
Vers la compréhension du mécanisme de reconnaissance des néonicotinoïdes avec les récepteurs nicotiques

Zakaria Alamiddine*^{†1}, Jérôme Gratton*¹, and Jean-Yves Le Questel*^{‡1}

¹Laboratoire CEISAM – Université de Nantes, CNRS : UMR6230 – UFR des Sciences et des Techniques - 2 rue de la Houssinière BP 92208 - 44322 NANTES Cedex 3, France

Résumé

Les néonicotinoïdes occupent à l'heure actuelle une place de premier plan dans le domaine des insecticides du fait de leur efficacité et sélectivité importantes. Cependant, il a récemment été découvert qu'ils ont un rôle dans le déclin d'insectes pollinisateurs. L'action insecticide des néonicotinoïdes est due au fait qu'ils se comportent comme agonistes des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs). La résolution de la structure cristalline de l'AcetylCholine Binding Protein (AChBP), une protéine homologue au domaine de fixation des ligands des nAChRs, a révélé les interactions ligands-nAChRs. Cependant, ces structures cristallographiques souffrent d'imprécisions liées à la résolution.

Dans cette étude, nous proposons une méthodologie théorique pour (i) étudier les préférences conformationnelles des néonicotinoïdes à l'état isolé et dans différents modèles de solvant (ii) quantifier les interactions néonicotinoïdes AChBP.

L'analyse conformationnelle du thiaclopride **1**, a été réalisée au niveau M062X/6-311G(d) à l'état isolé et dans deux modèles de solvant. Un modèle du site actif du thiaclopride dans l'AChBP a ensuite été développé à partir de la structure du complexe en considérant les résidus compris dans une sphère de 4 Å du thiaclopride (**2**). Ce système a été décrit avec la méthode ONIOM au niveau M06-2X/6-311G(d) //PM6 en utilisant plusieurs découpages successifs. Nous montrerons comment ces études (i) mettent en lumière la grande flexibilité du thiaclopride (ii) permettent de quantifier, à la fois sur un plan structural et énergétique, la contribution des différents acides aminés du site de fixation à l'interaction avec le thiaclopride. La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus récemment dans l'équipe dans le cas de l'imidaclopride indique le rôle important des molécules d'eau dans le cas de l'interaction AChBP-thiaclopride.

Dans l'ensemble, nos travaux contribuent à une caractérisation approfondie des propriétés physicochimiques des néonicotinoïdes qui devraient aider à une mise au point rationnelle de nouveaux composés ciblant les nAChRs.

Mots-Clés: néonicotinoïdes, nAChRs, ONIOM

*Intervenant

[†]Auteur correspondant: zakaria.alamiddine@univ-nantes.fr

[‡]Auteur correspondant: jean-yves.le-questel@univ-nantes.fr