

## Structure de l'aquaporine 1 ou comment bloquer un bâton de relais (le proton) qui se déplace plus vite que le coureur (l'eau) ?

Trois milliards de molécules d'eau par seconde ! C'est le flux unidirectionnel prédit à travers un seul exemplaire d'un canal à eau de type aquaporine 1 (AQP1). L'AQP1 est le canal qui confère aux membranes des globules rouges et des tubules rénaux proximaux cette perméabilité aqueuse exceptionnellement élevée. Comment des canaux aussi perméables à l'eau arrivent-ils à être aussi sélectifs ? En particulier, comment empêchent-ils les ions H<sup>+</sup> de traverser la membrane cellulaire ?

Dans un pore aqueux, les molécules d'eau sont liées entre elles par des ponts hydrogène et forment une chaîne plus ou moins linéaire. Intuitivement, il est clair que la translocation des ions H<sup>+</sup> le long d'une telle chaîne peut être très rapide car elle n'implique pas vraiment de mouvements nets des molécules d'eau. Pomes et Roux [1] ont simulé par ordinateur les mouvements atomiques de l'eau et des protons à travers les canaux transmembranaires et ont démontré que les protons passaient rapidement d'une molécule d'eau à la suivante. Ces mouvements des protons le long d'une chaîne de molécules d'eau liées par des ponts hydrogène est tellement efficace et rapide qu'on les appelle « câble conducteur de protons » (ou *proton wire*). En fait, les protons se déplacent comme le bâton dans une course de relais en passant d'un coureur à l'autre. Sauf qu'ici, le bâton (proton) se déplace beaucoup plus vite que les coureurs (molécules d'eau) ! Comment l'aquaporine-1 peut-elle transporter de l'eau et ne pas inclure des protons ? Une étude récente de Murata *et al.* [2] nous aide maintenant à comprendre comment un canal membranaire sélectif à l'eau, l'aquaporine-1, peut transporter de l'eau et ne pas laisser passer les

protons en nous proposant une explication moléculaire. Ils ont construit, à partir de données cristallographiques 2D, un modèle atomique de l'aquaporine-1 à un degré de résolution de 3.8 Å et ont établi que le pore aqueux, présent dans chacun des monomères, était tapissé de résidus hydrophobes permettant un transport rapide de l'eau. Le pas-

sage sélectif de l'eau et non pas des protons est dû à un rétrécissement du pore situé à peu près au milieu de la membrane (le diamètre atteignant à ce niveau une valeur minimale de 3 Å). Ce rétrécissement jouxte la région où l'hélice HB vient rejoindre l'hélice HE et est en accord avec le modèle du sablier qui avait été proposé [3]. A ce niveau, l'atome d'oxy-

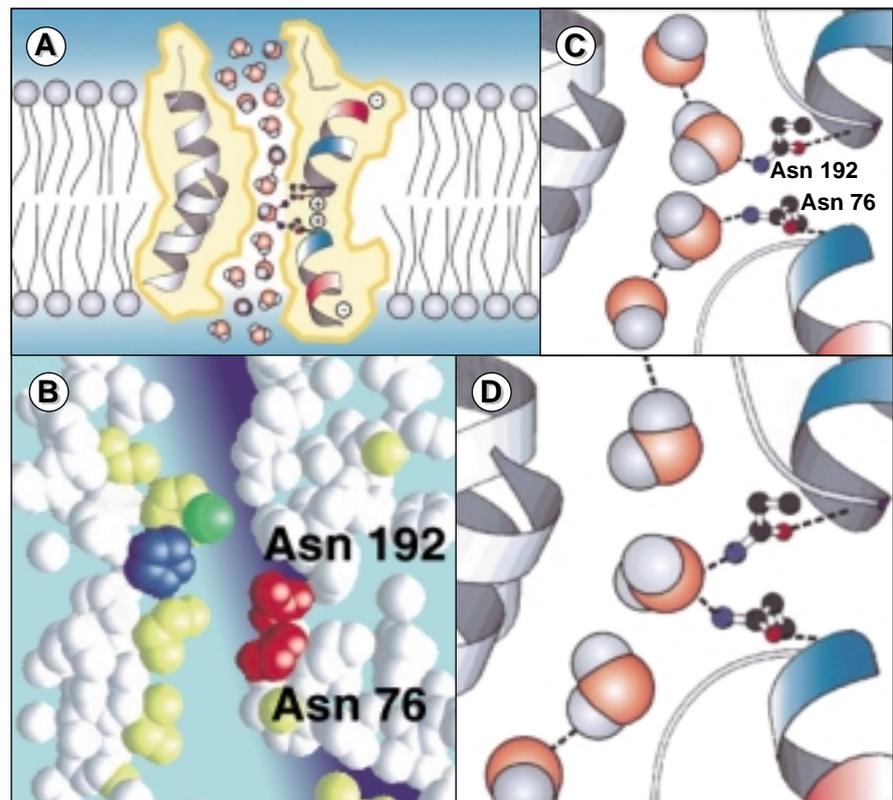


Figure 1. Mécanisme expliquant le blocage du passage des protons à travers l'aquaporine 1. A et B. On observe, au centre de la membrane, un rétrécissement du pore de l'AQP1. B. Ce rétrécissement est tapissé de résidus (en jaune) et contient deux résidus asparagine 192 et 76 (en rouge). C et D. A ce niveau, l'atome d'oxygène de la molécule d'eau forme des liens hydrogène avec les groupes amides des deux résidus asparagine 192 et 76. Les atomes d'hydrogène sont alors orientés de façon perpendiculaire à l'axe du pore et ne peuvent plus former de liaison hydrogène avec les molécules d'eau adjacentes (avec la permission de McMillan Magazines Ltd, d'après [2]).

gène de la molécule d'eau va temporairement former des liens hydrogène avec les groupes amides de l'asparagine 192 et de l'asparagine 76 qui font protrusion dans le pore (figure 1). Cela réoriente les atomes d'hydrogène de la molécule d'eau : ils deviennent perpendiculaires à l'axe du canal et ne peuvent plus former des liens hydrogène avec les molécules d'eau adjacentes dans la chicane de constriction. Ainsi, le « câble de conduction des protons » est brisé. L'eau passe, mais les protons ne passent pas. Il est probable que ce modèle s'applique aux autres membres de la famille des aquaporines, en particulier à l'aquaporine-2 dont les mutations naturelles sont

responsables de 10 % des diabètes insipides néphrogéniques héréditaires [4].

1. Pomes R, Roux B. Structure and dynamics of a proton wire: a theoretical study of H<sup>+</sup> translocation along the single-file water chain in the gramicidin A channel. *Biophys J* 1996 ; 71 : 19-39.
2. Murata K, Mitsuoka K, Hirai T, et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature* 2000 ; 407 : 599-605.
3. Jung JS, Preston GM, Smith BL, Guggino WB, Agre P. Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP. The hourglass model. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 14648-54.
4. Bichet DG. Les diabètes insipides néphrogéniques héréditaires. *Med Sci* 1997 ; 13 : 11-7.

#### **Benoît Roux**

*Département de biochimie, Weill Medical College of Cornell University, 1300 York Avenue, Box 63, New York, NY 10021, États-Unis.*

#### **Jean-Yves Lapointe**

*Département de physique, Université de Montréal, 2900, boulevard Édouard-Montpetit, CP 6128, succursale centre-ville, Montréal H3C 3J7, Québec, Canada.*

#### **Daniel G. Bichet**

*Département de médecine, Université de Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400, boulevard Gouin-Ouest, Montréal H4J 1C5, Québec, Canada.*