



## Avis de Soutenance

Madame Melek SAOUESSI

### Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Modélisation de la dynamique fonctionnelle de l'Acétylcholinestérase humaine vue par diffusion quasi-élastique de neutrons*

dirigés par Monsieur Gérard KNELLER

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Soutenance prévue le **lundi 21 décembre 2020** à 14h15

Lieu : 3E avenue de la Recherche Scientifique - campus CNRS Orléans France

Salle : Auditorium Charles Sadron

#### Composition du jury proposé

M. Gérard KNELLER	Université d'Orléans	Directeur de thèse
M. Andreas STADLER	Forschungszentrum Jülich	Rapporteur
M. Ralf METZLER	Université de Potsdam	Rapporteur
M. Daniel ABERGEL	CNRS Paris	Examineur
M. Yann VAILLS	Université d'Orléans	Examineur
Mme Judith PETERS	Université Grenoble Alpes	Invitée

**Mots-clés** : Dynamique des protéines, diffusion quasi-élastique de neutrons, Analyse de données,,

#### Résumé :

Dans le travail présent, des spectres de diffusion quasi-élastique de neutrons (QENS) de l'Acétylcholinestérase humaine (hAChE) sont analysés afin d'étudier des changements dans la dynamique interne de cet enzyme sous l'effet inhibiteur du ligand non-covalent HuperZine A (HupA). Le défi est de voir si l'activité enzymatique est reflétée par la dynamique de relaxation à des échelles de temps courtes de l'ordre de quelques dizaines de pico-secondes. Les mouvements de molécules entières peuvent être ici négligés, car les expériences ont été menées sur des poudres hydratées. Afin de tenir en compte du caractère auto-similaire de la dynamique des protéines, un modèle multi-échelle est utilisé pour les fonctions de diffusion, qui ajuste simultanément les parties élastique et quasi-élastique du spectre QENS. Contrairement à une analyse précédemment effectuée sur les mêmes données, l'analyse présente révèle des changements subtiles mais systématiques dans la dynamique interne de l'enzyme en présence de l'inhibiteur. Dans une première analyse dans le domaine du temps, les fonctions intermédiaires de diffusion sont obtenues par déconvolution des spectres expérimentales de la résolution instrumentale. Les fonctions de relaxation correspondantes sont ici modélisées par la fonction Mittag-Leffler "étirée" dont le choix se justifie entre autres par son comportement asymptotique en loi de puissance. Afin de consolider les résultats trouvés, une deuxième analyse est menée directement sur les spectres expérimentaux mesurés dans le domaine des fréquences, en utilisant une approche semi analytique pour la convolution du spectre modèle avec la fonction de résolution instrumentale. Les résultats sont cohérents avec ceux trouvés par l'analyse précédente dans le domaine du temps. Ils indiquent en particulier une augmentation des amplitudes des mouvements des atomes d'hydrogène et un ralentissement de la dynamique interne de l'enzyme. Ces résultats sont interprétés du point de vue physique en utilisant le concept de "paysages énergétiques" pour les mouvements des atomes d'hydrogène.