A36

Analyse comparative de la flexibilité des mouvements chez les homologues des RNases humaines

Donald Gagné, Laurie-Anne Charest & Nicolas Doucet.
INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, 531 Boulevard des Prairies, Laval, QC H7V 1B7, CANADA

Il a été démontré chez plusieurs protéines et systèmes enzymatiques que les mouvements atomiques sont partie intégrante de leur fonction biologique. Ces mouvements moléculaires sont impliqués, entre autres, dans la liaison et la discrimination des substrats, le positionnement et/ou relâchement du produit. Pour étudier la conservation évolutive entre la structure, la fonction et la flexibilité moléculaire entre homologues structuraux, nous avons sélectionné plusieurs membres de la famille des ribonucléases A (RNases) et comparé leur comportement dynamique à plusieurs échelles de temps. Cette famille d'enzymes, dont la fonction commune est de dégrader l'ARN simple et/ou double brin, a su conserver sa structure et son activité catalytique tout au long de son évolution. Malgré ces similitudes, l'efficacité catalytique varie considérablement entre les membres, ce qui en fait un excellent modèle pour l'étude de la conservation de l'évolution de la dynamique fonctionnelle. Les mouvements moléculaires qui se produisent à l'échelle de temps de la catalyse ont été corrélés à la fonction, ce qui suggère que l'efficacité catalytique des RNases pourrait dépendre de la flexibilité intrinsèque associée à chaque protéine. Dans cette étude, nous avons utilisé une combinaison de méthodes RMN, soit le CPMG et le titrage, et des expériences biophysiques afin de capturer et comparer la flexibilité conformationnelle entre les membres humains de la famille des RNases. Nous montrons que les mouvements de l'ordre de la milliseconde sont maintenus dans les régions fonctionnelles similaires affichant pourtant des séquences divergentes. Bien que les motions soient conservées, l'échange conformationnel (kex) varie considérablement, résultat compatible avec des activités catalytiques distinctes. L'étude de la dynamique fonctionnelle ouvre la porte à la création d'inhibiteurs allostériques qui agissent en perturbant l'équilibre dynamique essentiel à la catalyse enzymatique.