Rôle et importance de l'eau dans les membranes cellulaires

Mounir Tarek

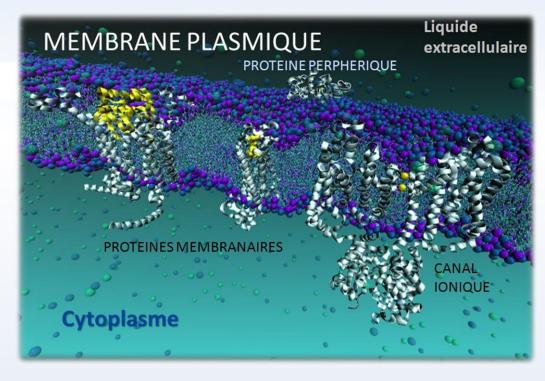
EQUIPE DE

DYNAMIQUE DES ASSEMBLAGES MEMBRANAIRES

UMR 7565

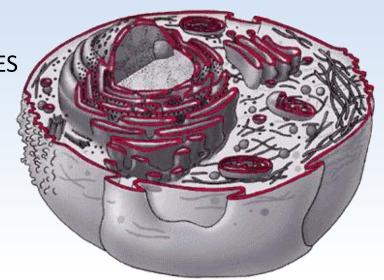






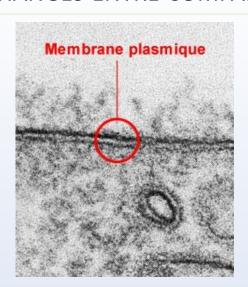
Membranes

LES MEMBRANES ORGANISENT LES CELLULES EN COMPARTIMENTS FONCTIONNELLEMENT DISTINCTS

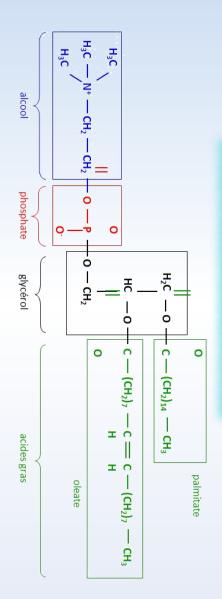


LES MEMBRANES CONTRÔLENT LES ÉCHANGES ENTRE COMPARTIMENTS

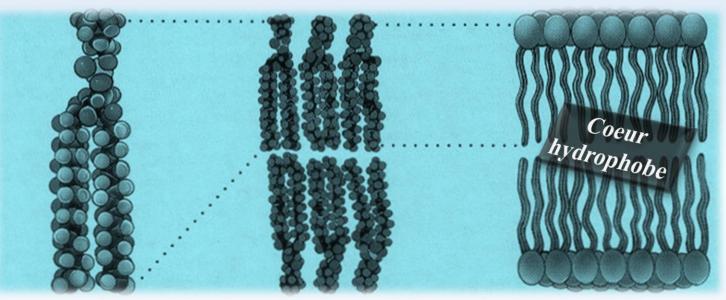
- DEUX FEUILLETS VISIBLES AU MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE
- ÉPAISSEUR : 7 À 8 NM



Structure de base

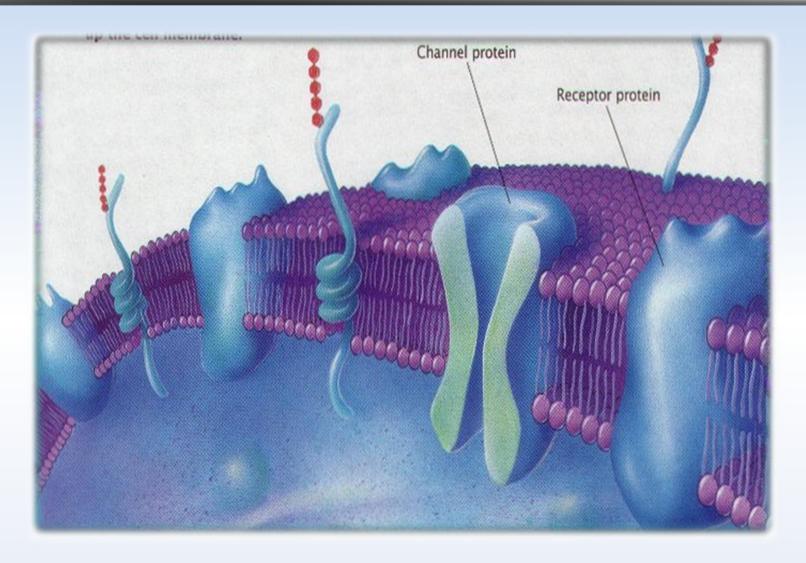


BICOUCHE LIPIDIQUE



PERMÉABLE UNIQUEMENT AUX PETITES MOLÉCULES HYDROPHOBES

Membranes



ECHANGES IONIQUES - TRANSPORT D'EAU ET AUTRES MOLÉCULES, TRANSMISSION DE SIGNAL ,....

EAU: RÔLE SECONDAIRE?

Modélisation moléculaire

SYSTEME DE N PARTICULES (ATOMES)

INTERACTION

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

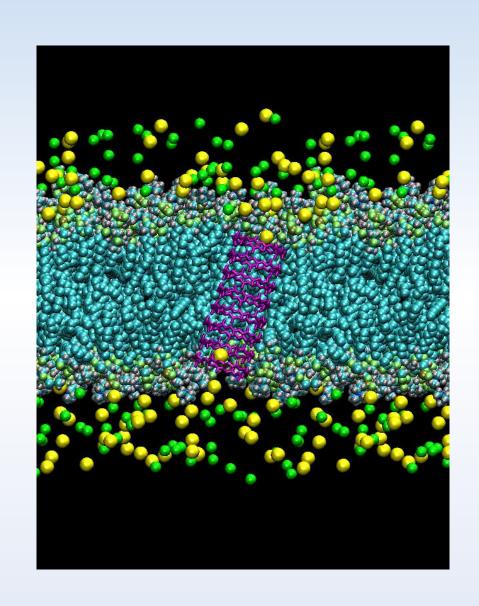
FORCES DERIVANT DU POTENTIEL

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

DYNAMIQUE MOLECULAIRE:

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

OBSERVABLES : PRINCIPES DE MÉCANIQUE STATISTIQUE.

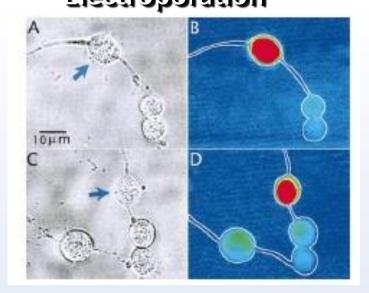


Une molécule: Multiples fonctions



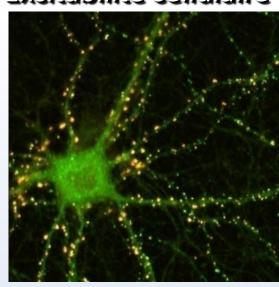
rôle de l'eau au voisinage des membranes

Structure et intégrité de la membrane Electroporation

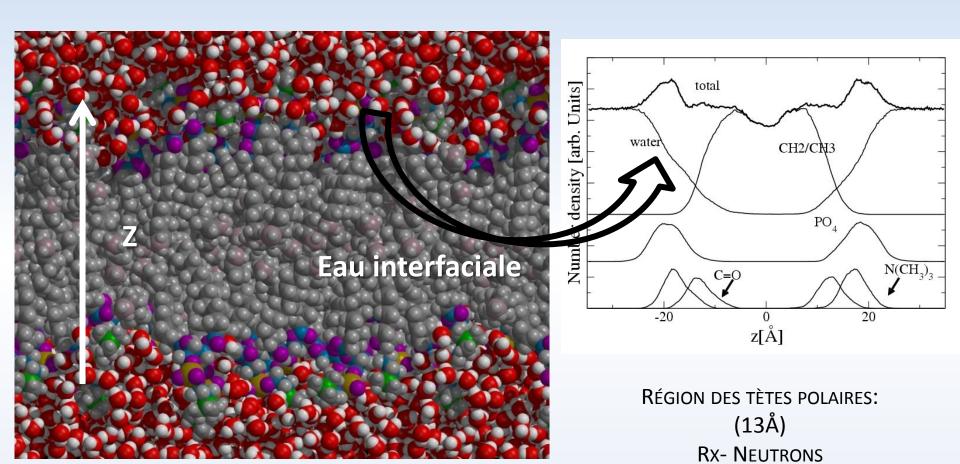


FONCTIONNEMENT DE PROTÉINES MEMBRANAIRES

Excitabilite cellulaire



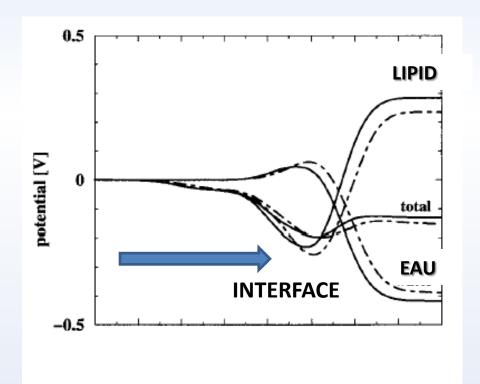
Eau au voisinage des membranes

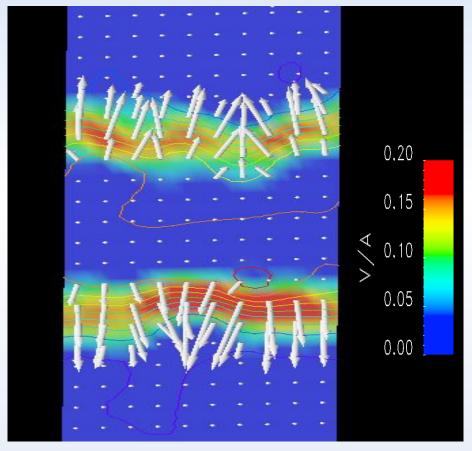


Une molécule: Multiples fonctions

POTENTIEL ÉLECTROSTATIQUE

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

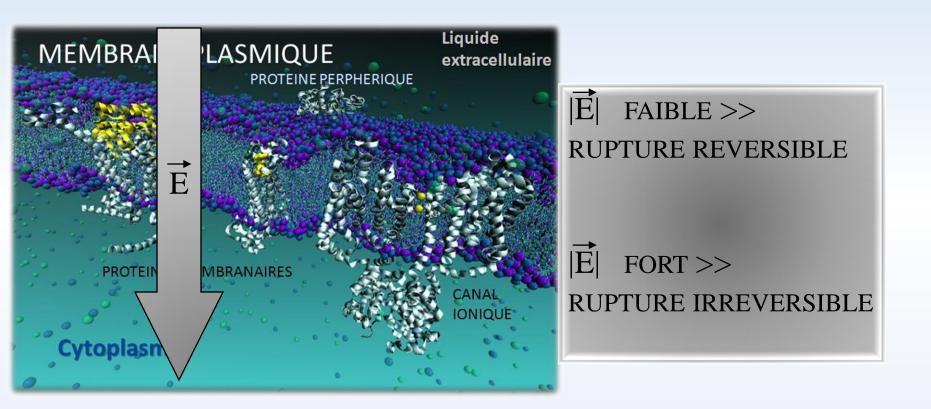




CHAMP ÉLECTRIQUE

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

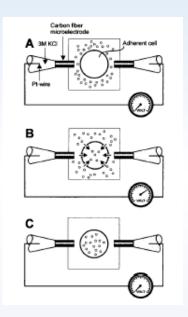
Membrane electro-perméabilisation / rupture/

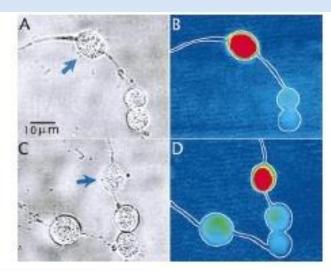


Applications

RÉVERSIBLE:

VECTORISER DES MOLÉCULES





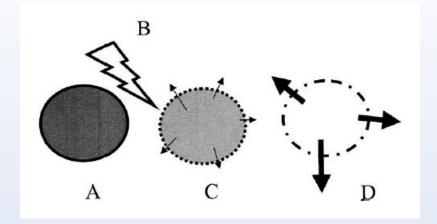
Lundqvist et al. PNAS 1998



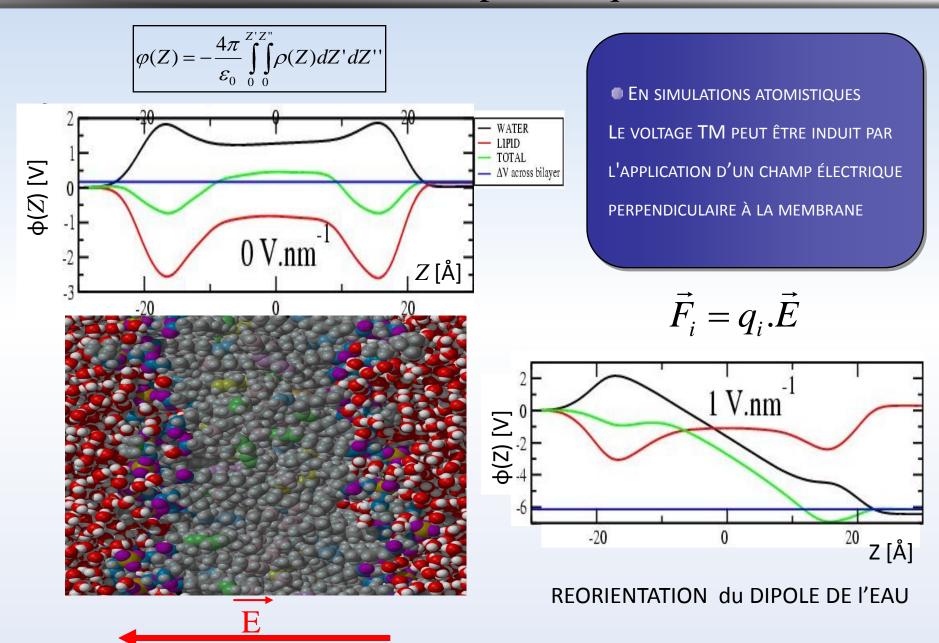
Encycl. of Biomedical Engineering (John Wiley & Sons 2006)

IRRÉVERSIBLE:

TUER DES MICRO-ORGANISMES

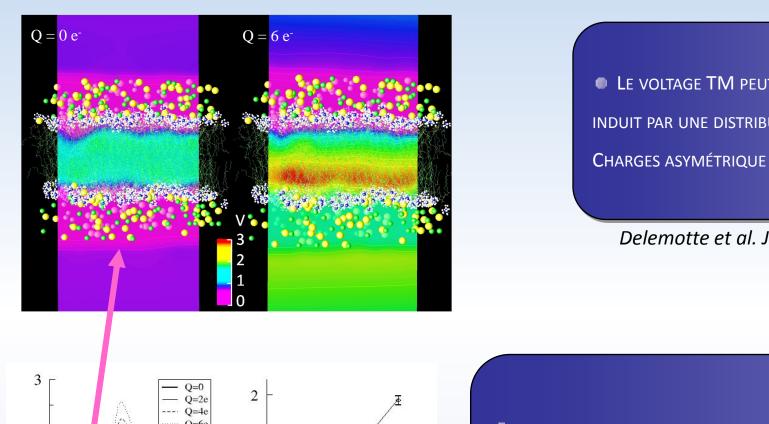


Membranes soumises à un champ électrique



M. Tarek Biophys. J. 2005

Membranes soumises à une différence de potentiel



 $Q \; [\mu C.m^{\text{-}2}]$

φ [V]

-50

50

z [Å]

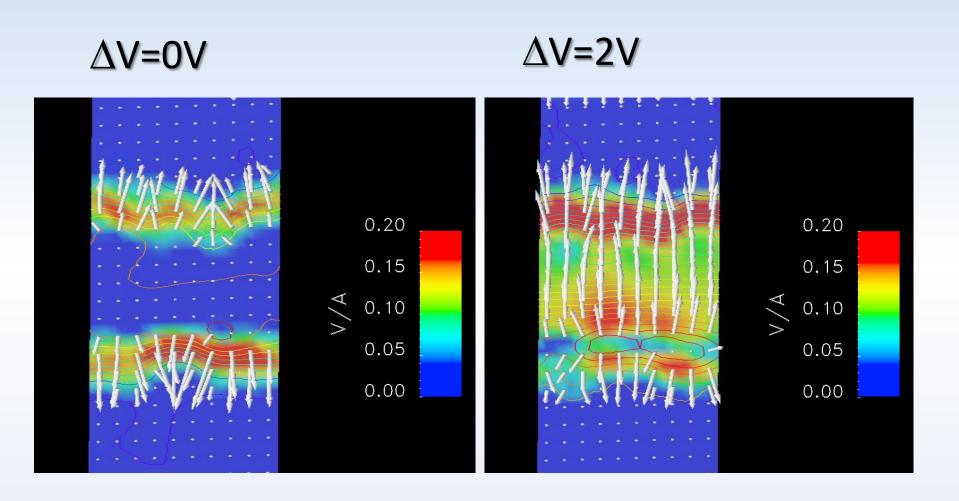
LE VOLTAGE TM PEUT AUSSI ÊTRE INDUIT PAR UNE DISTRIBUTION DE

Delemotte et al. JPCB 2008

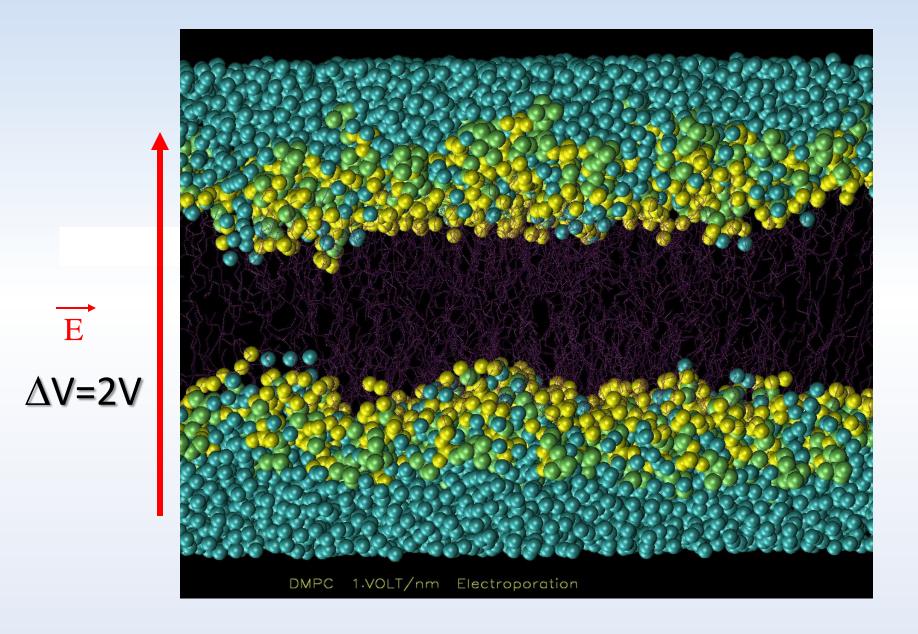
LA MEMBRANE AGIT COMME UN CONDENSATEUR $V = \Delta Q/C$

CAPACITANCE C $0.85 \mu F/cm^2$

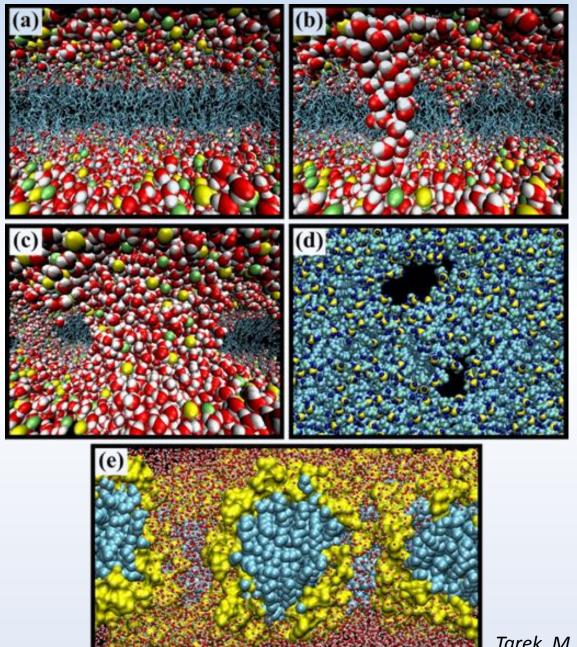
Champ électrique local



Modéliser l'electroporation

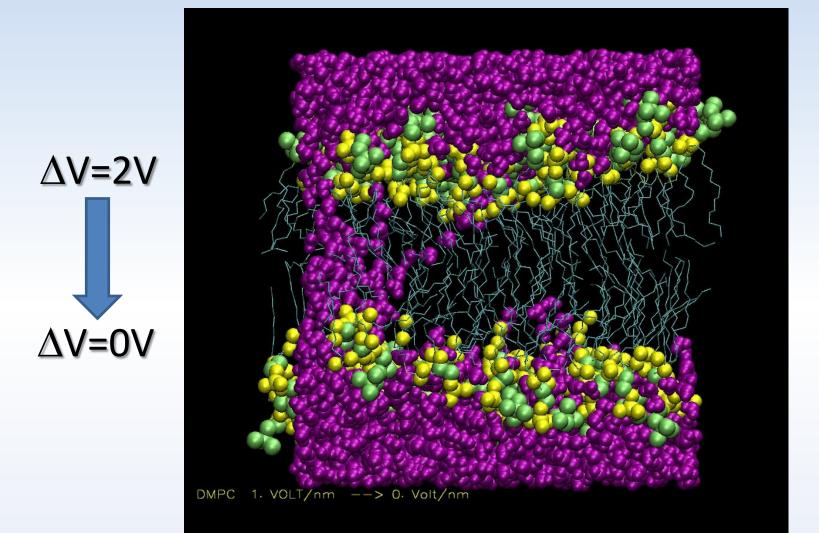


Modéliser l'electroporation



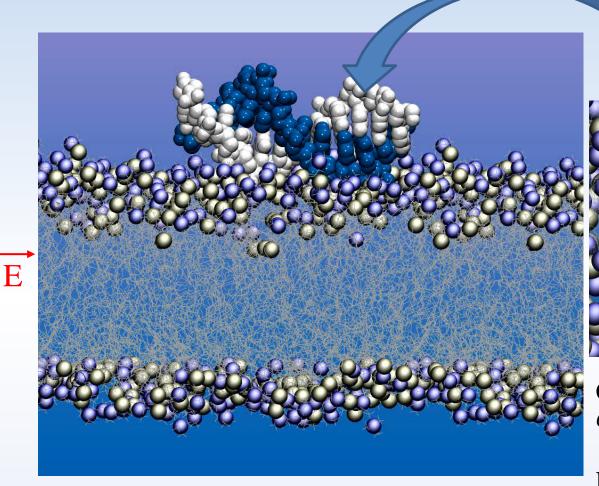
Tarek. M. Biophys. J. 2005

Reconstitution de la membrane

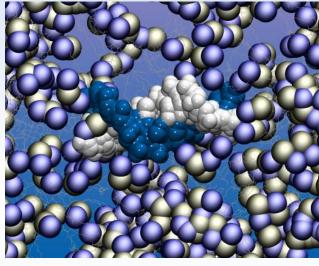


Plus rapide pour les petits pores L'eau est d'abord rejetée de la membrane Association des têtes polaires plus stable

Translocation d'un brin d'ADN



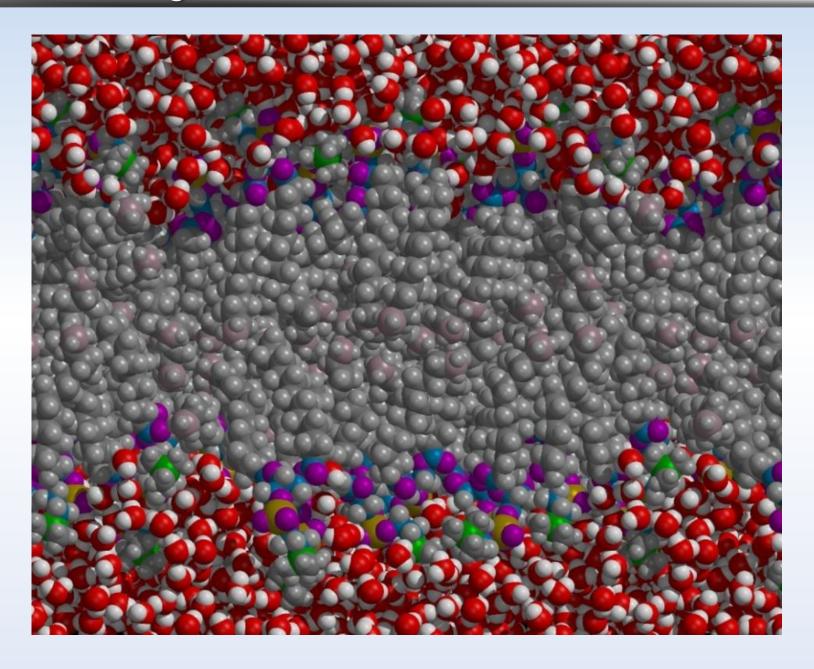
 $\Delta V=2V$



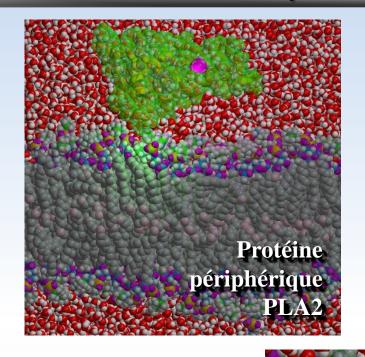
COMPLEXE ADN/LIPID Colzio el al. PNAS 2002

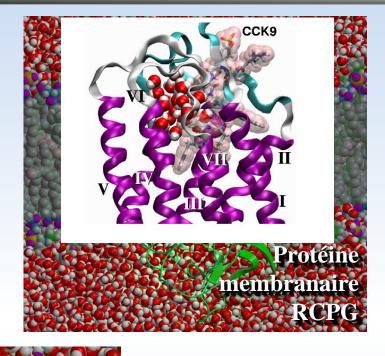
FORMATION DE PORES PAR ELECTROPORATION NÉCESSAIRE AVANT LA TRANSLOCATION

Eau au voisinage des membranes

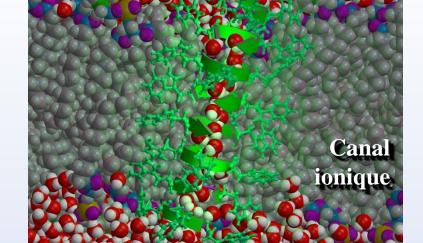


Une molécule: Multiples fonctions



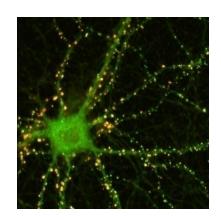


Henin et al. Biophys. J. 2006

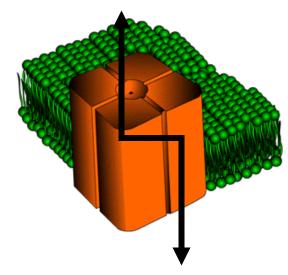


Tarek et al. Biophys. J. 2003 Dehez et al. JPCB 2007

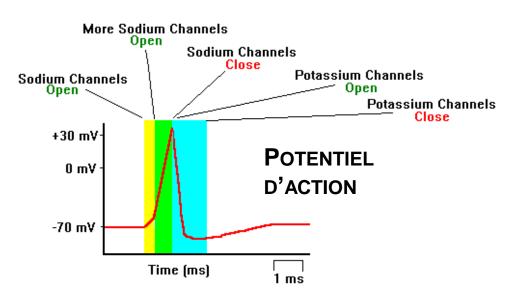
Excitabilité cellulaire et canaux ioniques



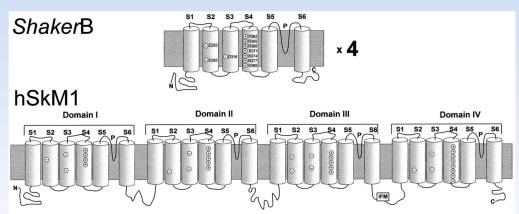
- CELLULES EXCITABLES:
 FAIBLES COURANTS ÉLECTRIQUES
- Neurones et fibres musculaires



Hodgkin and Huxley J. Physiol. (1952)

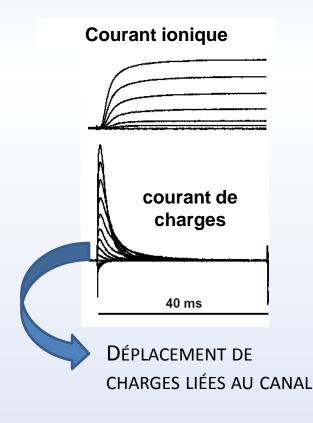


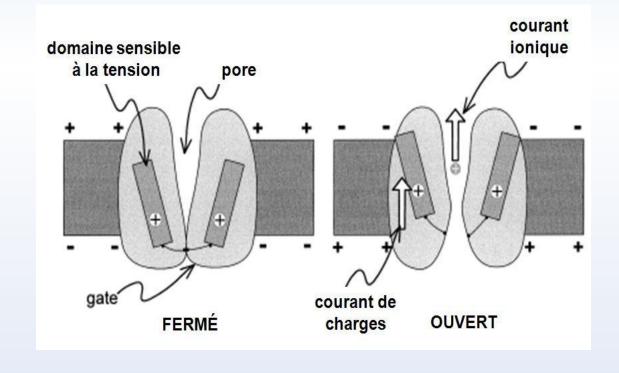
Canaux ioniques sensibles à la tension



SÉQUENCES
CANAL NA+
Noda et al. Nature 1984
CANAL K+:
Tempel et al. Sience1987

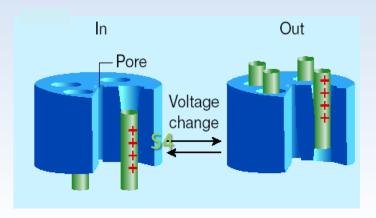
S4 AILRVIRLVRVFRIFKLSRHSK





Canaux ioniques sensibles à la tension

MODEL CONVENTIONNEL



$$Q \cdot \Delta V = \Delta G (\mathcal{G}, \Delta V) - \Delta G (\mathcal{G}, \Delta V)$$

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

$$\delta_{i}^{\lambda} \equiv \frac{\partial}{\partial V} \phi_{i}^{\lambda}(r_{i})$$

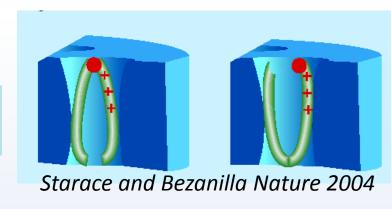
POTENTIEL ÉLECTROSTATIQUE LOCAL

Sigworth, Q. Rev. Biophys. 1994



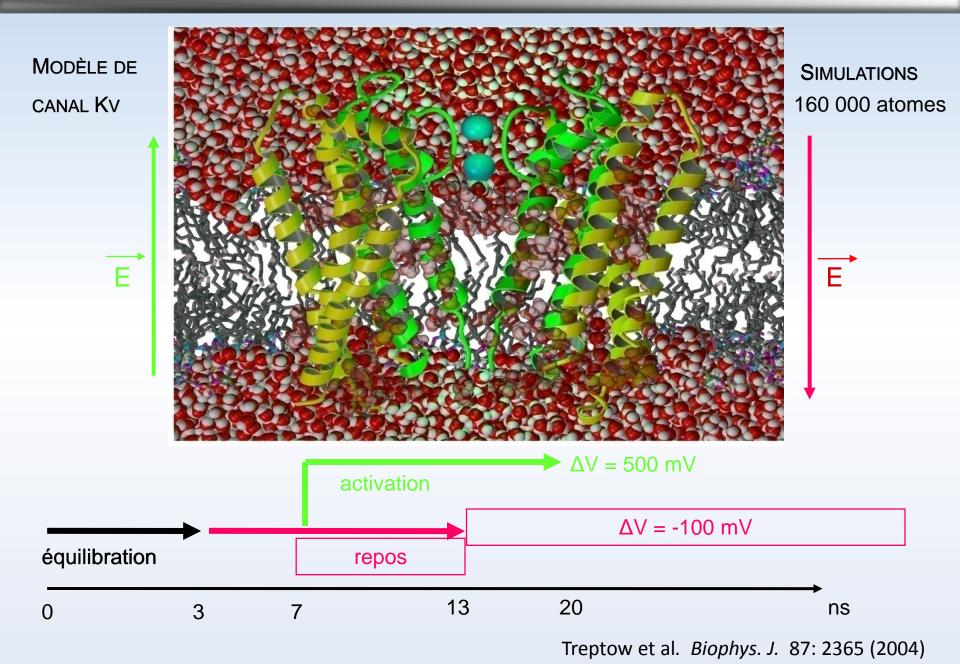
EAU

MODEL "TRANSPORTEUR"



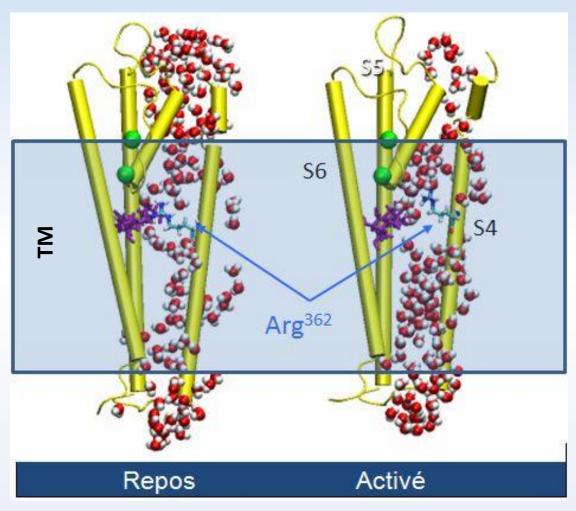


Activation in Silico



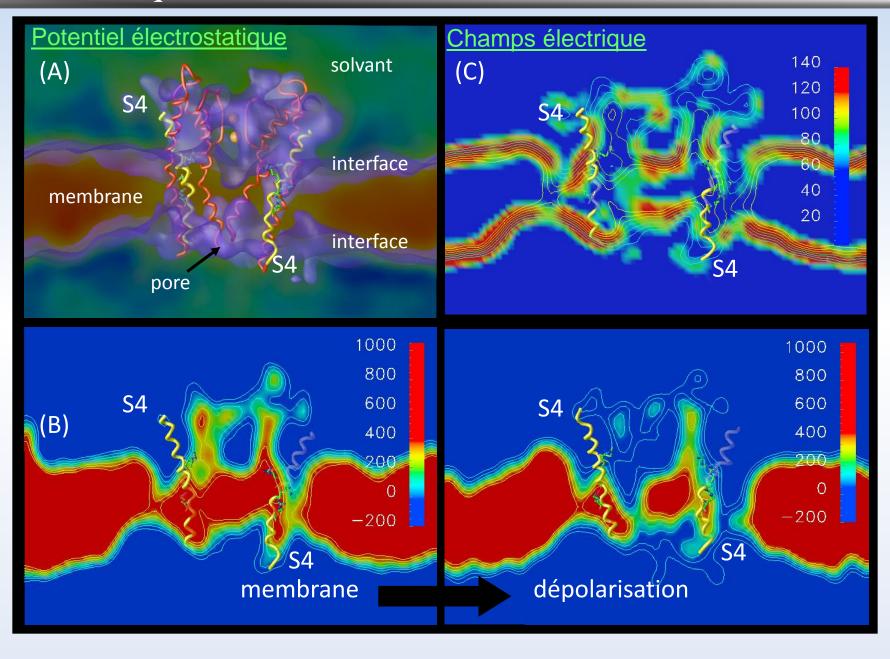
Activation in Silico

Environnement local de l'Arg³⁶²

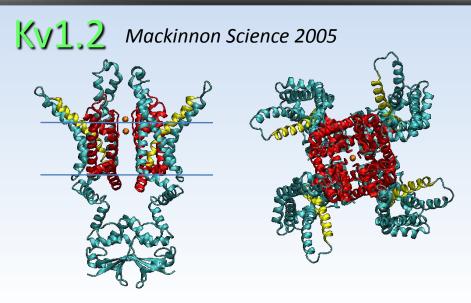


Starace, et al. *Neuron.* 1997 Starace, and Bezanilla *Nature.* 2004

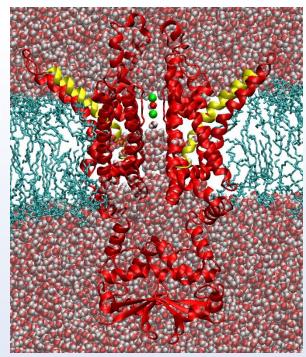
Electrostatique



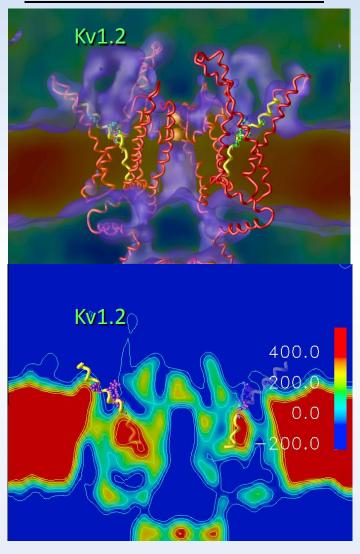
Structure du premier canal Kv mammalien



KV1.2 DANS SON ENVIRONNEMENT MEMBRANAIRE

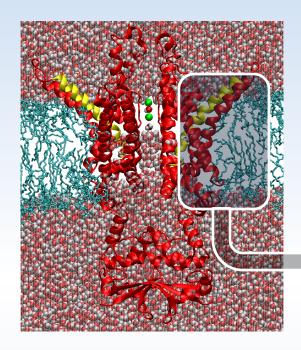


POTENTIEL ÉLECTROSTATIQUE



Treptow and Tarek Biophys. J. 2006

Propriétés du canal



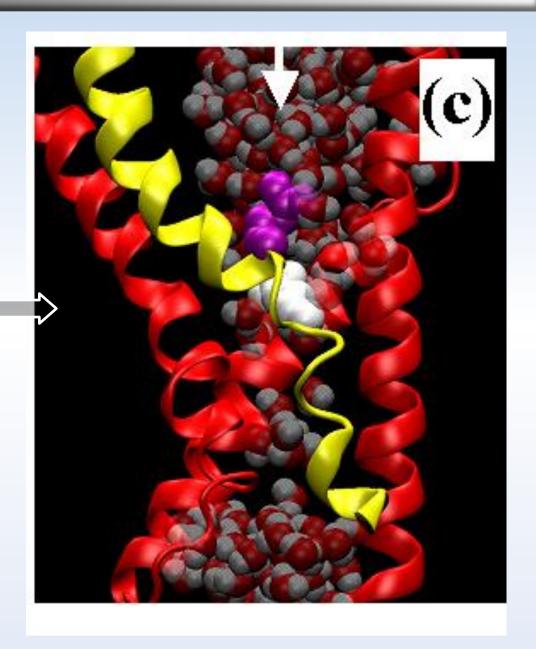
EN ACCORD AVEC

LES MESURES D'ACCESSIBILITÉ

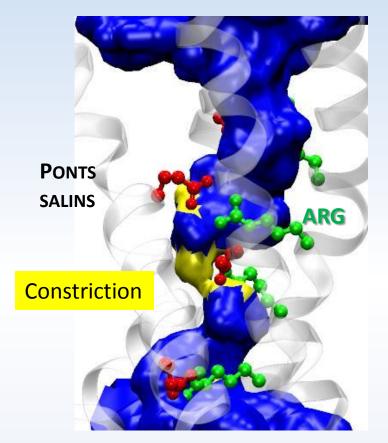
Cuello et al. Science 2004

MESURES D'ÉLECTROPHYSIOLOGIE

Starace and Bezanilla Nature 2004

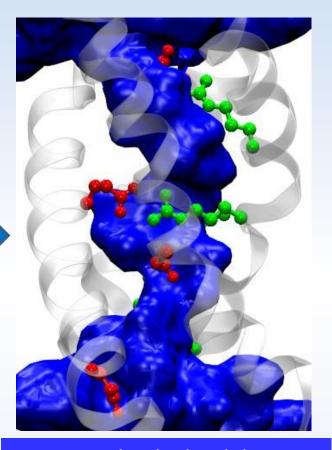


Propriétés du canal



Treptow, Tarek, & Klein, JACS 2009

MUTATION D'UN SEUL RÉSIDU



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

COMPRENDRE 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 _v 7.1	KCNQ1	Long QT 1	R231C	S4 R2	5
K _v 7.2	KCNQ2	BNFS-Myokymia	R207W/Q	S4 R2	6, 7
		BNFS	R214W	S4 R5	
K _v 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 RO	
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	16-18
		progressive cerebral ataxia	R583Q	IIS4 R1	
			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

Remerciements

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

Lucie Delemotte (Master. These)

