

Simulation par dynamique moléculaire de la translocation d'une poly-cytosine dans une protéine d'alpha-hémolysine confinée dans un nanopore.

Bentin Jérémy^{a*} et Fabien Picaud^a

a. Nanomedecine, Imagerie, Thérapeuthique, 16 route de Gray, 25030 Besançon cedex, France

* jeremy.bentin@edu.univ-fcomte.fr

Le biomimétisme est un nouveau champ de recherche visant à transposer les propriétés intrinsèques remarquables du vivant vers le monde solide. Dans ce cadre, transférer des protéines transmembranaires sélectives dans des pores nanométriques, tout en les laissant parfaitement opérationnelles, apparaît comme un challenge novateur et plein d'espoir. L'alpha-hémolysine est une protéine du staphylocoque doré qui a la capacité de créer des pores lors de son insertion dans des membranes lipidiques. Ces pores, liés à la présence de la protéine, ont alors la capacité de trier sélectivement de grosses molécules, et notamment les brins d'ADN, selon leur arrangement. Utiliser cette protéine dans un nanopore hydrophobe permettra donc de développer un nouveau type de séquenceur d'ADN, naturel et à bas cout de revient.

Le principe de fonctionnement de ce séquenceur d'ADN est le suivant : après avoir calibré les dimensions du nanopore afin que la protéine ne soit pas dénaturée en son sein et conserve donc ses propriétés, un courant ionique est crée en imposant une tension de part et d'autre de la membrane. Puis les brins d'ADN que l'on souhaite séquencer, traverseront le pore sous l'effet de cette tension, et bloqueront partiellement le courant le temps de la traversée. De par leurs différences structurales, chaque nucléotide modifiera le courant différemment, et l'observation des variations du courant ionique durant le passage du brin d'ADN dans l'alpha-hémolysine pourra permettre de remonter à la séquence de nucléotide imposée.

Nous présenterons ici nos résultats, obtenus grâce à des simulations de dynamique moléculaire, sur le passage d'un brin de poly-cytosine au travers d'une protéine d'alpha-hémolysine insérée dans un pore de néo-pentane. Après avoir décrit l'état du système natif, nous étudierons notamment le temps de traversée et le blocage de courant ionique induit par le passage du brin d'ADN, et les comparerons avec des résultats obtenus expérimentalement sur des systèmes similaires. Ces résultats numériques permettent d'espérer une généralisation du séquençage, tout comme il l'avait été dans une membrane biologique par le biais d'autres simulations.

- [1] Tom Z. Butler, Ionic current blockade from DNA and RNA molecules in the Alpha-Hemolysine nanopore, *Biophysical Journal* **93**, 3229-3240 (2007)
- [2] Simon Cabello-Aguilar, and Sebastien Balme, Slow translocation of polynucleotides and their discrimination by alpha-hemolysin inside a single track-etched nanopore designed by atomic layer deposition, *Nanoscale* **5**, 9582 (2013)