# Rôle et importance de l'eau dans les membranes cellulaires







Académie des sciences

31 Mars 2009

#### LES MEMBRANES ORGANISENT LES CELLULES EN COMPARTIMENTS FONCTIONNELLEMENT DISTINCTS

#### LES MEMBRANES CONTRÔLENT LES ÉCHANGES ENTRE COMPARTIMENTS

- DEUX FEUILLETS VISIBLES AU MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE
- ÉPAISSEUR : 7 À 8 NM



### Structure de base



### Membranes



ECHANGES IONIQUES - TRANSPORT D'EAU ET AUTRES MOLÉCULES, TRANSMISSION DE SIGNAL ,.... EAU : RÔLE SECONDAIRE?

### Modélisation moléculaire

SYSTEME DE N PARTICULES (ATOMES)

INTERACTION

$$U(\mathbf{r}_1,\mathbf{r}_2,\ldots,\mathbf{r}_N) \equiv U(\mathbf{r}^N)$$

#### FORCES DERIVANT DU POTENTIEL

$$f_i(\mathbf{r}^N) = -\frac{\partial U(\mathbf{r}^N)}{\partial \mathbf{r}_i}$$

**DYNAMIQUE MOLECULAIRE:** 

$$m_i \ddot{\mathbf{r}}_i = f_i(\mathbf{r}^N)$$

Observables : Principes de mécanique statistique.



# Une molécule: Multiples fonctions



# rôle de l'eau au voisinage des membranes

#### STRUCTURE ET INTÉGRITÉ DE LA MEMBRANE Electroporation



#### Fonctionnement de protéines membranaires Excitabilite cellulaire



# Eau au voisinage des membranes



#### POTENTIEL ÉLECTROSTATIQUE

$$\psi(z) - \psi(0) = -\frac{1}{\epsilon_0} \int_0^z dz' \int_0^{z'} \rho(z'') dz''$$





#### **CHAMP ÉLECTRIQUE**

(500 mV: Cryo EM) Wang et al. PNAS 2006

Membrane electro-perméabilisation / rupture/



# Applications

#### **Réversible:** Vectoriser des

MOLÉCULES





Lundqvist et al. PNAS 1998



Encycl. of Biomedical Engineering (John Wiley & Sons 2006)

#### IRRÉVERSIBLE: THER DES MICRO-ORGANIS

TUER DES MICRO-ORGANISMES



#### Membranes soumises à un champ électrique



M. Tarek Biophys. J. 2005

#### Membranes soumises à une différence de potentiel



Le voltage TM peut aussi être
Induit par une distribution de
Charges asymétrique

Delemotte et al. JPCB 2008



• LA MEMBRANE AGIT COMME UN CONDENSATEUR  $V = \Delta Q/C$  Capacitance C 0.85  $\mu F/cm^2$ 

#### Champ électrique local

 $\Delta V=0V$ 

 $\Delta V=2V$ 



#### Modéliser l'electroporation





# Modéliser l'electroporation



Tarek. M. Biophys. J. 2005

#### Reconstitution de la membrane



Plus rapide pour les petits pores L'eau est d'abord rejetée de la membrane Association des têtes polaires plus stable

### Translocation d'un brin d'ADN



 $\Delta V=2V$ 



COMPLEXE ADN/LIPID Colzio el al. PNAS 2002

FORMATION DE PORES PAR ELECTROPORATION NÉCESSAIRE AVANT LA TRANSLOCATION

# Eau au voisinage des membranes



# Une molécule: Multiples fonctions







Henin et al. Biophys. J. 2006

Tarek et al. Biophys. J. 2003 Dehez et al. JPCB 2007

### Excitabilité cellulaire et canaux ioniques



- Cellules excitables: Faibles courants électriques
- NEURONES ET FIBRES MUSCULAIRES

Hodgkin and Huxley J. Physiol. (1952)



#### Canaux ioniques sensibles à la tension



SÉQUENCES CANAL NA<sup>+</sup> *Noda et al. Nature 1984* CANAL K<sup>+</sup> : *Tempel et al. Sience1987* 

 $\operatorname{AIL}^{362}_{R} \operatorname{VIR}^{365}_{R} \operatorname{VR}^{368}_{R} \operatorname{FRIFKLSRHSK}^{371}_{R} \operatorname{FKLSRHSK}^{377}_{R} \operatorname{KLSRHSK}^{380}_{R}$ 





# Canaux ioniques sensibles à la tension

#### MODEL CONVENTIONNEL



#### IL SUFFIT QUE L'ENVIRONNEMENT LOCAL DES CHARGES VARIE

#### EAU

MODEL "TRANSPORTEUR"

$$\mathbf{Q} \cdot \Delta \mathbf{V} = \Delta \mathbf{G} \langle \boldsymbol{\mathcal{G}}, \Delta \mathbf{V} \rangle \Delta \mathbf{G} \langle \boldsymbol{\mathcal{C}}, \Delta \mathbf{V} \rangle$$

$$\Delta G(\mathbf{Q}, \Delta V) = G(\mathbf{Q}, \Delta V) = G(\mathbf{Q}, 0) = \Delta V \cdot \sum_{i} q_{i} \cdot \delta_{i}^{\lambda}$$

$$\delta_{i}^{\lambda} \equiv \frac{\partial}{\partial V} \phi_{i}^{\lambda}(\mathbf{r}_{i})$$

POTENTIEL ÉLECTROSTATIQUE LOCAL

Sigworth, Q. Rev. Biophys. 1994



Starace and Bezanilla Nature 2004



#### Activation in Silico



Treptow et al. Biophys. J. 87: 2365 (2004)

#### Activation in Silico

Environnement local de l'Arg<sup>362</sup>



Starace, et al. Neuron. 1997

Starace, and Bezanilla Nature. 2004

#### Electrostatique



#### Structure du premier canal Kv mammalien



#### POTENTIEL ÉLECTROSTATIQUE





Treptow and Tarek Biophys. J. 2006

#### Propriétés du canal



EN ACCORD AVEC

LES MESURES D'ACCESSIBILITÉ *Cuello et al. Science 2004* 

MESURES D'ÉLECTROPHYSIOLOGIE Starace and Bezanilla Nature 2004



#### Propriétés du canal



Treptow, Tarek, & Klein, JACS 2009

Conduit hydrophile capable de transporter des ions

MUTATION OF RÉSIDUS CHARGÉE (ARGININES) DONNE LIEU À DES COURANTS DE FUITE

Sokolov et al. Nature 2007 Sokolov et al. PNAS 2008

#### Mutations génétiques

**C**OMPRENDRE LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DUES A L'EFFET DE MUTATIONS GÉNÉTIQUES IMPLIQUÉES DANS DES PATHOLOGIES TYPE PARALYSIE OU ÉPILEPSIE

| Channel             | Gene    | Disease                           | Mutation  | Location | Reference |
|---------------------|---------|-----------------------------------|-----------|----------|-----------|
| K <sub>v</sub> 7.1  | KCNQ1   | Long QT 1                         | R231C     | S4 R2    | 5         |
| K <sub>v</sub> 7.2  | KCNQ2   | BNFS-Myokymia                     | R207W/Q   | S4 R2    | 6, 7      |
|                     |         | BNFS                              | R214W     | S4 R5    |           |
| K <sub>v</sub> 11.1 | KCNH2   | Long QT 2                         | K525N     | S4 R0    | 5         |
|                     |         |                                   | R528P     | S4 R1    |           |
| Nav1.1              | SCN1A   | Generalized Epilepsy with febrile | R859C     | IIS4 R1  | 8, 9      |
|                     |         | seizures plus                     | R1648H    | IVS4 R5  |           |
| Nav1.4              | SCN4A   | Hypo PP type II                   | R669H     | IIS4 R1  | 10        |
|                     |         |                                   | R672H/G/S | IIS4 R2  | 11, 12    |
|                     |         | Potassium sensitive Normo PP      | R675G/Q/W | IIS4 R3  | 13        |
|                     |         | Hyper PP – Paramyotonia congenita | R1448C/H  | IVS4 R1  | 8,9,14    |
| Nav1.5              | SCN5A   | Long QT 3                         | R225Q     | IS4 R3   | 5         |
|                     |         |                                   | R1623Q    | IVS4 R0  |           |
| Cav1.1              | CACNA1S | Hypo PP type I                    | R528H/G   | IIS4 R1  | 15        |
|                     |         |                                   | R1239H/G  | IVS4 R2  |           |
| Cav1.2              | CACNA1A | Familial hemiplegic Migraine/     | R192Q     | IS4 R1   |           |
|                     |         | progressive cerebral ataxia       | R583Q     | IIS4 R1  | 16-18     |
|                     |         |                                   | R1347Q    | IIIS4 R1 |           |

#### Conclusion

Dans les membranes cellulaires,

Eau interfaciale



stabilité et l'intégrité de la membrane



à l'origine de sa rupture en cas de stress électrostatique.



Eau non restreinte aux milieux intra et extracellulaires



le fonctionnement de protéines transmembranaires

Impliquée dans leur disfonctionnement

Werner Treptow (These + Postdoc) (Assistant Professor . Brasilia University)

Lucie Delemotte (Master. These)

