

Dynamique moléculaire de canaux ioniques

Serge Crouzy

Diffusion de neutrons et Dynamique Moléculaire (DM) sont deux techniques intimement liées car elles portent sur les mêmes échelles de temps: la première apporte des informations structurales ou dynamiques sur le système physique ou biologique, la seconde permet de décoder ces informations à travers un modèle facilitant l'interprétation des résultats. Au delà de l'intérêt que la technique de DM peut avoir en relation directe avec les neutrons, il est intéressant de comprendre comment les modèles sont construits et comment les techniques de simulation peuvent aller beaucoup plus loin que de simples modélisations. Après un bref rappel sur les bases de la DM, nous verrons, à travers deux exemples tirés de nos travaux sur les canaux ioniques, comment on peut simuler des profils d'énergie libre et prédire des taux de transition ou des affinités de liaison. La gramicidine A, tout d'abord, est un penta-décapeptide constitué d'acides aminés alternativement L et D qui se dimérise pour former un canal conducteur d'ions. Nous avons étudié un analogue dans lequel les deux monomères sont liés de manière covalente par un cycle dioxolane

en conformation RR ou SS, le RR pouvant seul basculer vers l'intérieur du canal et bloquer le passage des ions. Les simulations de DM ont permis de proposer un mécanisme de basculement du cycle et de calculer la vitesse de ce basculement en bon accord avec l'expérience. Le canal potassique KcsA, en second lieu, est très largement étudié pour ses propriétés de conduction et de sélectivité. Depuis 1998, nous en connaissons la structure aux rayons X. Cette première structure d'un véritable canal ionique a ouvert la voie à toute une série d'études théoriques. Nous nous sommes focalisés sur l'étude du blocage du canal KcsA par l'ion Tetra Ethyl Ammonium du côté extracellulaire. Une mutation du canal en position 449 conduit à des comportements très différents en ce qui concerne le blocage par le TEA. Les simulations de DM permettent de calculer l'affinité du TEA pour les différents mutants du canal et d'expliquer le rôle particulier d'un résidu aromatique en position 449.

}