

Cristallographie des protéines à haute pression hydrostatique (HPMX), outil puissant pour induire la liaison d'inhibiteur spécifique de des états excités : l'exemple de Ras.

Nathalie COLLOC'H (ISTCT UMR 6030 CNRS Université de Caen-Normandie, Caen)

Abstract

Les macromolécules en solution sont en équilibre thermodynamique entre plusieurs conformations d'énergie différente. La pression est un paramètre physico-chimique qui permet de faire varier l'énergie libre d'un système, et ainsi d'explorer le paysage énergétique des protéines.

La cristallographie à haute pression hydrostatique (HPMX : high pressure macromolecular crystallography) permet d'atteindre les états excités des protéines peu peuplés à pression ambiante, pouvant être impliqués dans un mécanisme catalytique ou dans des interactions avec des partenaires. Roger Fourme est un des pionniers de HPMX en concevant des cellules à enclumes diamant spécialement adaptées à la diffraction des protéines [1-3].

HPMX permet d'étudier la plasticité et la dynamique des protéines reliées à leur efficacité fonctionnelle, Elle permet également d'induire la liaison d'inhibiteurs spécifiques d'un état excité pour caractériser leur site de liaison. HPMX est donc un outil puissant pour la conception de ces inhibiteurs.

Ces propriétés d'HPMX vont être illustrées avec les travaux effectués sur Ras. Ras est une petite GTPase impliquée dans de nombreux cancers, ce qui en fait une cible thérapeutique d'intérêt. Pourtant, il existe encore peu d'inhibiteurs efficaces de Ras. Ras alterne entre de nombreuses conformations selon qu'elle interagit avec ses nombreux effecteurs et régulateurs.

Grâce à HPMX, nous avons pu décrire avec précision les différents segments de Ras adoptant des conformations de plus haute énergie. De plus, nous avons pu observer à haute pression la liaison d'un inhibiteur spécifique d'un état excité qui n'est pas lié à pression ambiante, ouvrant la voie à la conception d'inhibiteurs plus efficaces [4-5].

- [1] Fourme R et al. J. Synchrotron Rad. (2001) 8:1149-1156
- [2] Fourme R. et al. Curr. Opin. Struct. Biol. (2012) 22:636-642
- [3] Colloc'h N. et al. Methods Enzymology (2023) 688:349-381
- [4] Girard E. et al. Chem. Sci. (2022) 13:2001-2010
- [5] Girard E. et al. soumis à Chemistry Eur. J.