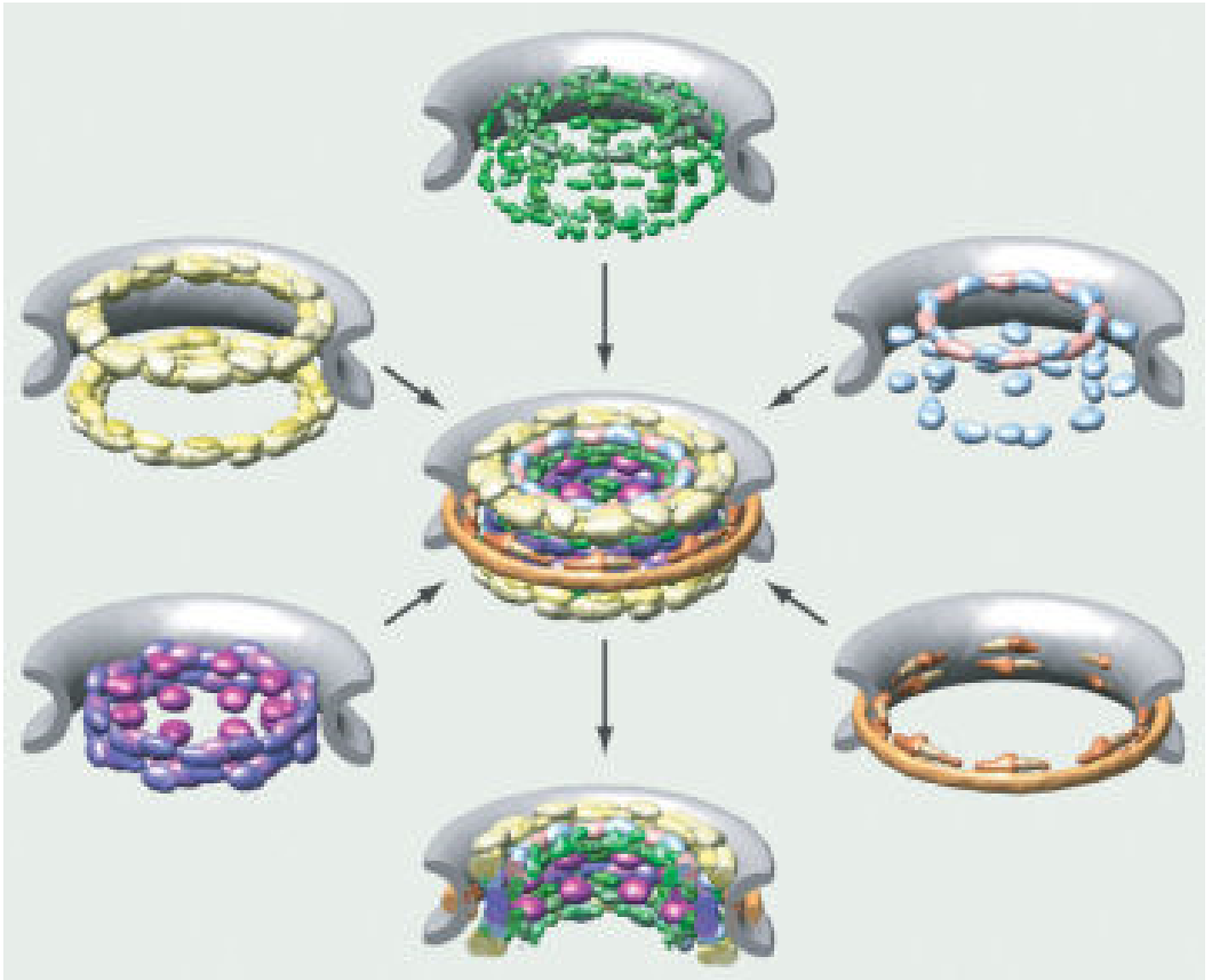


Synthèse des protéines :
le dogme « 1 gène pour 1 protéine » n'est plus !



- Le génome humain contient environ 32 000 gènes pour 3 milliards de paires de bases
- Entièrement séquencé, au même titre que la drosophile, Arabidopsis, un vers Nématode, la levure...
- Le génome du triton est 15x plus grand, et celui du lilas, 30x, mais il y a de longues séquences non codantes
- 90% des gènes chez l'être humain subissent l'épissage alternatif !
- Chez la drosophile, le gène *Dscam* peut coder jusqu'à 38016 ARN messagers différents !

Le complexe pore nucléaire



Le code génétique

- Les mots du *langage génétique*, appelés **codons** sont des triplets de nucléotides (A, C, U ou G)

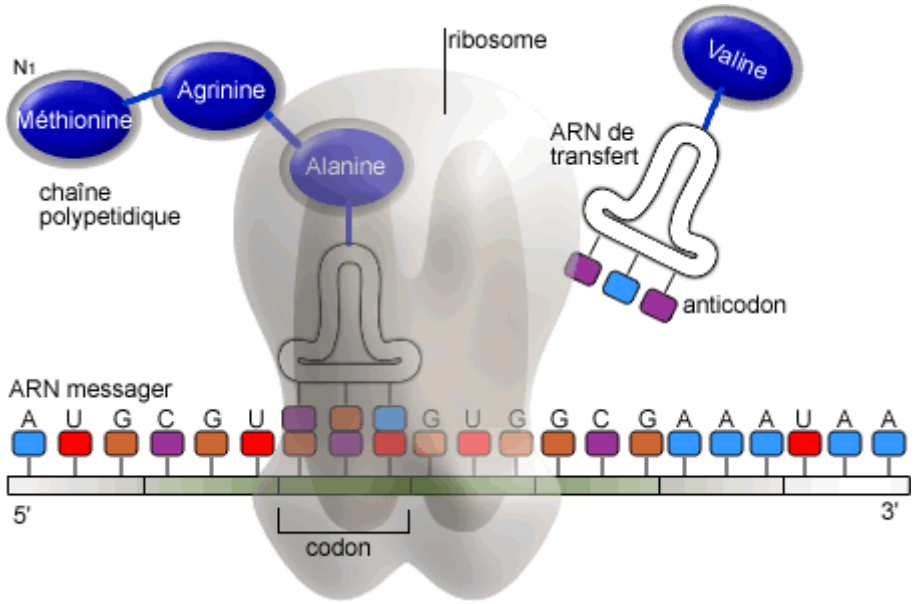
- $4^3 = 64$ combinaisons possibles de ces quatre lettres en triplets

- Trois codons signifient la fin de la traduction (codons *stop*)

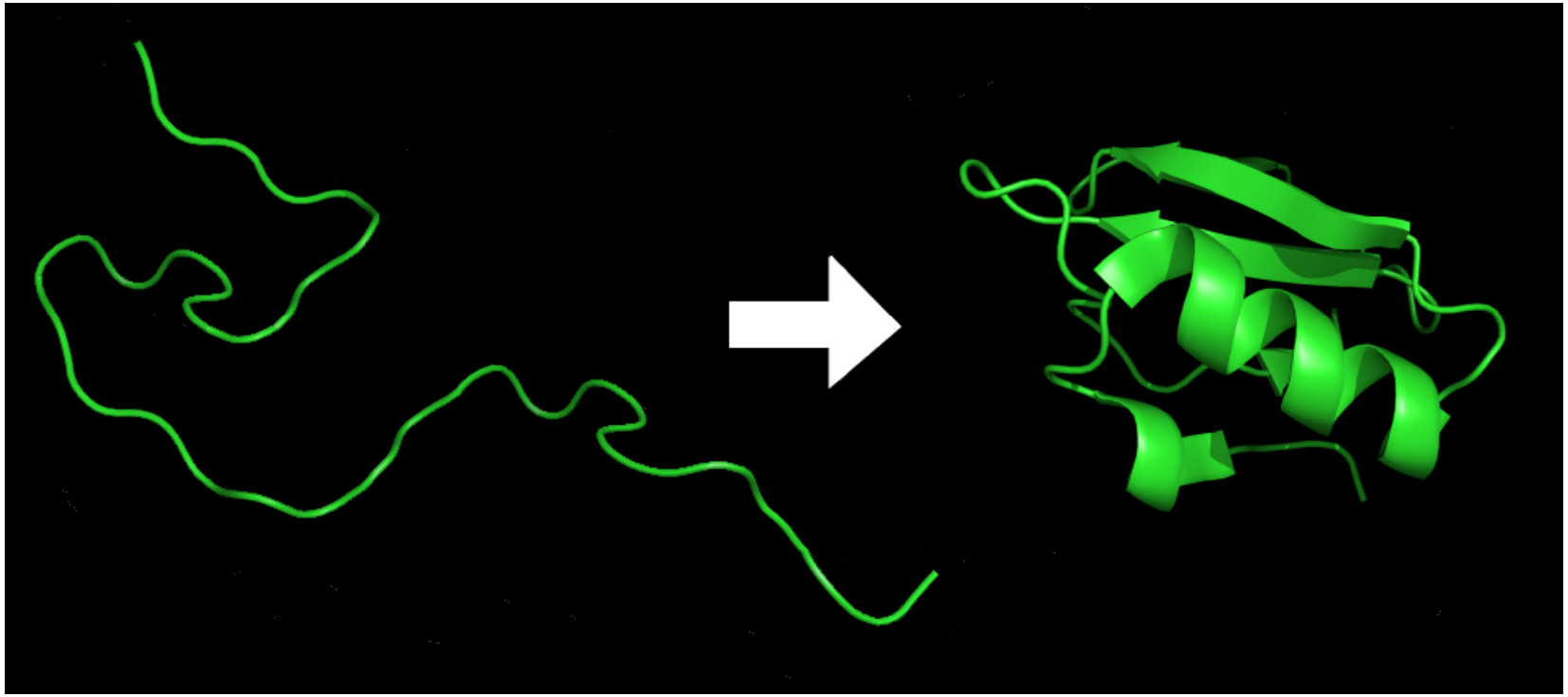
- Aux 61 autres codons correspondent donc **20 acides aminés** : le code génétique est "**dégénéré**" ou "**redondant**"

- Ainsi, en moyenne une mutation génétique sur trois affectant une séquence d'ADN codante n'entraîne aucune modification de la protéine traduite

- L'ARN-messager (ARN_m) est traduit par les **ribosomes** qui assemblent les acides aminés présents sur des ARN de transfert (ARN_t). L'ARN_t contient un "anti-codon", complémentaire d'un codon, et porte l'acide aminé correspondant au codon. Pendant la traduction, le ribosome lit l'ARN_m codon par codon, met en relation un codon de l'ARN_m avec l'anti-codon d'un ARN_t et ajoute l'acide aminé porté par celui-ci à la protéine en cours de synthèse



Repliement des protéines : inhibiteur de la chymotrypsine



Le code du repliement des protéines : Saint Graal de la biologie moderne

La structure tridimensionnelle compacte et fonctionnelle d'une protéine est entièrement déterminée par sa séquence primaire en acides aminés

POURQUOI ETUDIER LE REPLIEMENT ?
→ Impact fondamental pour la santé humaine

Alzheimer : mauvais repliement de la protéine β-amyloïde et interaction provoquant la formation de plaques - Ces dépôts compriment les neurones, ce qui entraîne un disfonctionnement, puis la mort neuronale

Parkinson : toxicité du mé-repliement de l'α-synucléine (fibres = corps de Lewy, mort neuronale)

Creutzfeld-Jacob : accumulation de la protéine prion Prp^{sc} et formation de fibres amyloïdes

Maladie de Huntington : agrégats formés par les parties N-terminales des huntingtines

Sclérose latérale amyotrophique, maladie de Charcot, maladie de Lou Gehrig : amyloïdoses

Incidence dans certains cancers : mé-repliement affectant les protéines suppresseurs de tumeurs, importance de la conformation et de la stabilité de la protéine E7 du papillomavirus humain dans son rôle oncogène

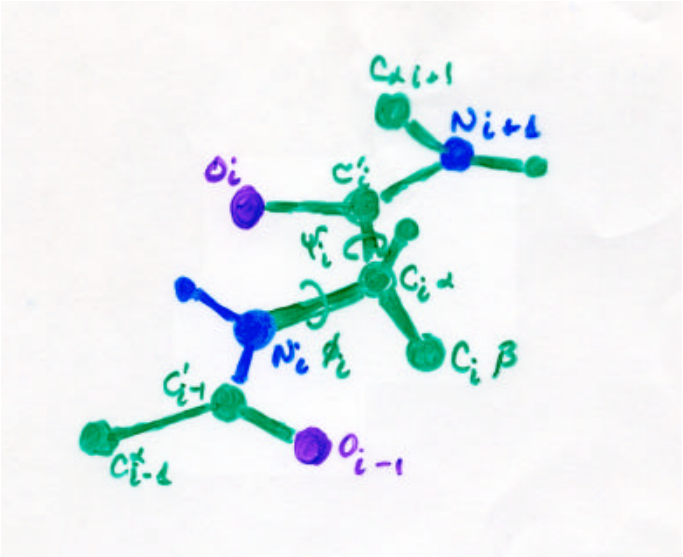
Design *ab initio de nouvelles protéines* → ***biosenseurs, enzymes,*** **médicaments...**

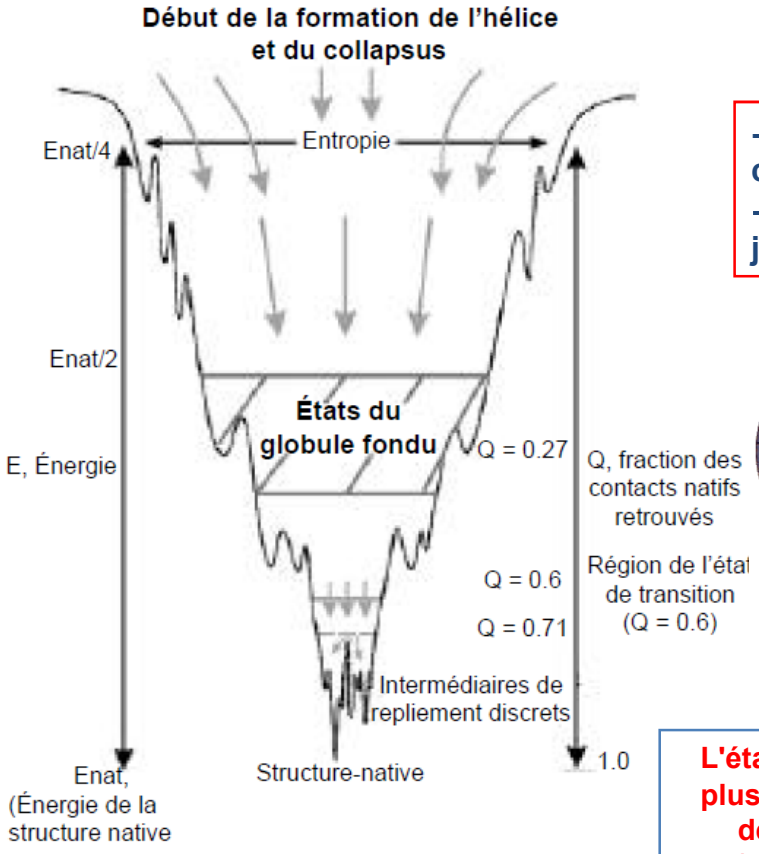
Génome humain : des milliers de protéines de structure et fonction inconnues
→ "traduction" ***in silico***

Le Paradoxe de Levinthal

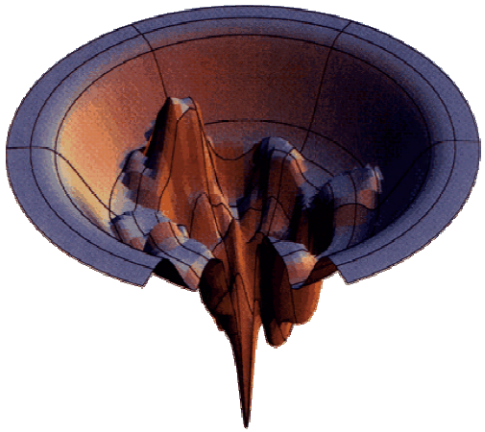
- Pour un polypeptide de 100 résidus il y a 2^{100} conformations possibles en tenant compte seulement des angles Φ et Ψ

- L'âge de l'univers ne suffirait pas à explorer cet ensemble





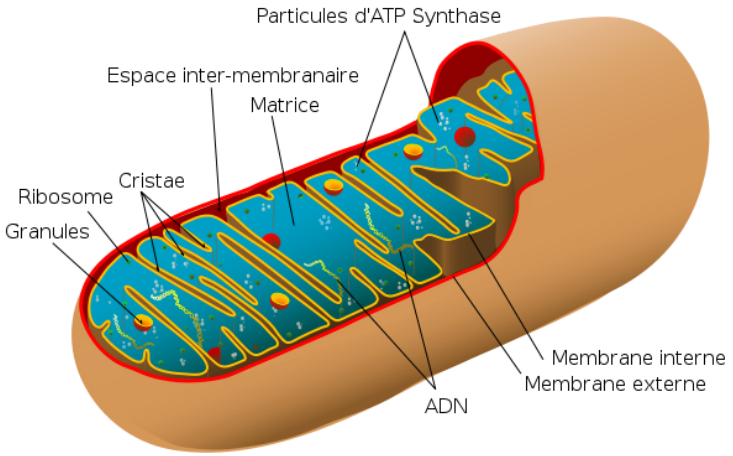
- La nature des forces motrices à l'origine de ce phénomène reste mal comprise
- L'établissement progressif des interactions hydrophobes semble jouer un rôle prépondérant (Dill)

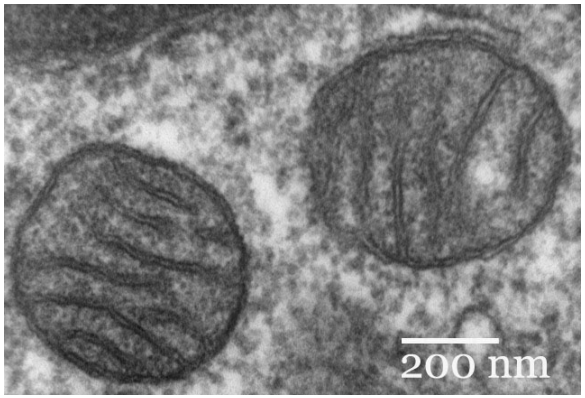


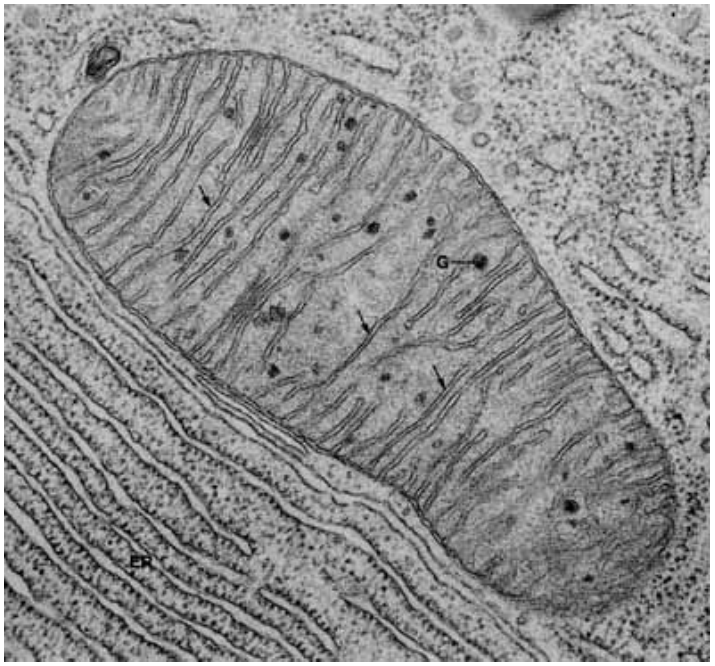
L'état natif n'est que marginalement plus stable par rapport à l'ensemble des conformations dénaturées (environ 40 kJ/mol de protéine)

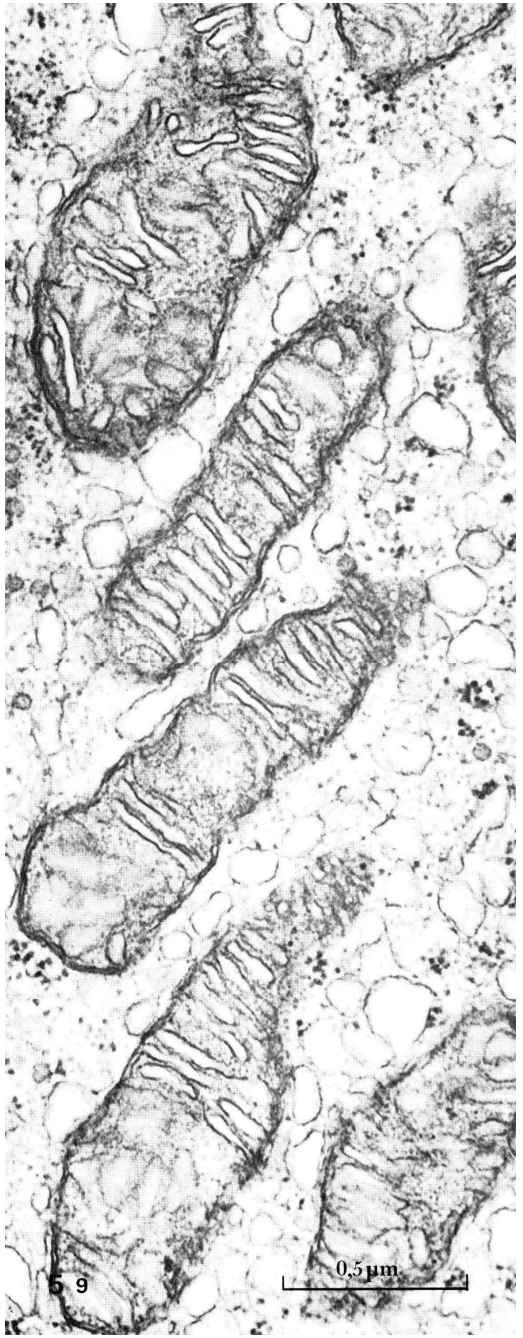
On admet à l'heure actuelle que le repliement de la plupart des protéines est sous contrôle thermodynamique (hypothèse d'Anfinsen) et que l'état natif est atteint grâce à la formation d'intermédiaires partiellement structurés dont la formation est sous contrôle cinétique (Wolynes, Chan, Dill)

Mitochondries
(Microscopie Electronique à Transmission)



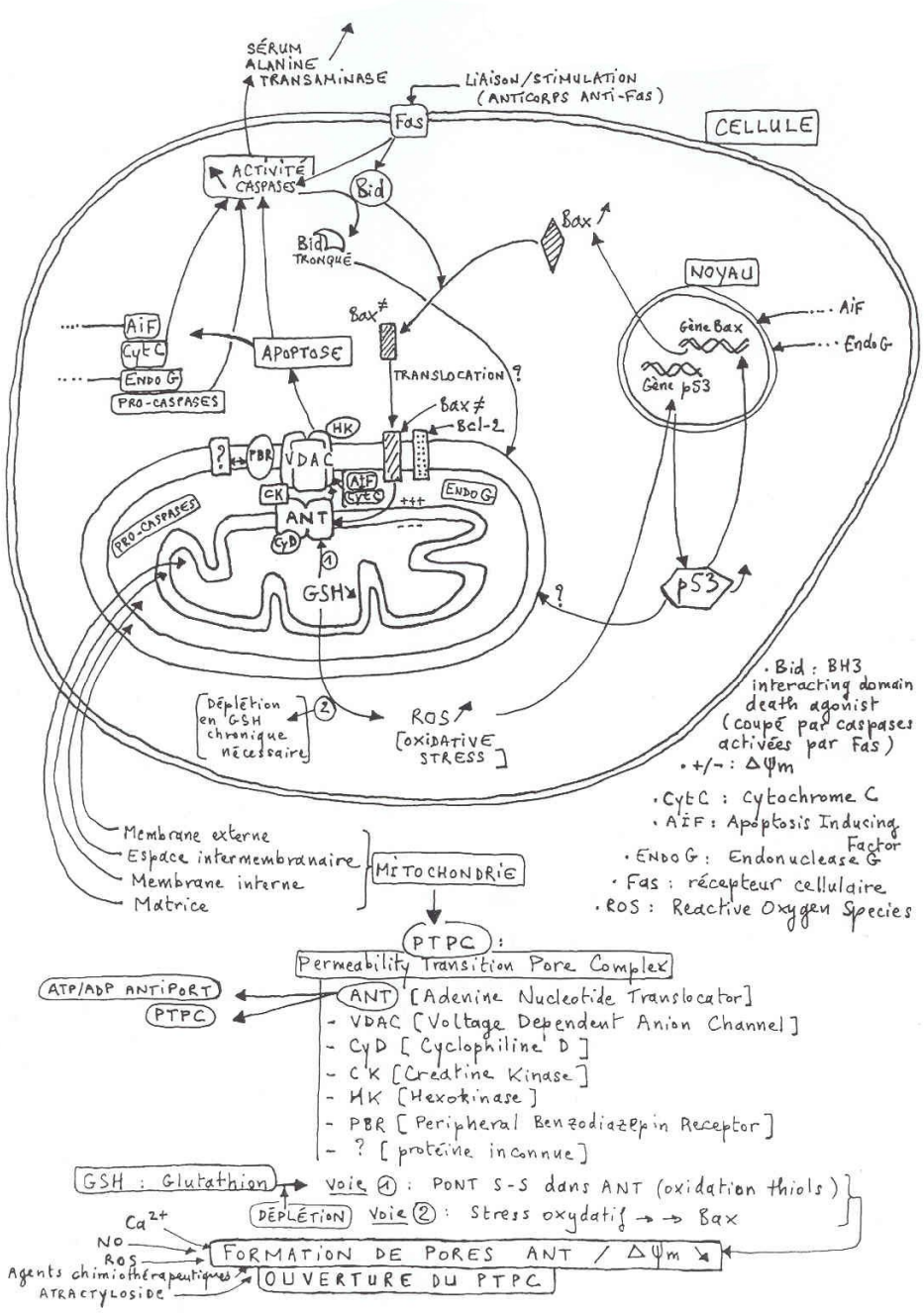






Etude de la réactivité des thiols au niveau de la protéine membranaire mitochondriale ANT (Adenine Nucleotide Translocase)

Mécanisme d'initiation de l'apoptose :
le PTPC et la transition de perméabilité mitochondriale



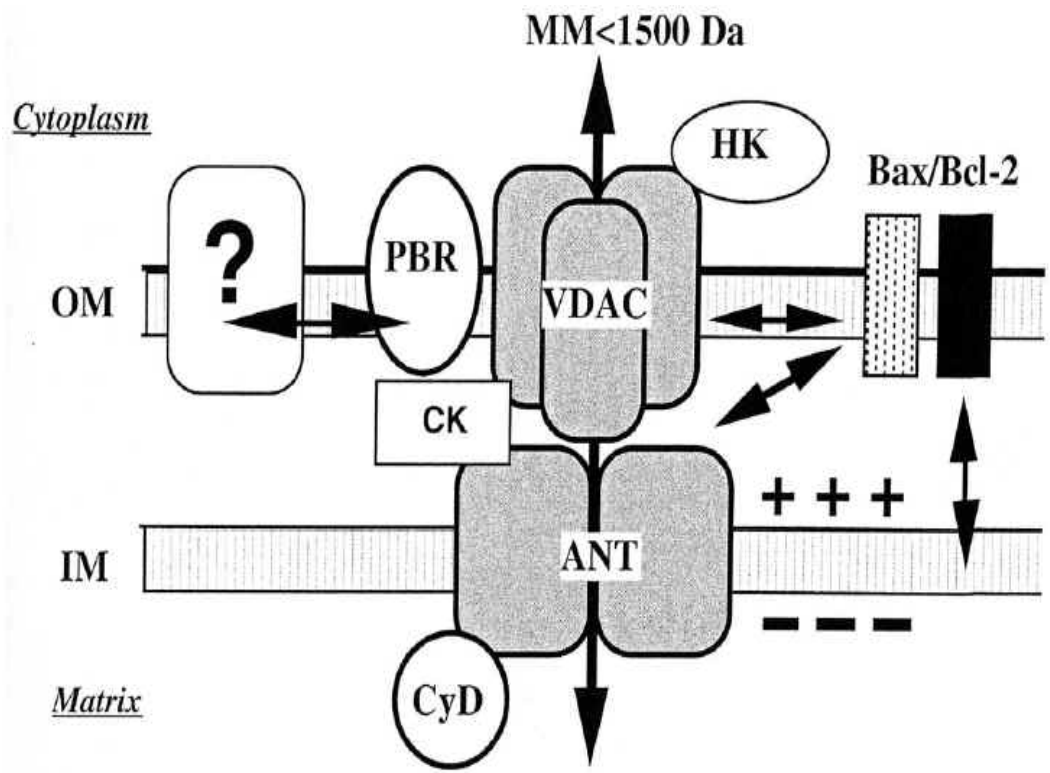
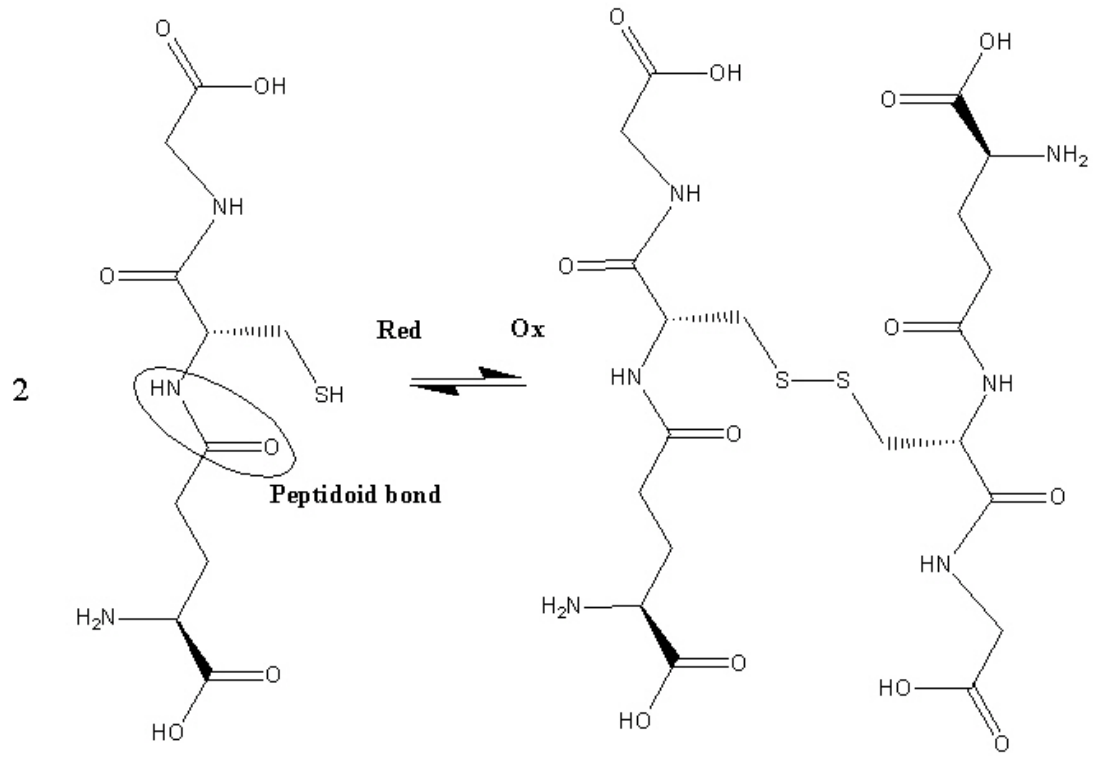


Schéma de l'organisation putative du PTPC au site de contact des membranes mitochondriales. ANT, adenine nucleotide translocase ; VDAC, voltage-dependent anion channel ; PBR, peripheral benzodiazepin receptor ; CyD, cyclophilin D ; HK, hexokinase ; CK, creatine kinase ; OM, membrane mitochondriale externe ; IM, membrane mitochondriale interne ; ? protéine inconnue ; –/+, ΔΨm, potentiel transmembranaire.

ANT (Adenine Nucleotide Translocase):
position des cystéines
(sommets du tétrahèdre)

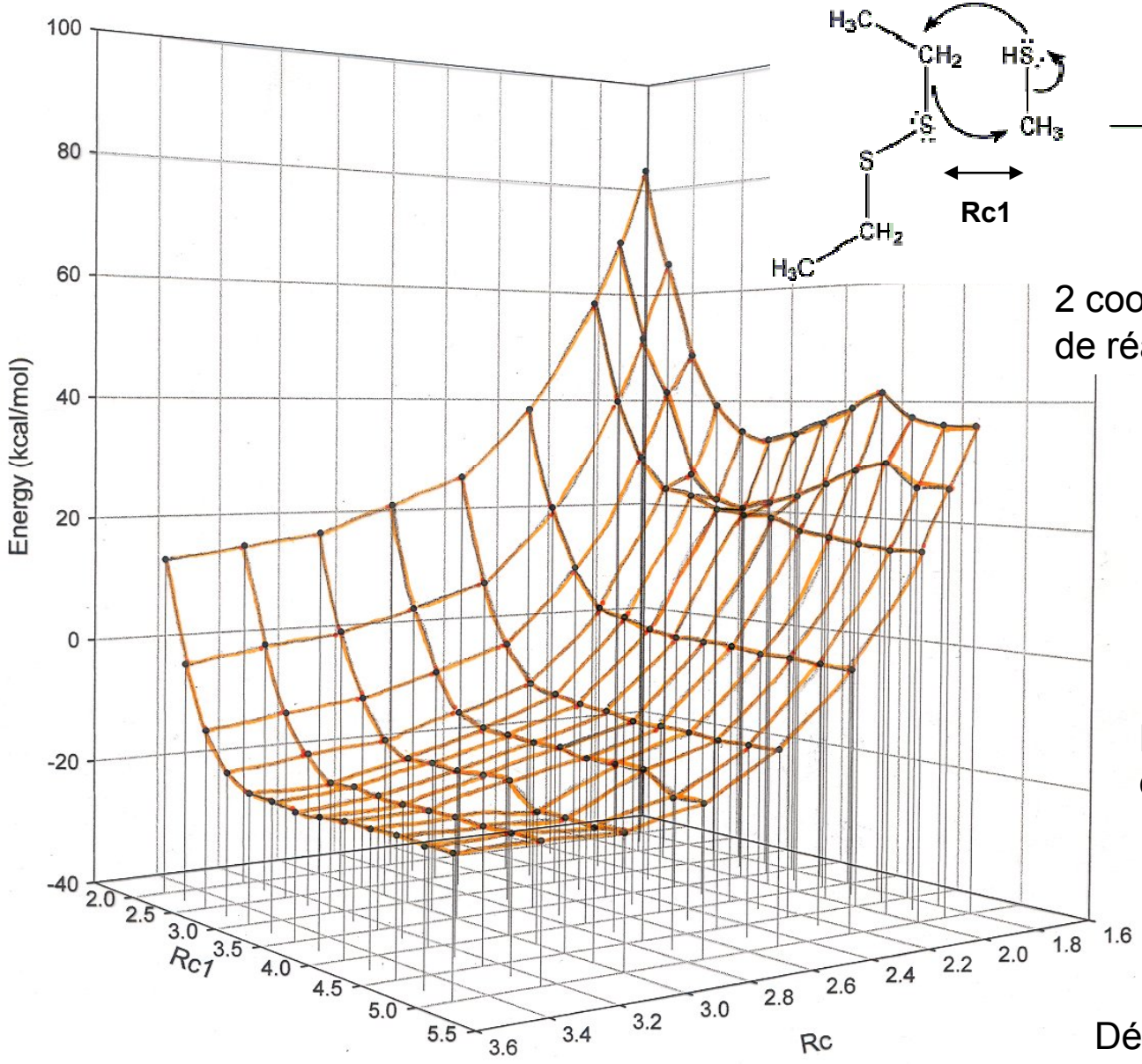
Réaction redox du glutathion

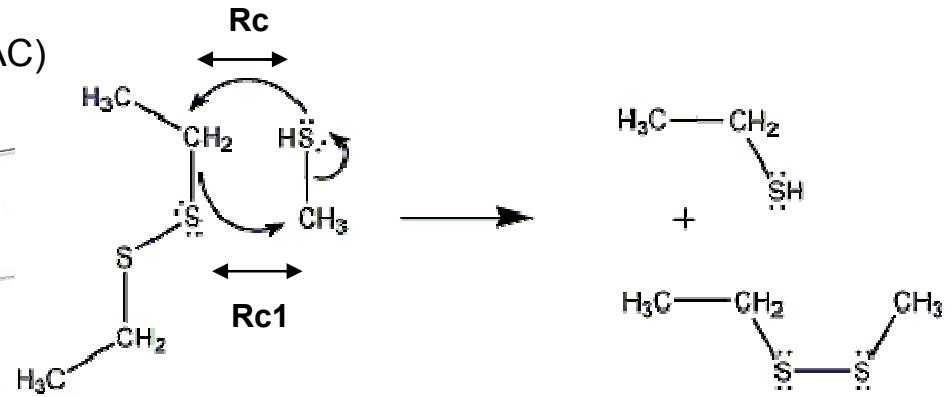


GLUTATHIONE = tripeptide γ-L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine

Réaction envisagée entre les thiols de l'ANT et le glutathion (molécules tronquées), résultats préliminaires

Hypersurface de Born-Oppenheimer, PM3 (MOPAC)





2 coordonnées de réaction

↓

Attaque du 2ème thiol de la protéine selon le même schéma

↓

Formation du pont disulfure de l'ANT

↓

ouverture du PTPC

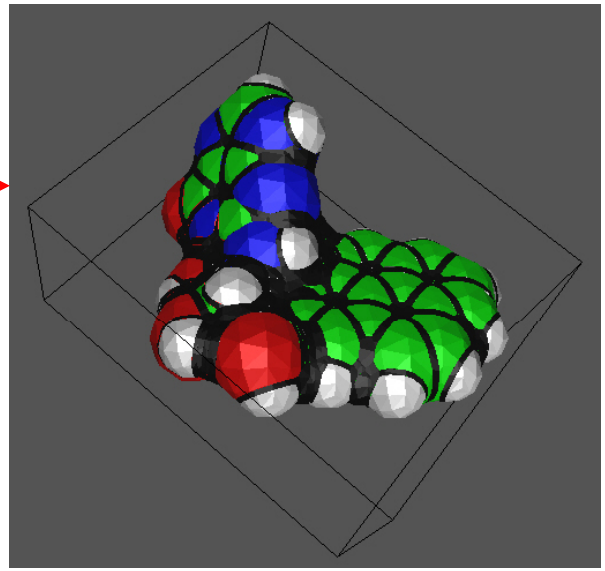
↓

Début de l'apoptose

DEUX MODELES DE SOLVATATION

- PCM: Polarizable Continuum Model (J. Tomasi,V. Barone *et al.*)

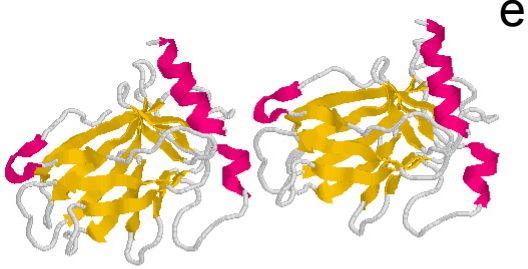
Le soluté, dont les limites sont définies par une forme réaliste de sphères imbriquées entourant chaque atome, est immergé dans un continuum diélectrique



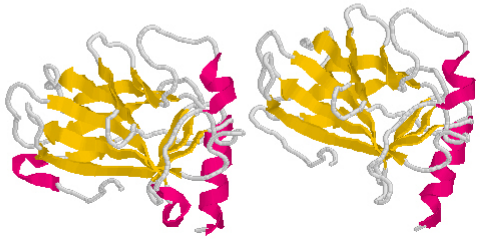
- LD: modèle des dipôles de Langevin (J. Florian et A. Warshel)

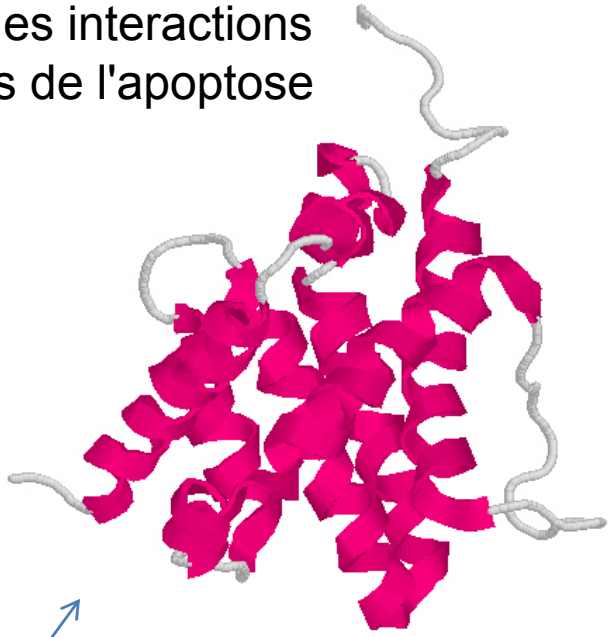
→ le solvant est approximé par des dipôles polarisables fixés sur un réseau cubique
→ le soluté, décrit par un ensemble de charges ponctuelles, est transféré de la phase gaz à la grille des LD (298 K)
→ 50 déplacements du soluté => moyenne thermique

Perspective : étude par docking des interactions entre les protéines de l'apoptose



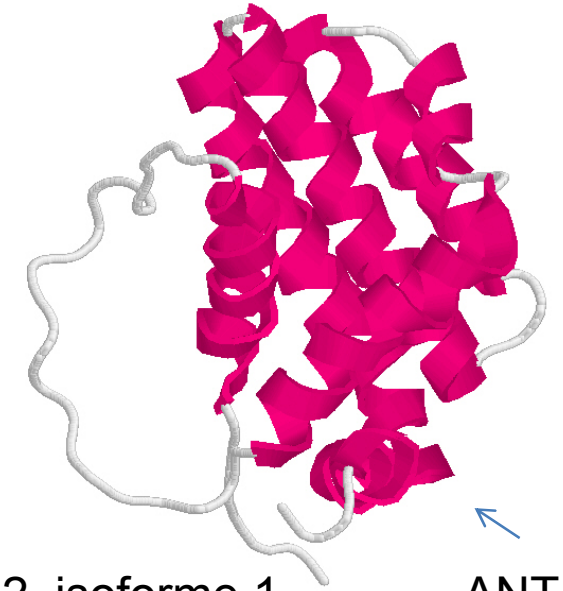
p53





Bax

PRO-APOPTOGENES



BCL-2, isoforme 1

ANTI-APOPTOGENES

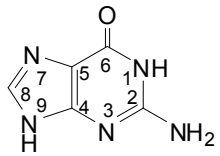
BCL-XL

Origine de l'augmentationde la réactivité du benzo[*a*]pyrènediol epoxyde(BPDE) sur les guanines des dinucléotides CpG quand les cytosines sont méthylées : élucidation du mécanisme réactionnel

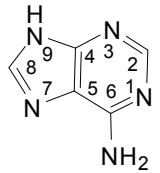
Etudes en amont de cette problématique :

REACTIVITE CHIMIQUE ET CARCINOGENESE

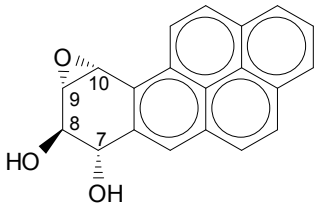
Relations Linéaires d'Energie Libre : étude des réactions entre la guanine ou l'adénine et les 4 stéréoisomères du benzo[*a*]pyrène-7,8-diol-9,10-époxyde (BPDE)



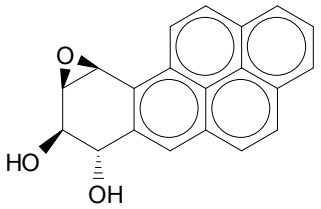
Guanine (**G**)



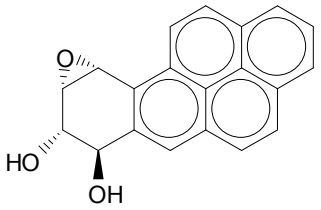
Adenine (**A**)



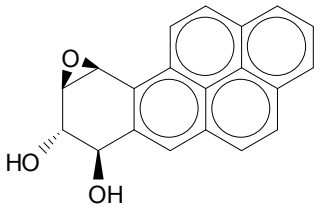
(+) -BP-7α,8β-diol-9α,10α-epoxide
BPDEαβαα



(-) -BP-7α,8β-diol-9β,10β-epoxide
BPDEαβββ

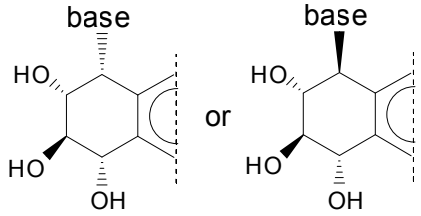


(+) -BP-7β,8α-diol-9α,10α-epoxide
BPDEβααα

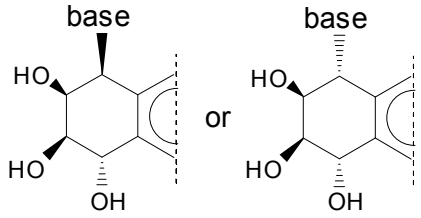


(-) -BP-7β,8α-diol-9β,10β-epoxide
BPDEβαββ

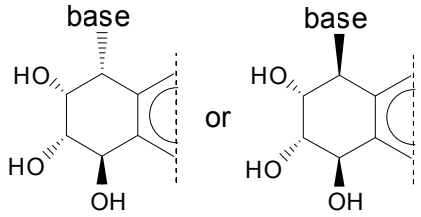
Hautement tumorigène



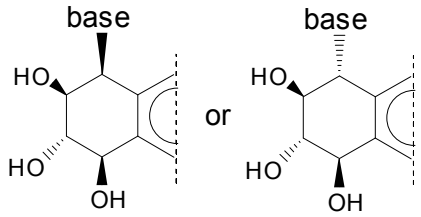
αβαα or **αβαβ**



αβββ or **αββα**



βααα or **ββαβ**

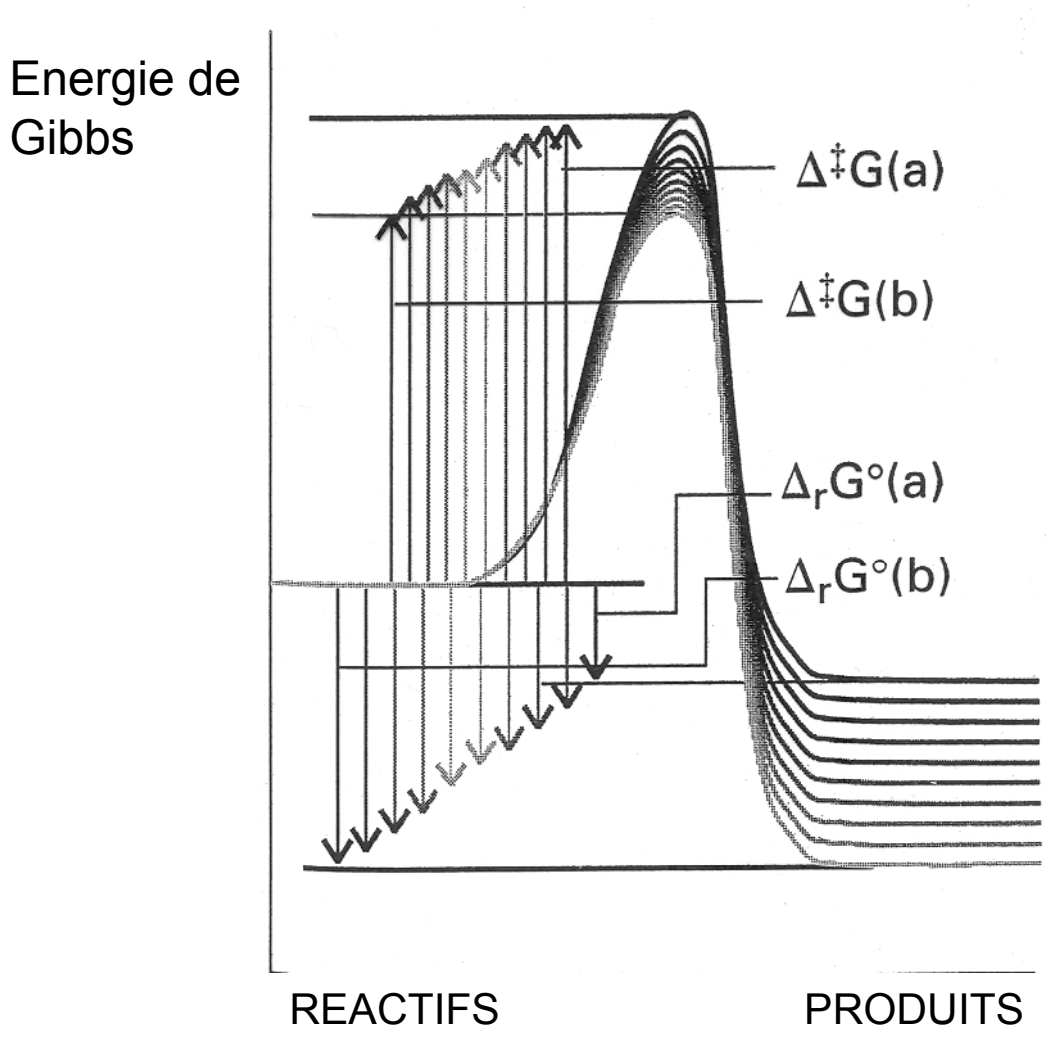


βαββ or **βαβα**

I **II**

Ph. HUETZ and V. POUX,
J. Mol. Struct. THEOCHEM (2006)

RELATIONS LINEAIRES D'ENERGIE LIBRE



corrélation
approximativement linéaire
entre $\Delta^{\ddagger}G$
(énergie d'activation de Gibbs)
et $\Delta_r G°$
(énergie libre de réaction)

↓

lorsque les structures des
réactifs et produits
sont analogues
et les mécanismes réactionnels
sont analogues

RESULTATS

Adduits majeurs formés avec le BPDE selon la littérature

Adduits majeurs : **GE > AE**
Adduits mineurs : **GN**
Jamais mentionné : **AN**

(±) *anti* : ouverture *trans* (SN_1 or SN_2):
BPDEβααα → GEβααβ
BPDEαβββ → **GEαββα**

(±) *syn* : ouverture *cis* (SN_1):
BPDEαβαα → **GEαβαα**
BPDEβαββ → **GEβαββ**

Adduct	ΔE_{reac} PM3[a]	ΔE_{reac} B3LYP[b]	ΔZPE[c]	$\Delta\Delta G_{hydr}$ Tomasi[d]	$\Delta\Delta G_{hydr}$ LD[e]	ΔG_{reac} B3LYP Tomasi[f]	ΔG_{reac} B3LYP LD[g]
GEαβαβ	-31.73	-25.73	2.72	6.18	4.75	**-16.83**	**-18.26**
GEαββββ	-33.18	-22.29	1.92	5.61	4.46	-14.76	-15.91
GEβααα	-34.22	**-31.38**	3.03	11.72	13.52	-16.64	-14.84
GEβαβα	-33.40	-23.80	2.25	5.55	7.73	-15.99	-13.81
GEαβαα	***-31.45***	***-22.03***	2.64	6.53	8.59	-12.85	***-10.79***
GEαββα	-33.39	-23.57	2.76	8.72	6.51	***-12.09***	-14.30
GEβααβ	**-37.34**	-24.35	2.19	7.19	8.20	-14.97	-13.96
GEβαββ	-34.08	-26.74	2.53	8.63	9.15	-15.59	-15.07
GNαβαβ	-28.74	-25.92	3.02	11.11	12.48	-11.78	-10.41
GNαβββ	-30.53	***-17.58***	2.33	7.51	7.37	***-7.74***	***-7.88***
GNβααα	**-35.79**	-28.93	2.43	11.24	12.88	-15.25	-13.61
GNβαβα	-31.68	-23.76	2.22	7.92	9.14	-13.62	-12.40
GNαβαα	***-26.63***	-21.96	2.40	5.90	4.72	-13.66	-14.84
GNαββα	-30.99	-21.83	1.97	8.84	9.76	-11.02	-10.10
GNβααβ	-33.45	**-30.07**	2.36	11.79	12.61	-15.92	**-15.10**
GNβαββ	-32.67	-30.01	2.79	10.98	13.43	**-16.24**	-13.79
AEαβαβ	-35.40	-20.59	2.66	6.72	6.40	-11.21	-11.53
AEαββββ	-33.58	-22.25	2.29	4.94	3.16	-15.01	-16.79
AEβααα	**-37.55**	**-32.51**	3.43	11.01	12.20	**-18.07**	-16.88
AEβαβα	-33.79	-24.32	2.75	5.56	7.38	-16.01	-14.19
AEαβαα	***-27.45***	***-19.48***	3.21	6.16	5.16	***-10.11***	***-11.11***
AEαββα	-33.89	-20.13	2.40	2.92	1.98	-14.81	-15.75
AEβααβ	-36.29	-30.85	2.86	8.15	7.97	**-19.84**	**-20.02**
AEβαββ	-34.66	-25.36	2.78	5.86	7.49	-16.72	-15.09
ANαβαβ	-27.50	-20.43	2.68	3.84	-0.97	-13.91	-18.72
ANαββββ	-25.63	-14.92	2.84	3.26	-1.73	-8.82	-13.81
ANβααα	-30.65	-22.84	3.19	6.82	3.09	-12.83	-16.56
ANβαβα	-27.63	-20.43	2.68	3.85	-0.73	-13.90	-18.48
ANαβαα	***-24.16***	***-9.71***	2.69	1.37	-4.01	***-5.65***	***-11.03***
ANαββα	-24.88	-16.53	2.68	1.27	-6.64	-12.58	**-20.49**
ANβααβ	**-31.26**	**-26.52**	3.21	7.98	5.86	**-15.34**	-17.46
ANβαββ	-25.74	-20.41	2.72	3.37	-1.80	-14.33	-19.50

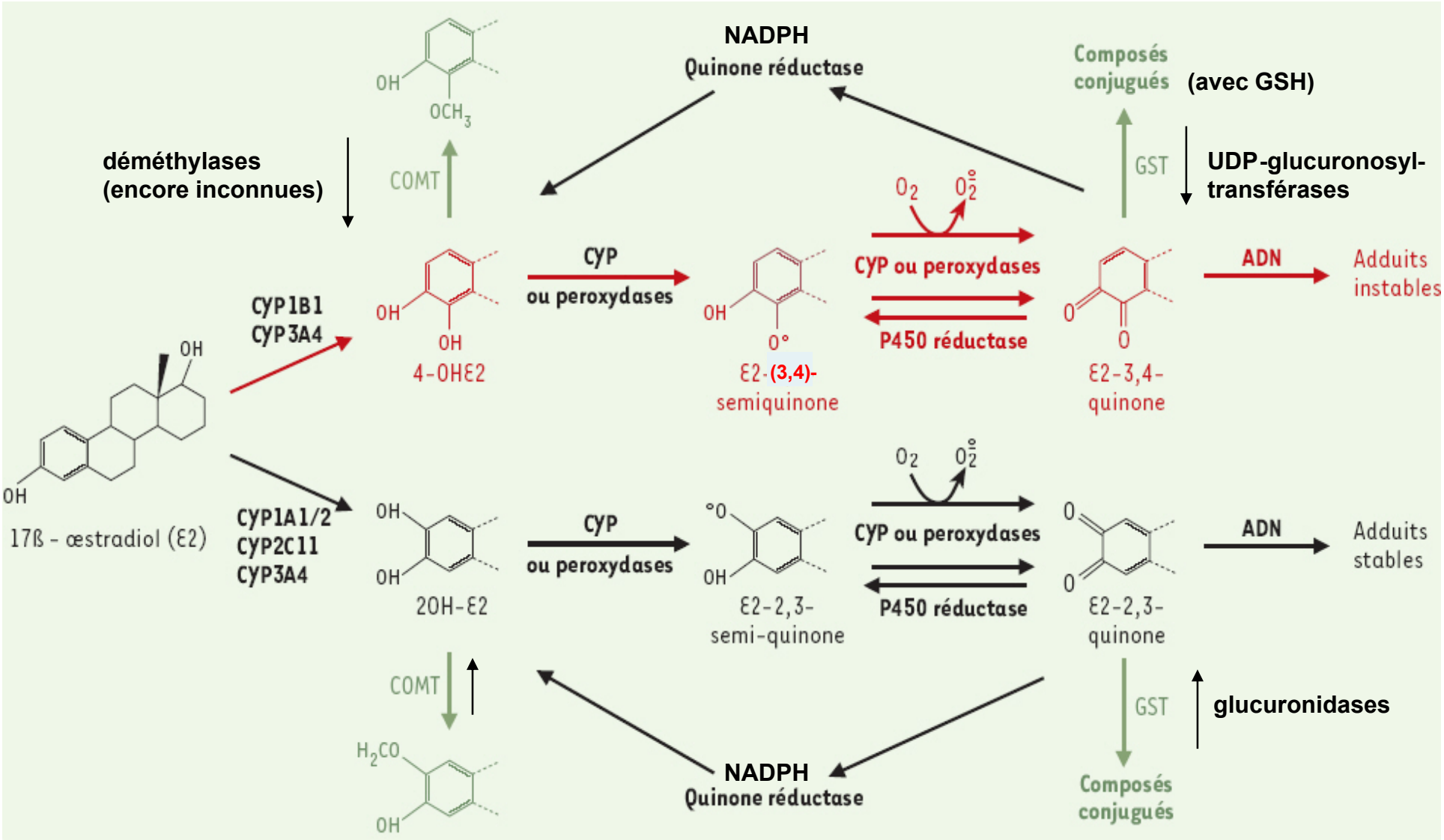
DFT (mais pas PM3) en contradiction avec les valeurs expérimentales

Bonne corrélation avec les valeurs expérimentales

Adduits non observés expérimentalement
Possible effet de solvant révélé ici

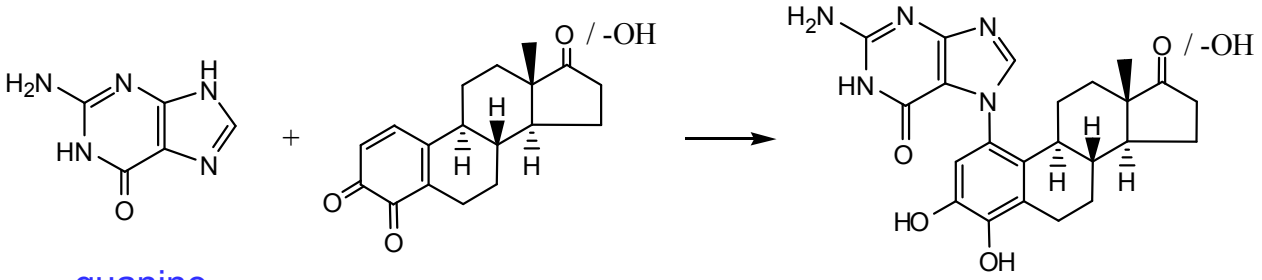
Une autre application des Relations Linéaires d'Energie Libre

La réaction entre les carcinogènes ultimes
= 3,4-quinones de l'oestradiol et de l'oestrone
et la guanine



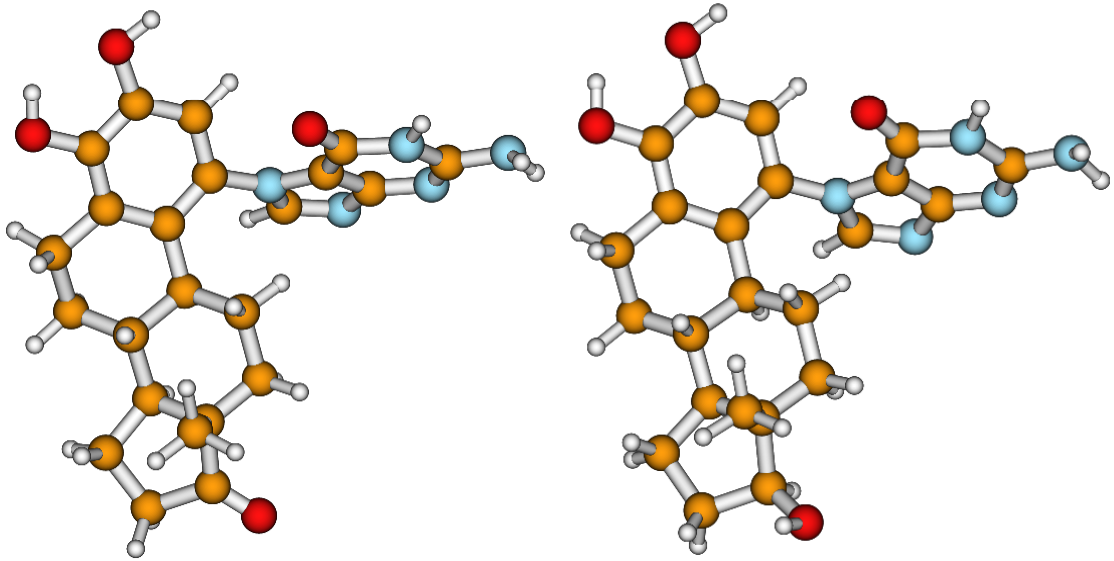
VOIES METABOLIQUES DE L'OESTRADIOL

réaction de Michael



guanine

oestradiol and oestrone
3,4-quinones



Structure des adduits optimisés (DFT)

RESULTATS

Ph. HUETZ *et al.*, J. Chem. Inf. Comput. Sci. (2004)

	$\Delta E^{(a)}$	$\Delta ZPE^{(b)}$	$\Delta G_{hydr}^{(c)}$	$\Delta G_{hydr}^{(d)}$	$\Delta G_{hydr}^{(e)}$	$\Delta G_{react}^{(f)}$
E_1-3,4-Q	-19.19	2.06	10.96	10.97	15.64	-1.49
E_2-3,4-Q	-18.96	2.17	11.40	10.93	15.17	-1.62

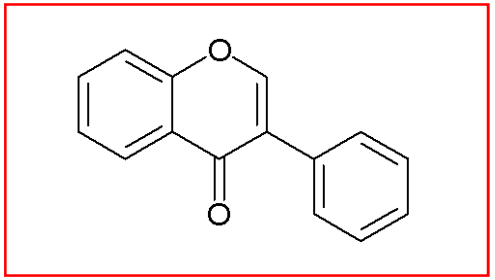
Free energy and free energy components for reactions between estron and estradiol in their 3,4-quinone form (E_1-3,4-Q and E_2-3,4-Q, resp., i.e. ultimate carcinogens) and guanine. (Free) energy of reaction was calculated as (free) energy of the product (adduct with guanine) minus (free) energy of reactants. All (free) energies are in kcal/mol.
a) B3LYP/6-31G(d) calculated gas phase energies.
b) B3LYP/6-31G(d) calculated zero point energy (ZPE) corrections. The ZPE was calculated as ZPE(product)-ZPE(reactants).
c) Free energy of hydration differences obtained using Langevin dipoles (LD) method with ChemSol 1.1 parametrization. Merz-Kollman charges were calculated using HF/6-31G(d) wavefunction (gas phase) applied to the B3LYP/6-31G(d) optimized geometry.
d) Free energy of hydration differences obtained using PCM solvent reaction field of Tomasi in conjunction with HF/6-31G(d) wavefunction.
e) LD free energy of hydration differences using ChemSol 2.1 parametrization, where Merz-Kollman charges were calculated at B3LYP/6-31G(d) level using Tomasi's PCM SCRF.
f) Reaction free energy $\Delta G_{react} = \Delta E + \Delta ZPE + \Delta G_{hydr}^{(e)}$. We feel that the LD method with ChemSol 2.1 parametrization is the most reliable.

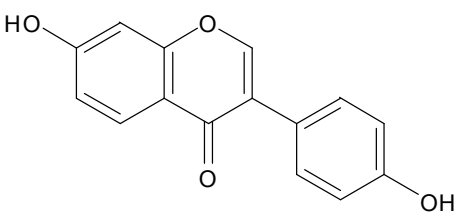
Pas de différence de réactivité

Perspective d'étude par les RLEL : réaction des phyto-oestrogènes avec l'ADN

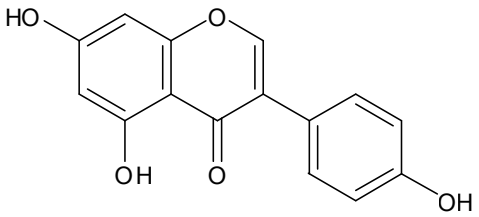
Exemple : isoflavones (soja, légumes)

structure chimique de base :



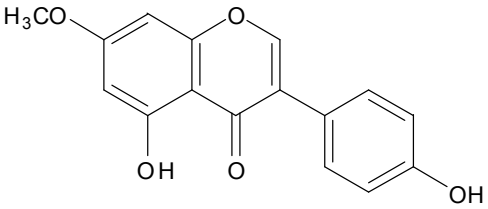


Daidzéine

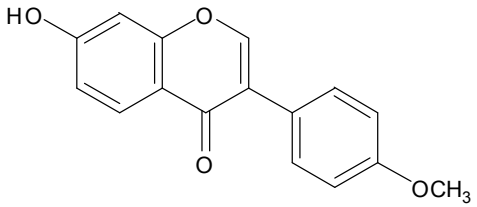


Génistéine

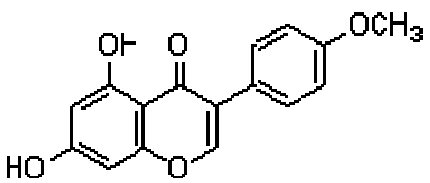
➡ inducteur de cassures ADN



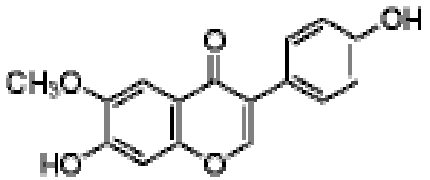
Prunétine



Formononétine



Biochanine A

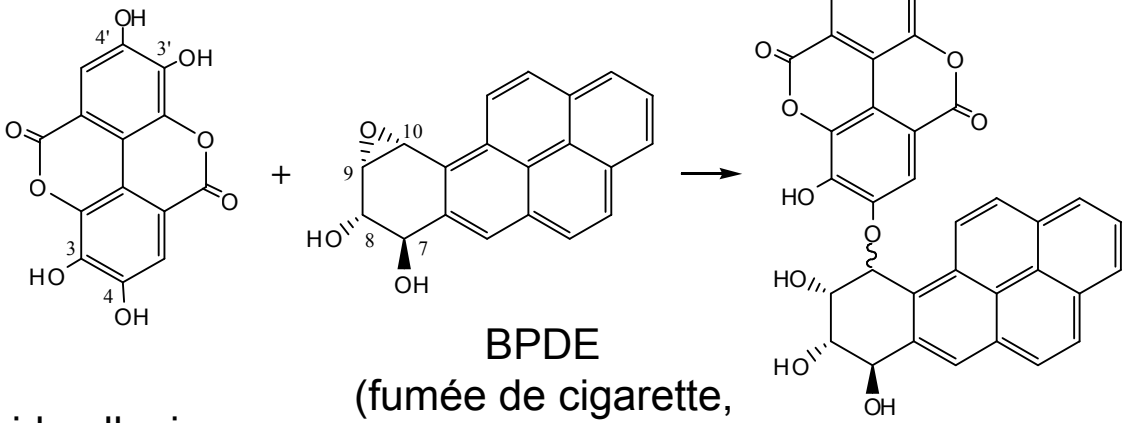


Glycitéine

REACTIVITE CHIMIQUE ET CARCINOGENESE :
réaction entre un polyphénol et un carcinogène ultime

Philippe Huetz, Nasim Mavaddat and Janez Mavri,

J. Chem. Inf. Model. (2005)



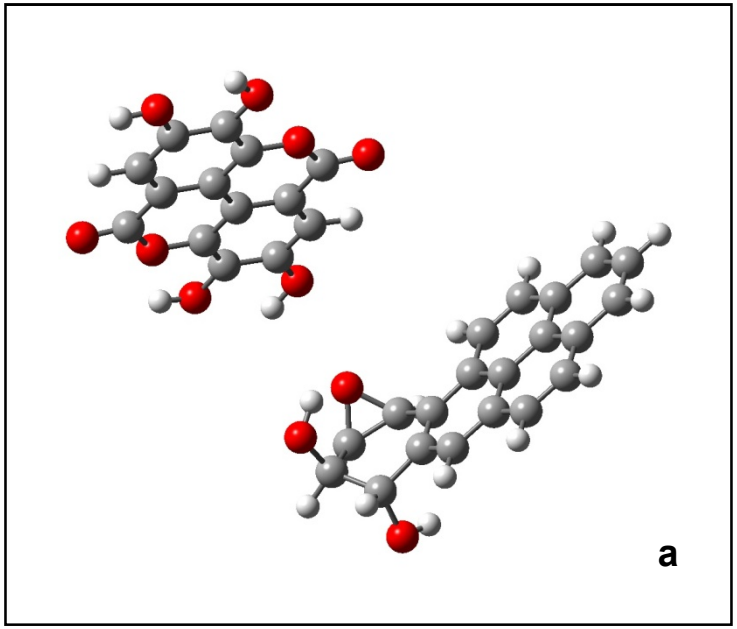
Acide ellagique
(framboises, vin rouge)

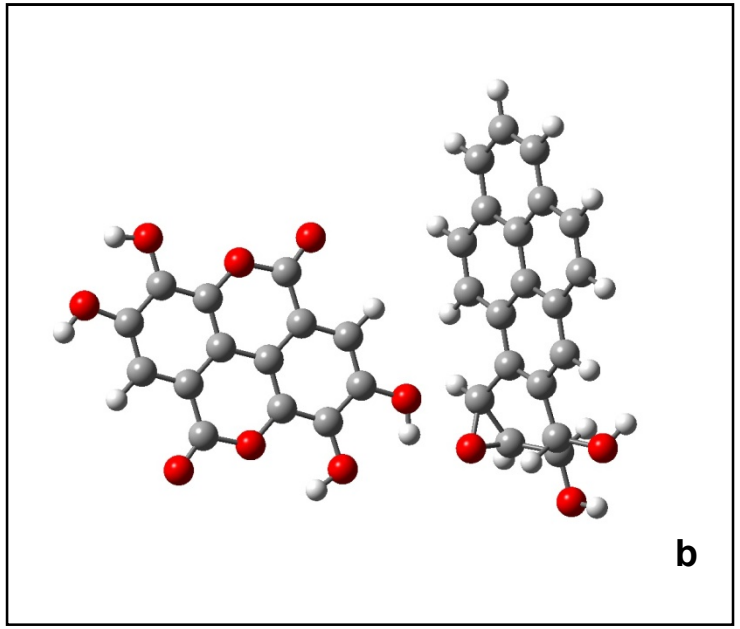
BPDE
(fumée de cigarette,
moteurs Diesel)

adduit *cis* ou *trans*

Reaction entre l'acide ellagique et le BPDE : détermination de l'état de transition [B3LYP/6-31G(d)]

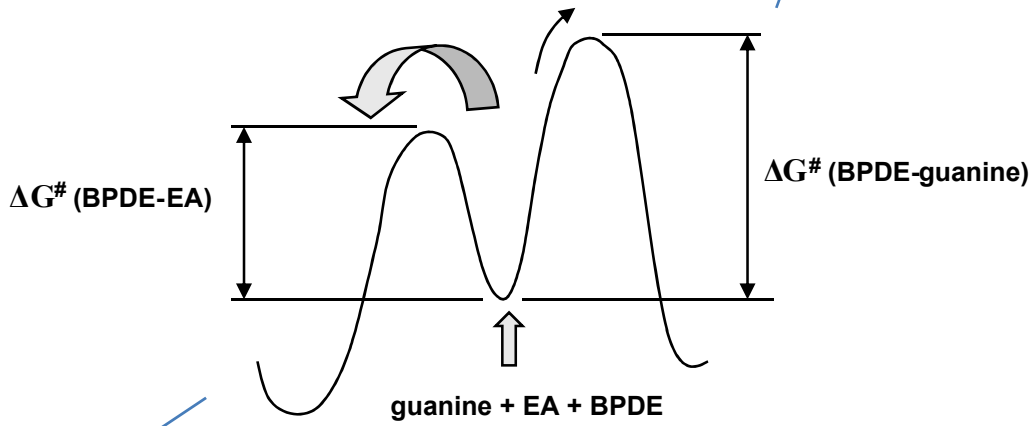
L'état de transition a été calculé en variant la coordonnée de réaction de façon systématique





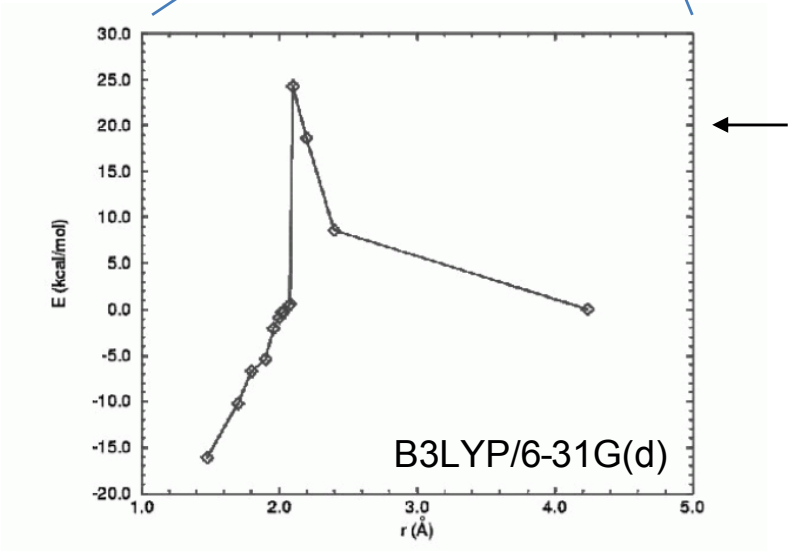
Reactifs (a) et état de transition (b)
Gauche: EA, droite: BPDE
Structures optimisées

HYPOTHESE: l'ENERGIE d'ACTIVATION de la réaction chimique entre le carcinogène ultime BPDE et la guanine (ou l'adenine) est une MESURE de la CARCINOGENICITE



$$k = \frac{k_B T}{h} \cdot e^{-\Delta G^{\#} / k_B T}$$

Correspondence 1/1 entre l'énergie libre d'activation ΔG# et la constante de vitesse k de la réaction



Valeur expérimentale :
20.7 ± 0.2 kcal/mol
à pH physiologique (7.4)
et 25°C

fumer tue,
fumer et boire atténue !

Origine de l'augmentationde la réactivité du benzo[*a*]pyrènediol epoxyde(BPDE) sur les guanines des dinucléotides CpG quand les cytosines sont méthylées : élucidation du mécanisme réactionnel

EXPERIENCES

- **Une large fraction des mutations dans le gène p53 humain** (gène suppresseur de tumeurs) **dans les cancers du poumon sont des transversions G -> T**, un type de mutations peu fréquent dans les cancers du poumon de non fumeurs et dans la plupart des autres tumeurs

- **Relation entre les hotspots de transversion G -> T dans les cancers du poumon et les sites de formation préférentielle d'adduits d'hydrocarbures aromatiques polycycliques**

→ les codons p53 (157, 248 et 273, hotspots mutationnels majeurs dans les cancers du poumon : mapping expérimental, prédiction algorithmique) contenant des séquences CpG méthylées sont des cibles préférentielles pour la formation sélective d'adduits avec le BPDE

→ la méthylation des cytosines de ces dinucléotides augmente drastiquement la réactivité entre les guanines voisines et le BPDE (de trois à huit fois plus)

→ isomère (+)-trans de cet adduit avec une cytosine 5' méthylée

THEORIE

Calcul des états de transition pour la réaction du BPDE avec la guanine soit de CpG, soit de MeCpG

- Les différences de hauteur de ces barrières d'énergie d'activation donneront la différence de réactivité en présence ou absence du groupement méthyle, à comparer avec les valeurs expérimentales

- Si cela coïncide, i) la nature précise de cet effet sera démontrée, et ii) le mécanisme réactionnel pourra être élucidé

Environnement aqueux, application des méthodes de Tomasi ou des dipôles de Langevin

Ce travail est donc d'une importance considérable pour la compréhension des mécanismes intervenant dans les cancers du poumon

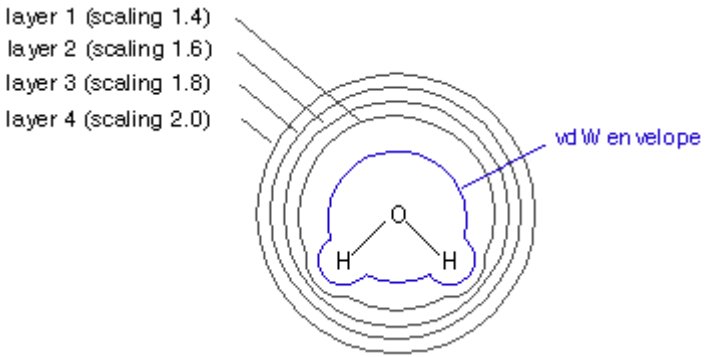
Mécanistique des canaux ioniques : le KcsA

CHARGES PARTIELLES

$$q = \int_{r_{min}}^{r_{max}} n(r)dr$$

- La charge partielle n'est pas une observable
- La notion de charge devient difficile à l'échelle nanométrique !

Charges Amber : modèle non polarisable (empirique)

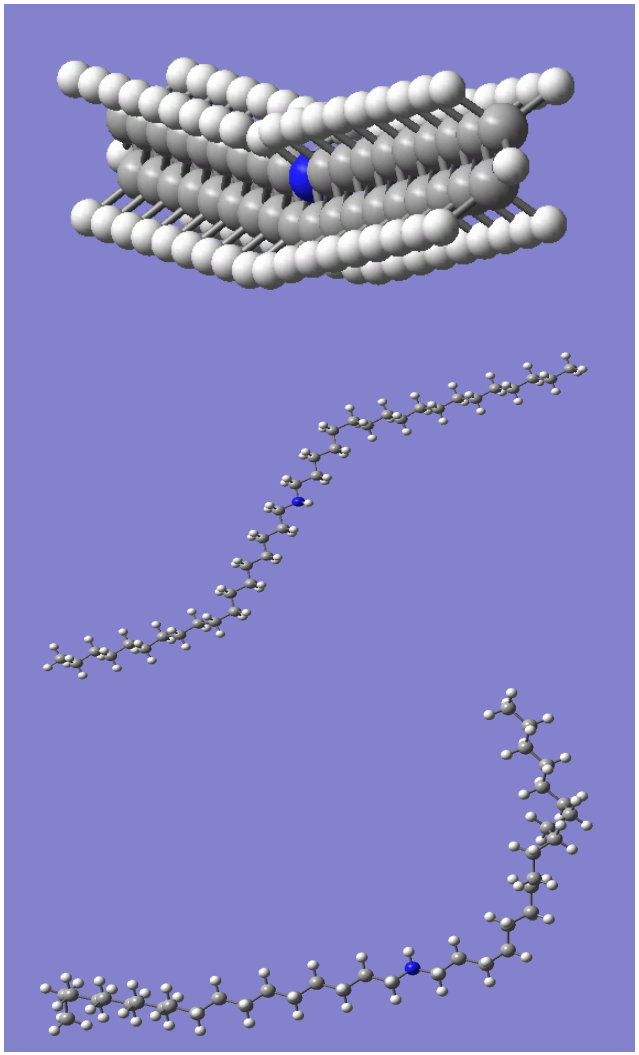


Calculs de charges pour différents systèmes biomoléculaires

selon le schéma des charges de Merz-Kollman-Singh (MK) :

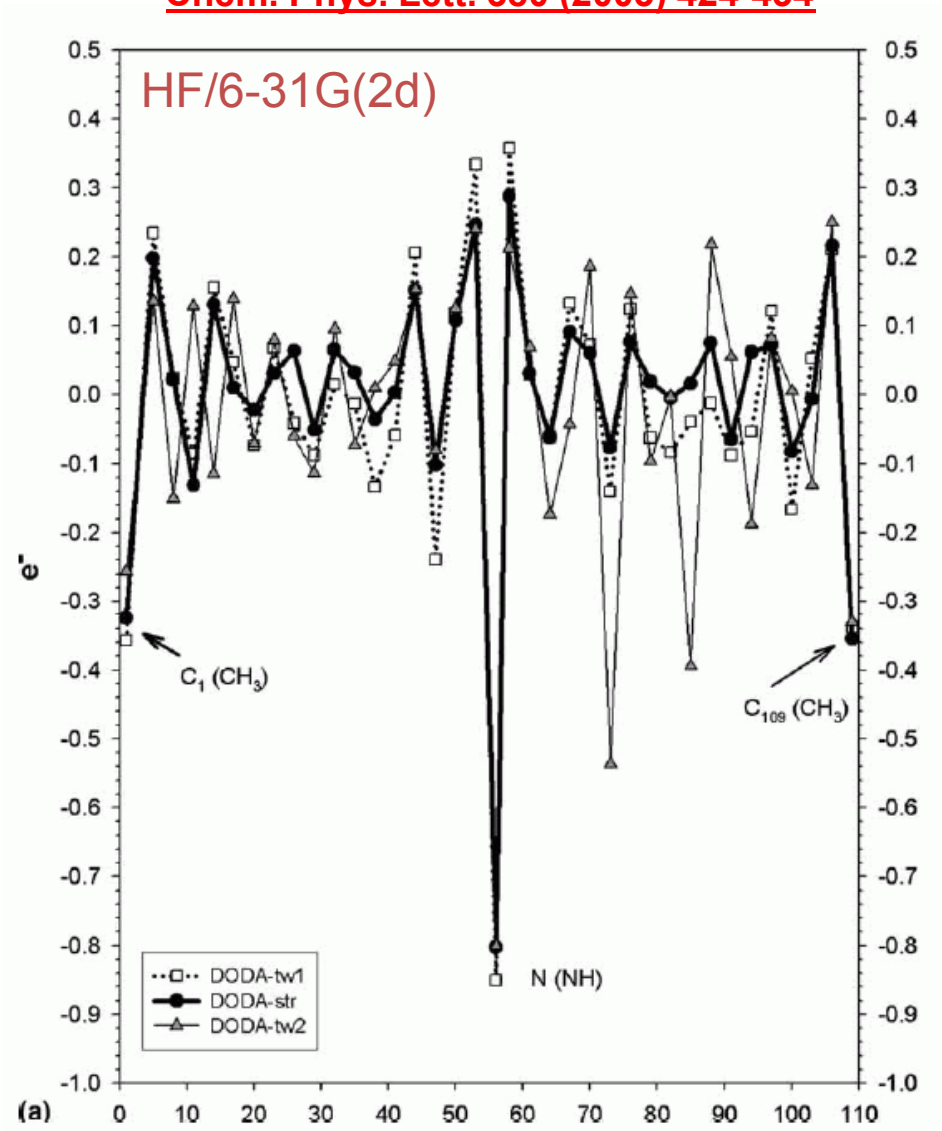
les charges atomiques sont ajustées pour reproduire le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) en un certain nombre de points sur une grille comprenant plusieurs couches autour de la molécule

UN LIPIDE MODELE : LA DIOCTADECYLAMINE



Philippe Huetz, Christophe Ramseyer, Claude Girardet

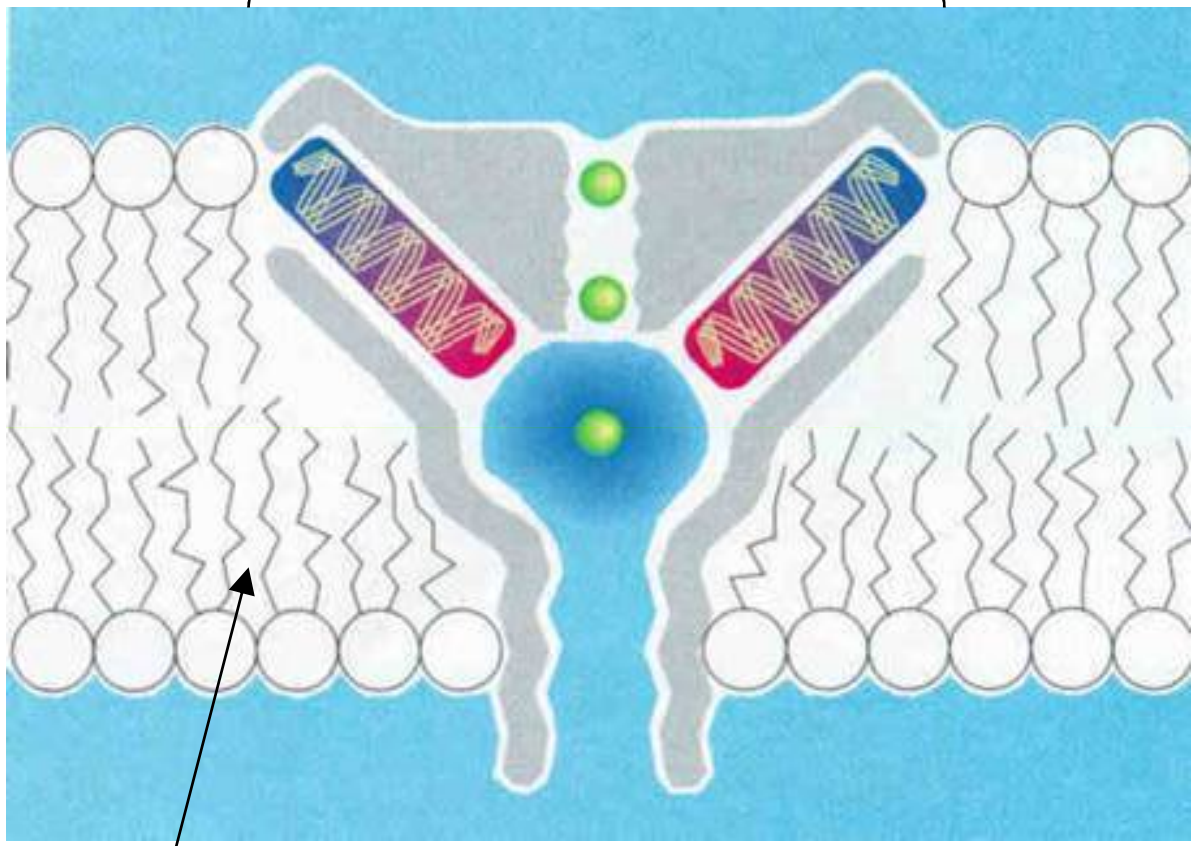
Chem. Phys. Lett. 380 (2003) 424-434



Différences de charges partielles énormes dépendant de la conformation !

LE KcsA DANS SON ENVIRONNEMENT LIPIDIQUE

Différentes zones de confinement



Bicouche lipidique
très labile

Charge atomique
dans les
canaux
membranaires ?

Filtre de sélectivité du KcsA : calcul *ab initio* des charges partielles (structure tronquée TVGY - 304 atomes)

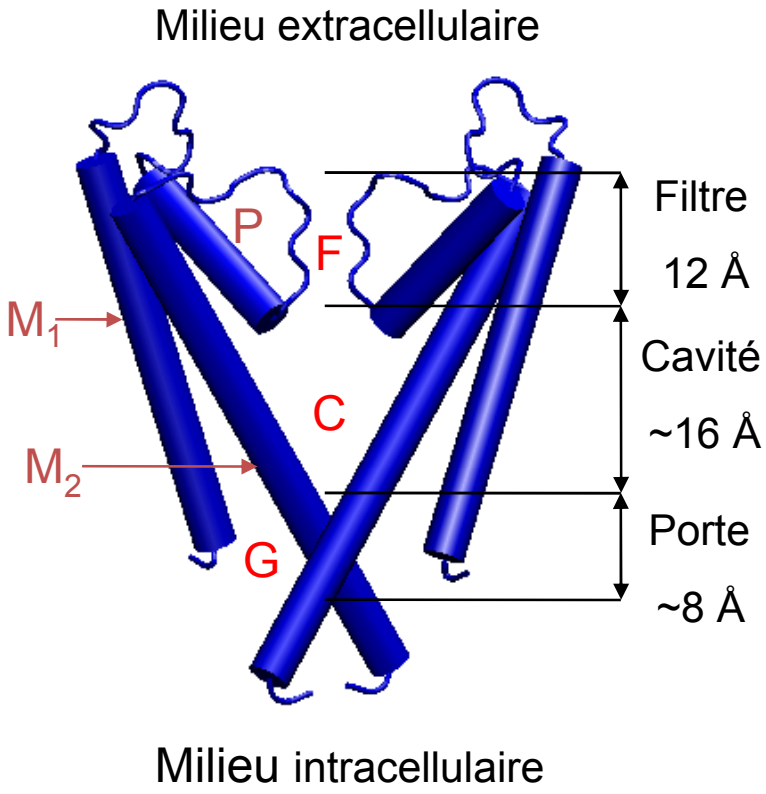
Mylène Compoint, Christophe Ramseyer and **Philippe Huetz**

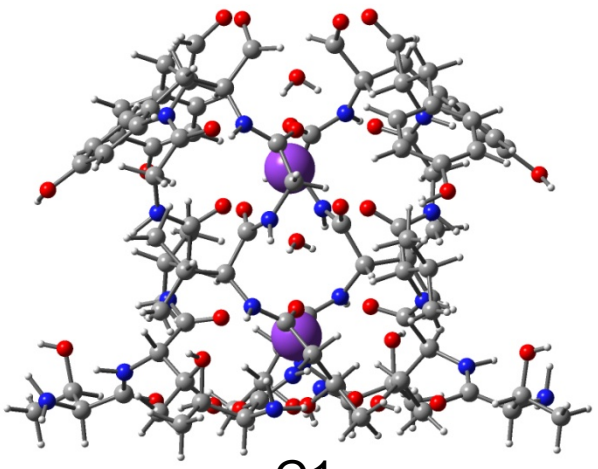
Chem. Phys. Lett. (2004)

Philippe Huetz, Céline Boiteux, Mylène Compoint, Christophe Ramseyer, Claude Girardet

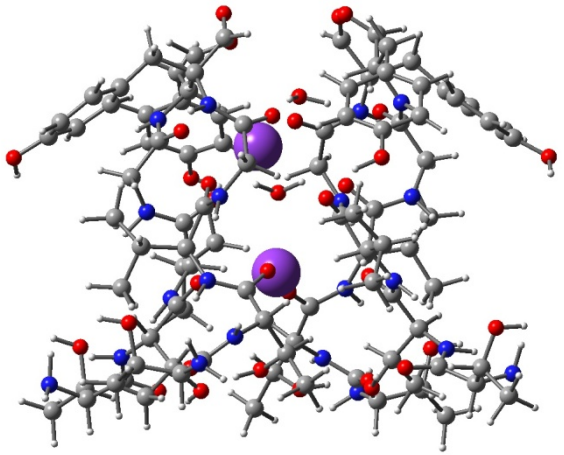
J. Chem. Phys. (2006)]

une explication pour la sélectivité du KcsA





C1



C2

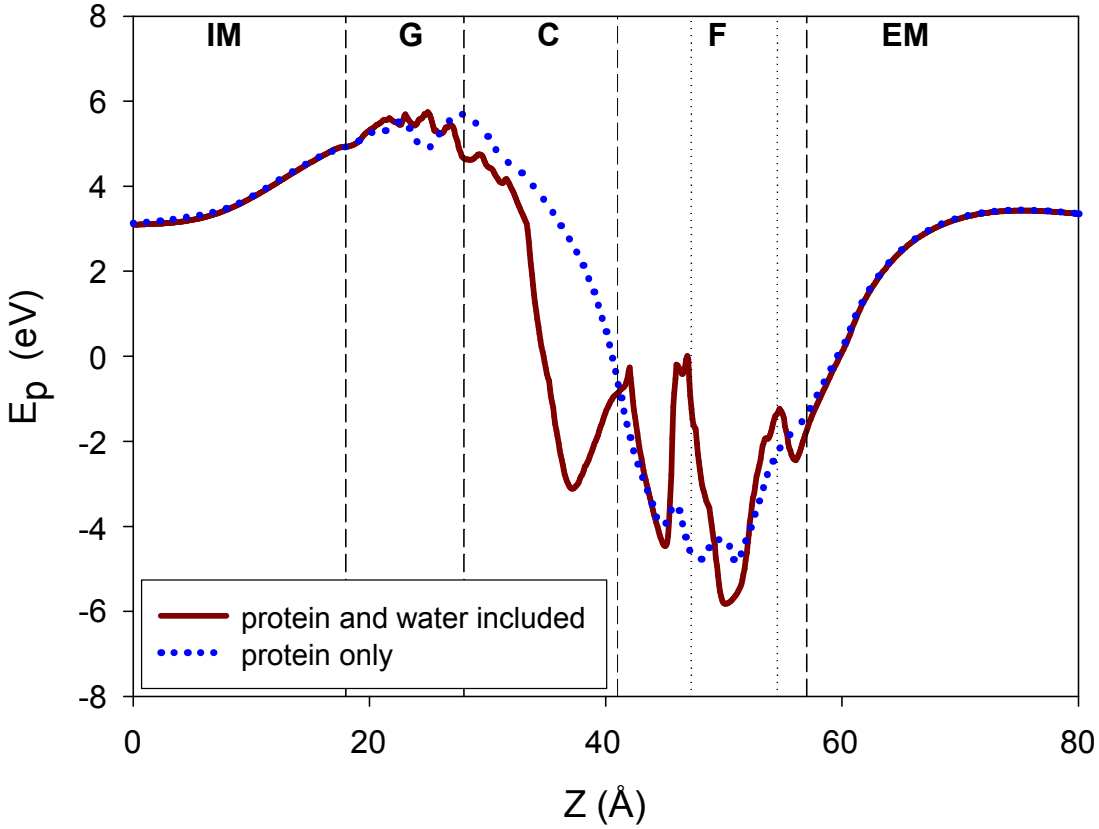
	$O(W_1)$-K_2	K_2-$O(W_3)$	$O(W_3)$-K_4	K_2-K_4
600 ps average geometry (C1)	3.10 O: **-0.767**	2.40 O: **-0.816**	3.05	5.35 K_2: **0.755** - K_4: **0.687**
Specific snapshot (C2)	2.68 O: **-0.876**	2.51 O: **-0.948**	2.79	4.30 K_2: **0.871** - K_4: **0.875**

Rôle des molécules d'eau dans le KcsA
Profils d'énergie potentielle

M. Compoint, C. Boiteux, **P. Huetz**, C. Ramseyer, and C. Girardet

Phys. Chem. Chem. Phys. (2005)

Struct. fermée : présence de W_1 et W_3 (cavité hydratée)



L'énergie ressentie par les ions dans les sites S_2 et S_4 décroît

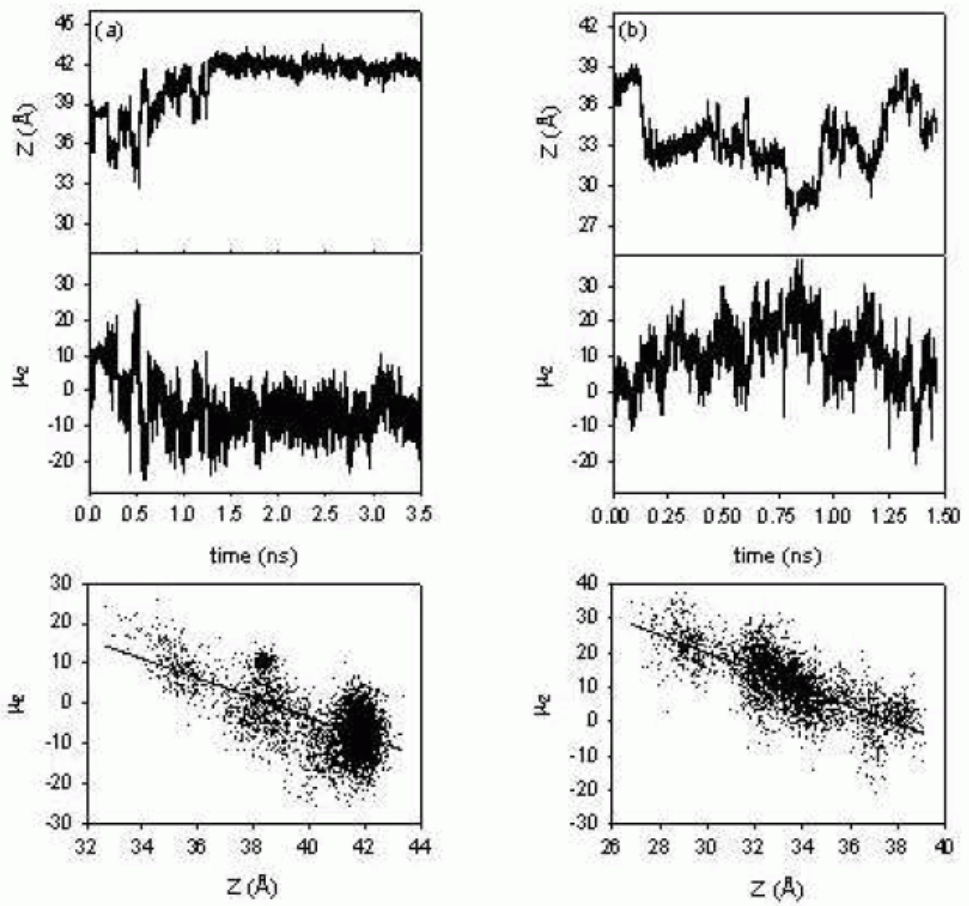
POUVOIR STRUCTURANT DE L'EAU

Le dipôle de l'eau suit le mouvement de l'ion potassium dans la cavité !

Position de K_{cav} selon z

μ_z H_2O total

μ_z *vs* K_{cav} (centre de masse)



Forme fermée | Forme ouverte

Milieu confiné nanométrique et milieu liquide

▼

comportement très différent de l'eau

Situations extrêmes : inversion de μ_z

PROJETS DE RECHERCHE
CONCERNANT LA PROTEINE KcsA

- Incidence de la position et de l'orientation des tyrosines 78 sur le comportement de la séquence des ions et molécules d'eau (calculs de potentiels électrostatiques)

- Désolvatation des ions à l'entrée du filtre de sélectivité (calculs ab initio)

- Evaluation de l'énergie libre pour amener un ion K^+ ou Na^+ au niveau de la gorge (calculs PMF)

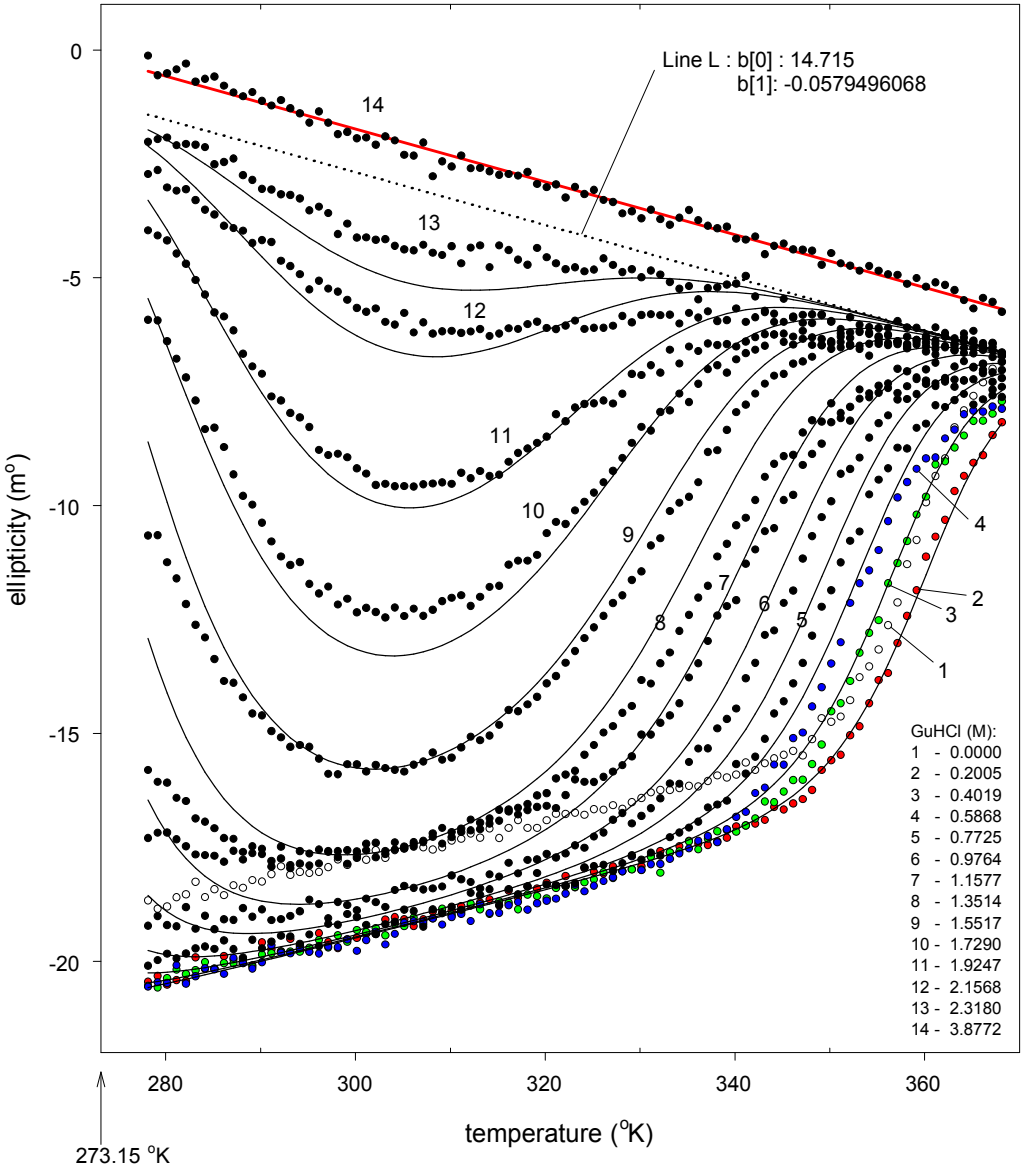
- Fixation de ligands d'intérêt pharmaceutique sur leur récepteur spécifique (KcsA, h-ERG)

- Rôle des lipides membranaires sur le fonctionnement du KcsA et de l'ANT (cardiolipine) ; incidence des charges partielles sur la structure et la dynamique de la bicouche

Repliementdes protéines

Mutant C10S de l'enzyme IIB Cellobiose (IIB^{Cell}) du système phosphotransférase phosphoénolpyruvate dépendent de *E. Coli* : dépliement/repliement comme une fonction de la concentration en détergent et de la température.
Résultats préliminaires d'une étude par dichroïsme circulaire

IIB^{Cell}C10S - TpCD2 - Temperature scans from 5 to 95 °C
at various GuHCl concentrations
λ = 222 nm, exponential correction of data
Linear Extrapolation Method :
multiple fit, Tm = 364 K imposed, curves 1 and 14 omitted,
line L and lowest line (curve 4) parameter values imposed as constraints



Amélioration possible
du modèle thermodynamique
de Nicholson et Scholtz
(Linear Extrapolation Method)