
Modélisation microscopique de l'inhibition enzymatique de la peroxyrédoxine 5 humaine par les dérivés catéchols

Laura Troussicot^{*1}, Florence Guilliere¹, Marie Martin¹, Corinne Sanglar¹, and Jean-Marc Lancelin^{†1}

¹Institut des Sciences Analytiques (ISA) – CNRS : UMR5280, Université Claude Bernard - Lyon I (UCBL) – 5 rue de la Doua, 69100 Villeurbanne, France

Résumé

Les enzymes ont un rôle essentiel de catalyse biologique dont l'analyse détaillée peut se faire sur deux plans différents et complémentaires. Le premier est une analyse sur le plan macroscopique comme par exemple des mesures de cinétique de réaction *in vitro*. Le second, plus récent et plus complexe, peut se réaliser sur le plan microscopique au niveau moléculaire en modélisant les différents événements qui se produisent le long du chemin réactionnel. (1) Nous démontrerons tout d'abord qu'en utilisant la dynamique moléculaire, il est possible d'estimer les affinités protéine-ligand de manière réaliste, en corrélation avec des données expérimentales obtenues par RMN en solution. (2)

Puis, en se basant sur les données microscopiques et statistiques fournies par la dynamique moléculaire, nous montrerons qu'il est aussi possible de modéliser les mécanismes d'inhibition réversibles, permettant une meilleure compréhension de ces mécanismes au niveau moléculaire. Cette modélisation est basée sur l'étude des modes de liaison au sein du site actif de l'enzyme, et de l'estimation des affinités de l'inhibiteur pour l'enzyme libre et le complexe de Michaelis ES dans le cas d'un modèle uni-réactant de Michaelis-Menten. (3)

Par ces résultats, la modélisation devient prédictive et offre un outil de conception d'inhibiteurs réversible dans le domaine de la chimie médicinale. L'ensemble sera illustré par l'exemple de la peroxyrédoxine 5 humaine impliquée dans des pathologies importantes telles que l'inflammation post-ischémique et des cancers.

Références :

1 - Wolfenden, R. & Snider, M. J. (2001). The Depth of Chemical Time and the Power of Enzymes as Catalysts. *Acc. Chem. Res.* 34, 938-945.

2 - Troussicot, L.; Guillière, F.; Limongelli, V.; Walker, O.; Lancelin, J. M. (2015). Funnel-Metadynamics and Solution NMR to Estimate Protein-Ligand Affinities. *J. Am. Chem. Soc.* 137, 1273-1281.

^{*}Intervenant

[†]Auteur correspondant: jean-marc.lancelin@univ-lyon1.fr

3 - Chow, M. L., Troussicot, L., Martin, M., Doumèche, B., Guillière, F. & Lancelin, J.-M. (2016). Predicting and Understanding the Enzymatic Inhibition of Human Peroxiredoxin 5 by 4-Substituted Pyrocatechols Combining Funnel-Metadynamics, Solution NMR and Steady-State Kinetics. *Biochemistry*. 55, 3469-3480.

Mots-Clés: Modélisation, Inhibition, Dynamique moléculaire, Peroxyrédoxine