

Exploration des mécanismes de repliement des protéines par dynamique moléculaire

Bernard GILQUIN

DSV/DIEP/LSP

CEN Saclay

91191 GIF sur YVETTE

Comment se replient les protéines ? Cette question est ancienne. En introduction nous rappellerons ce qu'est le paradoxe de Levinthal et comment on est passé de la notion de chemin de repliement à la notion de paysage énergétique. Les simulations de dynamique moléculaire ont permis d'aborder la compréhension du processus de repliement au niveau atomique. Cependant l'échelle de temps des processus de repliement (de l'ordre de la milliseconde) n'est pas accessible aux simulations numériques (de l'ordre de la nanoseconde). Plusieurs auteurs ont donc proposé de simuler le dépliement des protéines par dynamique moléculaire. En admettant le principe de micro-réversibilité l'étude du processus de dépliement renseigne sur celui de repliement. Cependant, il est nécessaire d'accélérer le dépliement en introduisant un biais afin que les états dépliés soient accessibles aux échelles de temps des simulations. Nous présenterons un exemple de ce qui a été réalisé dans le cas de l'étude de protéines de petite taille suivant un repliement simple, globalement à deux états. Nous présenterons ensuite ce que nous avons réalisé dans le cas d'une protéine de taille plus importante et pour laquelle le processus de repliement est plus complexe car il existe un intermédiaire transitoire de repliement. C'est le cas du lysozyme pour lequel les simulations de dépliement permettent d'accéder au mécanisme atomique de repliement et de comprendre pourquoi des mutants de cette protéine se replient plus lentement et forment des fibres amyloïdiques. Ainsi les intermédiaires de repliement seraient à l'origine de formes pathogènes des protéines observées dans les maladies neuro-dégénératives. Enfin nous montrerons comment à partir de plusieurs simulations longues de dynamique moléculaire, le paysage énergétique pour de petites protéines peut être calculé.