

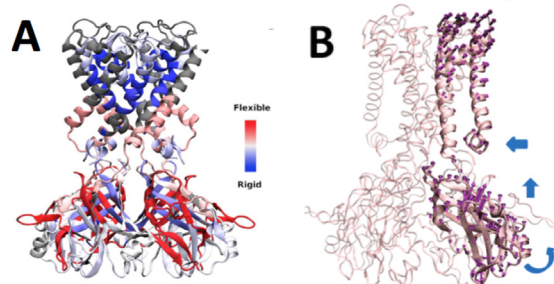
## Mécanisme moléculaire d'ouverture du canal à potassium : le modèle twist-to-open revisité

***Les canaux potassiques (Kir) à rectification entrante sont des protéines trans-membranaires qui contrôlent le passage des ions K<sup>+</sup> à travers les membranes des cellules. Ces protéines sont impliquées dans des processus physiologiques fondamentaux tels que la régulation du volume cellulaire, la contraction musculaire ou encore le pouls. Certaines pathologies sont directement liées à des mutations sur des protéines appartenant à cette famille de canaux. Par exemple, certaines mutations au niveau de Kir2.1 causent le syndrome d'Andersen ou l'hyperinsulinisme dans le cas de Kir6.2. L'équipe Bioinformatique et bioPhysique de l'IMPMC vient de franchir une étape dans la compréhension au niveau moléculaire du mécanisme d'ouverture de ce canal qui permet le passage des ions K<sup>+</sup> dans le canal et donc à travers la membrane. Ce résultat met en évidence le rôle joué par les mouvements concertés de certaines régions de la protéine.***

Les canaux Kir constituent une famille de protéines qui régule l'excitabilité électrique des membranes par le transport spécifique de K<sup>+</sup> dans de nombreux types de cellules. Ces canaux Kir sont omniprésents dans tout le corps humain et sont des régulateurs importants de la signalisation électrique dans le cerveau, le muscle, le pancréas, le foie, le rein et le système cardiovasculaire. L'ouverture et la fermeture de ces canaux sont régulées par des modulateurs. Des mutations dans ces canaux Kir sont responsables d'un certain nombre de maladies telles que le syndrome d'Andersen, le syndrome de Bartter et le diabète néonatal. À ce jour, les traitements disponibles ne sont malheureusement pas efficaces.

Malgré de nombreuses données en biochimie et en biologie structurale, le mécanisme moléculaire qui permet l'ouverture de ce canal est inconnu. Une vue dynamique est essentielle pour cette compréhension. L'ouverture du canal a été étudiée en utilisant une méthode *in silico* récemment développée par les auteurs de cet article, appelée MDeNM. (Molecular Dynamics with excited Normal Modes). Cette méthode originale combine une analyse en mode normaux et des simulations de dynamique moléculaire. Plus précisément, elle offre les avantages des modes normaux (mouvements de large amplitudes) et de la dynamique moléculaire, (mouvements locaux) en ayant aussi accès à une estimation des populations dans différents états conformationnels. Appliquée au canal Kir, cette étude a montré pour la toute première fois l'importance des mouvements conformationnels multi-échelles et leurs interdépendances lors de l'ouverture de ce canal.

En particulier, nous avons mis en évidence le rôle joué par les mouvements concertés de certaines régions de la protéine, tels que les domaines cytoplasmiques et transmembranaires et les hélices de côté. L'analyse en spectrométrie de masse après échange deutérium - hydrogène (HDX-MS) a fourni une vue complète et détaillée de la dynamique associée à la transition fermeture/ouverture du canal Kir en cohérence avec les résultats théoriques. MDeNM donne également accès à la probabilité des différents états d'ouverture en accord avec nos mesures électrophysiologiques. Dans notre modèle, le twist ou rotation du domaine intra-cellulaire n'est pas déterminant pour l'ouverture du canal. Une combinaison plus complexe de conformation est nécessaire.



#### Figure

Mesures HDX et analyse MDeNM du canal KirBac3.1

A : Flexibilité de la protéine KirBac 3.1 étudiée avec HD-XMS Code couleur : rouge indique une forte flexibilité, et bleu une rigidité prononcée.

B : L'un des modes normaux représentatifs de KirBac3.1 montrant un mouvement oscillant du domaine corrélé avec le mouvement de pivotement de l'hélice de côté et le mouvement en vrille des hélices transmembranaires ; les flèches indiquent les directions suivies par les résidus.

Les travaux présentés dans cet article permettent de comprendre en détail le fonctionnement de ce canal, et d'appréhender les causes de son dysfonctionnement. Cette compréhension permettra la conception de nouveaux composés pharmacologiques, qui en se fixant sur des poches cryptiques pourraient corriger les dysfonctionnements de ces canaux.

#### Référence

"New Structural insights into Kir channel gating from molecular simulations, HDX-MS and functional studies"

Fagnen C, Bannwarth L, Oubella I, Forest E, De Zorzi R, de Araujo A, Mhoumadi Y, Bendahhou S, Perahia D, Vénien-Bryan C

Scientific Reports volume 10, Article number: 8392 (2020)

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-65246-z>

#### Contact

catherine.venien-bryan(at)upmc.fr