

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



N° d'ordre: MAG/.../1011

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ A

L'ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE DE KOUBA-ALGER
DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE

POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE

MAGISTER

SPÉCIALITÉ : PHYSIQUE

OPTION : PHYSIQUE THÉORIQUE

PAR

M. M'hamed HADJ MOUSSA

**Etude Structurale et Caractérisation de la Perméabilité de l'Eau dans
l'Aquaporine (Escherichia Coli) par Modélisation Moléculaire**

Soutenue le : 19/01/2012

Devant la commission d'examen composée de :

| | | | |
|----|-------------|-----------------------------------|--------------------|
| M. | D.E.MEDJADI | Professeur, ENS, Alger | Président |
| M. | A.KAMELI | Professeur, ENS, Alger | Examineur |
| M. | R.AIAD | M.A, Université de Blida | Examineur |
| M. | N.REDOUANE | Maître de Conférences, ENS, Alger | Directeur de thèse |
| M. | A.ZEGHDAOUI | Professeur, ENS, Alger | Invité |

Table des matières

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| CHAPITRE I | |
| DESCRIPTION DE LA METHODE | 4 |
| A MECANIQUE MOLECULAIRE | 5 |
| 1 Introduction | 5 |
| 2 Mécanique moléculaire | 6 |
| 3 Spectroscopie Vibrationnelle | 6 |
| 4 champs de forces | 7 |
| 4-1 Terme intramoléculaire | 10 |
| 4-2 Terme intermoléculaire | 10 |
| 4-3 Quelques champs de forces utilisées | 11 |
| 5 L'énergie en mécanique moléculaire..... | 12 |
| 5-1 Energie potentielle d'élongation | 13 |
| 5-1-1 Quelques champs de force | 16 |
| 5-2 Energie Potentielle de Courbure | 16 |
| 5-2-1 Quelques paramètres d'angle de valence | 17 |
| 5-3 Couplage élongation de liaison – angle de valence (stretch – bend) | 17 |
| 5-4 Energie des Angles Dièdres (torsion) | 18 |
| 5-5 Énergie de Van der Waals | 19 |
| 5-6 Energie électrostatique | 22 |
| 6 Minimisation | 24 |
| 7 Fonctionnement des logiciels utilise dans MM | 26 |
| 7-1 Nomination de quelques atomes dans le programme GenMol..... | 26 |
| 9 Dynamique moléculaire | 27 |
| 9-1 Principe de Dynamique Moléculaire | 27 |
| 9-2 Les équations du mouvement | 27 |
| 9-3 Les intégrateurs numériques | 28 |
| 9-3-1 L'algorithme de Verlet | 28 |
| 9-3-2 L'algorithme de Leap-Frog | 29 |
| 9-4 Principales échelles de temps rencontrées en dynamique moléculaire | 30 |

| | | |
|------------------------|--|-----------|
| B | MECANIQUE QUANTIQUE | 31 |
| 1 | Introduction | 31 |
| 2 | concept d'énergie potentielle de surface..... | 31 |
| 3 | Approximation de Born Oppenheimer | 33 |
| 4 | Méthode Hartree-Fock | 34 |
| CHAPITRE II | | |
| | APPLICATION A LA MOLECULE D'EAU | 35 |
| 1 | Introduction | 36 |
| 2 | Description de la molécule d'eau..... | 37 |
| 3 | Caractéristiques physique – chimie de la molécule d'eau | 38 |
| 3-1 | Densité de l'eau | 38 |
| 3-2 | Point triple de l'eau | 39 |
| 3-3 | Nature dipolaire de la molécule d'eau | 40 |
| 4 | Structure de la molécule d'eau (H ₂ O) | 41 |
| 4-1 | Liaison hydrogène | 42 |
| 5 | Symétrie de la molécule d'eau | 43 |
| 6 | Energie vibrationnelle de la molécule d'eau | 43 |
| 7 | Mouvement de vibration dans une molécule d'eau | 45 |
| 8 | Moment dipolaire de l'eau | 46 |
| 9 | Unités de l'énergie | 47 |
| 10 | Calcul de la géométrie de la molécule d'eau à l'état isolé | 48 |
| 10-1 | Méthode Mécanique Moléculaire | 48 |
| 10-1-1 | positions des atomes d'eau | 48 |
| 10-1-2 | distances interatomique..... | 49 |
| 10-1-3 | angle de valence..... | 49 |
| 10-1-4 | Energie initial de la molécule d'eau | 49 |
| 10-1-5 | Energie minimisée de la molécule d'eau | 50 |
| 10-1-6 | Interaction entre molécules d'eau | 51 |
| 10-2 | Etude de la molécule d'eau par la mécanique quantique | 52 |
| 10-2-1 | positions des atomes | 52 |
| 10-2-2 | Energie minimisée (finale) de la molécule d'eau..... | 53 |
| 10-2-3 | moment dipolaire de la molécule d'eau par la méthode RHF-BFGS..... | 53 |

CHAPITRE III

| | |
|---|-----------|
| DETERMINATION DE LA STRUCTURE DE L'AQUAPORINE 1FX8 | 54 |
| 1 Introduction | 55 |
| 2 Etude de l'aquaporine 1Fx8 de Escherichia Coli... .. | 57 |
| 3 Etude de la structure 1Fx8 par Arguslab..... | 58 |
| 3-1 Etude des constituants de 1Fx8 (programme Gentle) | 59 |
| 3-1-1 les acides aminés de 1Fx8 | 59 |
| 3-1-2 les atomes de 1Fx8..... | 59 |
| 3-2 séquences (structure) de 1Fx8..... | 60 |
| 3-2-1 la structure primaire..... | 60 |
| 3-2-2 Structure secondaire en général..... | 62 |
| 3-2-3 structure tertiaire | 64 |
| 3-2-4 structure quaternaire..... | 64 |
| 3-3 paramètre énergétique de aquaporine 1Fx8 par arguslab | 66 |
| 3-3-1 à l'état initial | 66 |
| 3-3-2 à l'état final | 66 |
| 3-3-3 Comparaison entre PDB et Arguslab..... | 67 |
| 3-3-3-1 liaisons de 1Fx8..... | 67 |
| 3-3-3-2 angles de valences de 1Fx8..... | 68 |
| 3-3-3-3 angles dièdres de 1Fx8 | 69 |
| 4 Application du logiciel (NAMD/VMD) | 69 |

CHAPITRE IV

| | |
|---|-----------|
| RESULTATS ET DISCUSIONS | 70 |
| 1 Résultats des calculs (VMD/NAMD)..... | 71 |
| 2 Sélection du canal | 73 |
| 3 Énergies d'interaction électrostatique | 77 |
| 4 positions des atomes de Asn (68/203)..... | 78 |
| 5 Evolution des échanges d'énergies totales de Asn68 et Asn203 avec les molécules d'eau par l'axe du canal..... | 81 |
| 6 Moments dipolaires de Asn (68/203) et résidus (206/330/300) et 1Fx8 (μ_{tot})..... | 84 |

| | | |
|----|---|------------|
| 7 | Variation de l'énergie de Asn (68) avec le temps | 86 |
| 8 | Energie Totale des groupes acides aminés | 87 |
| 9 | Energie moléculaire de l'eau isolée dans le canal | 88 |
| 10 | Nombre de molécules d'eau dans le canal | 89 |
| 11 | structure de aquaporine 1Fx8 sans eaux | 90 |
| 12 | Hydrophobicité de 1Fx8 | 92 |
| | CONCLUSION-PERSPECTIVES | 93 |
| | ANNEXES | 95 |
| | Annexe A | |
| | Logiciels utilisés et Méthode de minimisation | 96 |
| | Annexe B | |
| | Equations de Hartree-Fock | 102 |
| | Annexe C | |
| | Propriétés des acides aminés et protéines | 106 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 115 |

INTROUDUCTION

Depuis plus de 30 ans, avec l'avènement des ordinateurs, l'utilisation de méthodes théoriques fournit une aide aux chercheurs expérimentateurs pour la compréhension et la prédiction de phénomènes physique, chimique et biologique[1]. Dans beaucoup de domaines, la prédiction théorique de propriétés physique, chimique et biologique rivalise avec la mesure expérimentale. Le choix d'une méthode expérimentale ou théorique pour trouver la structure d'une molécule dépend surtout du temps dont on dispose et de la précision recherchée. A la différence de la plupart des autres domaines, le coût des calculs a diminué régulièrement au cours des années pendant que la puissance, en termes de machines et de logiciels, n'a cessé de croître. Ceci a encouragé d'abord les théoriciens et ensuite les expérimentateurs à utiliser des techniques de calculs. Ces logiciels peuvent être utilisés comme des boîtes noires. Cependant, les résultats les plus fiables seront obtenus par des chercheurs qui comprennent comment la boîte noire, c'est-à-dire le programme informatique, fonctionne ainsi que les forces et les faiblesses des différentes techniques. Ceci Nécessite la connaissance des méthodes théoriques pour le développement de programmes de calcul permettant de résoudre des problèmes structurales[1].

Différents domaines d'application ont très rapidement émergé et de plus en plus de modélisateurs sont employés dans l'industrie, en particulier dans l'industrie pharmaceutique.

Bien entendu, aucune méthode théorique, aussi précise soit-elle, ne remplacera jamais l'expérience. Une modélisation moléculaire efficace et fiable doit reposer impérativement sur des données expérimentales. Une étude théorique doit toujours s'exécuter de la manière suivante. Premièrement, le théoricien doit choisir un échantillon représentatif des propriétés étudiées sur lequel il effectuera les calculs. Une fois que le modèle reproduira correctement les données expérimentales, c'est-à-dire que les calculs auront permis de comprendre le phénomène étudié, on pourra, dans un deuxième temps, prévoir les propriétés de nouveaux systèmes et ainsi aider à la conception de nouvelles molécules.

Entre la manipulation des modèles moléculaires constitués de tiges et de boules, de tiges sans boules et de boules sans tiges et la solution exacte de l'équation de Schrödinger, existe le vaste domaine théorique orienté vers la description de la structure et de l'énergie des entités moléculaires (molécules, radicaux au ions)[2].

L'approximation de Born-Oppenheimer permettant de séparer le mouvement des électrons de celui des noyaux, on cherche à résoudre en mécanique quantique une équation différentielle, fonction des seules coordonnées électroniques. Puisque la solution exacte est impossible, sauf dans le cas où il n'y a qu'un seul électron, on a recours à diverses simplifications mathématiques [3].

L'objectif principal de la mécanique quantique principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [2].

La mécanique moléculaire (MM), appelée parfois « calcul par champ de force empirique ».

D'une part, les électrons sont ignorés (à quelques exceptions près, dont nous parlerons plus loin) ; d'autre part, la recherche de l'énergie minimale par optimisation de la géométrie joue un rôle primordial [2]. Un calcul MM aboutit à une disposition des noyaux telle que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernent surtout la géométrie et l'énergie du système. Actuellement, les développements les plus spectaculaires aboutissent aux calculs servant d'outil pour l'étude de produits naturels, et artificielles manipulations d'image sur ordinateur (infographie).

La MM est l'un des méthodes nommée (Modélisation Moléculaire) qui sont utilisées pour définir la structure des molécules et macromolécules.

Pour acquérir les fonctionnalités et les séquences les protéines (macromolécules) doivent adopter une configuration spatiale particulière, leur permettant de disposer efficacement leurs actions physiques et chimiques dans la relation structure – fonction est donc évidente.

L'étude de la fonction devient ainsi indissociable à celle de la structure.

Les aquaporines (AQPs) sont une classe de protéines membranaires qui forment des « pores » perméables aux molécules d'eau dans les membranes biologiques. Les aquaporines permettent le passage de l'eau de part et d'autre de la membrane tout en empêchant les ions de pénétrer dans la cellule.

Le travail qui m'a été confié est d'examiner la relation de la perméabilité de l'eau dans le canal est étudier les certaines caractéristiques du comportement des acides aminés constituant le canal de l'aquaporine, ainsi que le mécanisme de transmission des molécules d'eau.

Nous avons décidé d'utiliser la mécanique moléculaire pour déterminer la géométrie moléculaire.

Dans une première partie nous présenterons les principes généraux des calculs de géométrie dans le cadre de la mécanique moléculaire (Arguslab, Genmol, VMD), et un aperçu de calcul de mécanique quantique en utilisant la méthode AM1.

Dans la deuxième partie on a donne un description global de la molécule d'eau.

Le Chapitre trois présente les résultats qui nous avons obtenus sur l'aquaporine. Ensuite nous développerons les caractéristiques du phénomène énergétique au milieu du canal.

Le Chapitre quatre présente les discussions issues de ces études et les perspectives.

On termine ce manuscrit avec une conclusion globale et la vue avenir pour les futurs chercheurs dans ce domaine.