

SOUTENANCE de THESE

Benoist LAURENT

**« Étude de l'anesthésie générale à l'échelle atomique par modélisation
d'un homologue bactérien du récepteur nicotinique humain »**

**Lundi 16 juin 2014 à 14h00
BIBLIOTHEQUE**

Pendant des milliers d'années, l'Homme a utilisé des décoctions de plantes et l'alcool pour leur vertu sédatrice. La découverte des anesthésiques dans les derniers siècles représente un progrès majeur, rendu possible principalement par l'observation empirique de leurs effets sur les humains et les animaux. Des expériences *in vitro* ont révélées les neurorécepteurs comme cibles possibles des anesthésiques. Ces récepteurs sont des canaux membranaires localisés sur les cellules cibles aux terminaisons nerveuses. Au cours des dernières années, des homologues bactériens de neurorécepteurs ont été identifiés. Le récepteur GLIC, un homopentamère homologue au récepteur nicotinique humain, a été co-cristallisé avec des anesthésiques généraux liés à lui, dont le bromoforme, le desflurane et le propofol.

Dans cette thèse, j'utilise les simulations de dynamique moléculaire et la programmation de logiciels pour caractériser les interactions entre les anesthésiques généraux et la forme sauvage de GLIC, ainsi qu'avec différents mutants. En 2011, le propofol et le desflurane ont été co-cristallisés dans un site de liaison intra-sous-unité localisé dans le domaine transmembranaire de GLIC. Plus récemment, il a été montré que le bromoforme se lie à ce site ainsi qu'à un site inter-sous-unités. Dans ce travail, je décris des simulations d'une nouvelle structure cristalline montrant un site de liaison supplémentaire situé dans le pore du canal. Des simulations dans lesquelles GLIC est noyé de bromoforme ont démontré l'accessibilité spontanée des sites cristallographiques dans un environnement non cristallin. Des calculs d'énergie libre exhaustifs corroborent ces données mettant en évidence des différences d'énergie de liaison entre les sites et entre des mutants de GLIC. Un échantillonnage complet des poches de liaison m'a permis de détecter un deuxième site de liaison inter-sous-unité duquel l'accessibilité est probablement modulée par un résidu en particulier. Ensemble, les données accumulées au cours de ce projet fournissent une image grandissante de l'action des anesthésiques à l'échelle atomique.