

Relation fonction/fluctuation chez les protéines

BIOLOGIE & SANTÉ 2011



Projet FonFlon

Biologie & santé 2011

Programme Physique et chimie du vivant 2006



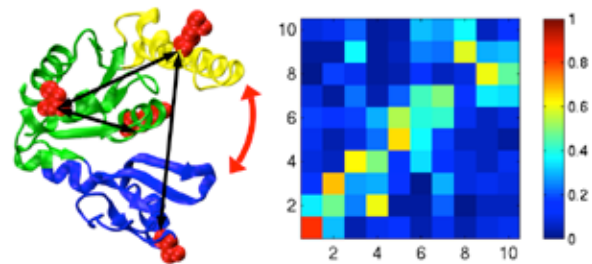
■ Etudier l'activité des enzymes pour comprendre l'importance de leurs fluctuations et l'effet de tensions mécaniques

Des résultats expérimentaux suggèrent que les enzymes se trouvent constamment en mouvement. Ces fluctuations sont essentielles et ce projet vise à comprendre comment ils aident à catalyser des réactions chimiques au niveau d'une molécule unique. Peut-on les moduler en appliquant une tension à la molécule? Une maîtrise de ces aspects permettrait des percées importantes dans la conception de nouvelles techniques, la mise au point d'applications en nanotechnologies et l'étude des systèmes biologiques.

■ Combiner expériences de fluorescence et nanomanipulation avec les simulations numériques pour étudier des réactions chimiques de molécules uniques

Nous avons utilisé une **double approche** à la fois expérimentale et théorique. L'expérience suit l'activité biologique à l'aide d'enzymes dont le produit de réaction est fluorescent. Ainsi, la mesure des bouffées de fluorescence lors de manipulations sur molécule unique permet d'étudier chaque pas de la réaction chimique au cours du temps. Néanmoins peu d'enzymes remplissent toutes les conditions pour pouvoir être étudiés de cette manière. Nous avons développé un système de visualisation de fluorophores uniques couplé à un système de manipulation de molécules uniques, conçu autour d'une visualisation par réflexion totale interne de fluorophores présent (ou ancrés) près de la surface. Comme on ne peut pas observer les changements de structure de la molécule simultanément, nous avons recours aux simulations avec des programmes mis au point et spécifiquement adaptés à cette problématique. Ces simulations se sont montrées très utiles pour inter-

préter des comportements complexes des enzymes et identifier des régions de leur structure qui réagissent au **stress mécanique**. Certaines fluctuations jouent un rôle particulièrement important. Si on les perturbe, l'activité enzymatique est directement touchée. On obtient des profils de rigidité, une carte des zones clés de la molécule. Expérimentalement, ces travaux ont donné lieu à un brevet pour déterminer la séquence d'ADN en jouant sur la tension mécanique d'un système biologique complexe, les polymérases agissant sur l'ADN.



■ Le stress mécanique affecte la fonction des macromolécules biologiques

Le lien entre fonction biologique et fluctuations a pu être décrit dans **11 publications** scientifiques sur l'enzyme guanylate kinase (J Comput Chem, VRST, VRIPHYS), la green fluorescent protein (ChemPhysChem), le récepteur des oestrogènes (ChemBioChem) et le nucléofilament RecA (Nucleic Acids Research). Les productions comprennent également **2 logiciels** et **un brevet**.

Le projet FonFlon est un projet de recherche fondamentale coordonné par le **Laboratoire de Biochimie Théorique** de l'IBPC-CNRS (M. Baaden, O. Delalande, S. Sacquin-Mora). Il associe aussi le **Laboratoire de Physique Statistique** de l'ENS-CNRS (D. Bensimon, V. Croquette, F. Mosconi). Le projet a commencé en novembre 2006 et a duré 42 mois. Il a bénéficié d'une aide ANR de 300 000 € pour un coût global de l'ordre de 1 100 000 €.

CONTACT (Coordinateur) :

Marc Baaden
<baaden@smplinux.de>
<http://www.baaden.ibpc.fr>

