

Analyse de la dynamique de l'acétylcholinestérase sans et avec inhibiteur vue par diffusion quasiélastique de neutrons

Melek Saouessi

Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS and Université d'Orléans, Orléans, France

Synchrotron SOLEIL, Gif-sur-Yvette, France

E-mail: melek.saouessi@cnrs-orleans.fr

Résumé:

Dans cette présentation nous montrons qu'un simple modèle pour des spectres quasiélastiques de neutrons provenant de protéines permet de détecter des changements systématiques dans la dynamique de l'enzyme acétylcholinestérase humain sous l'inhibition du ligand non covalent Huperzine A. Le modèle décrit la diffusion de la transformée de Fourier spatiale de la densité des atomes d'hydrogène dans un potentiel harmonique effectif « rugueux ». Notre modèle inclut trois paramètres de fit qui sont l'amplitude de diffusion élastique et deux paramètres, d'échelle de temps et de forme, décrivant la relaxation lente en loi de puissance de la fonction intermédiaire de diffusion. L'analyse est effectuée dans les domaines de temps et fréquence. Dans le premier cas, la fonction intermédiaire de diffusion modèle est ajustée aux données expérimentales après avoir réalisé la déconvolution instrumentale de la transformée de Fourier des spectres expérimentaux. Dans le deuxième cas, le spectre modèle est convolué à la résolution expérimentale et ensuite ajusté aux spectres mesurés. Les deux analyses révèlent les mêmes changements dynamiques, qui peuvent être résumés par un ramollissement et une rugosité légèrement augmentée du potentiel effectif.

Abstract :

In this presentation we show that a simple model for the QENS spectra of proteins enables the detection of small but systematic changes in the dynamics of human Acetylcholinesterase upon non-covalent binding of a Huperzine A ligand. The model describes the diffusion of the Fourier-transformed single particle density in an effective 'rough' harmonic potential. The fit parameters are the elastic scattering amplitude and two parameters describing the asymptotic power law relaxation of the intermediate scattering function. The spectral analysis is carried out in both time and frequency domain. In the first case, the model intermediate scattering function is fitted to the experimental data after instrumental deconvolution of the Fourier transformed spectra and in the second case the measured spectra are fitted with a semi-analytical convolution of the model dynamic structure factor with the instrumental resolution function. Both analyses indicate the same dynamical changes, which can be resumed by a slight softening and roughening of the effective potential.

References:

- [1] G. R. Kneller, "Franck-Condon picture of incoherent neutron scattering", *PNAS USA*, vol. 115, no. 38, pp. 9450–9455, 2018.
- [2] M. Saouessi, J. Peters, and G. R. Kneller, "Asymptotic analysis of quasielastic neutron scattering data from human acetylcholinesterase reveals subtle dynamical changes upon ligand binding," *J. Chem. Phys.*, vol. 150, pp. 161104-9, 2019.
- [3] M. Saouessi, J. Peters, and G. R. Kneller, "Semi-analytical approach to frequency domain modeling of quasielastic neutron scattering from proteins : Application to free and inhibited Acetylcholinesterase", *J. Chem. Phys.* 151, 125103 (2019)