

Modélisation moléculaire

Marie Bourdet-Pees, Emilie Mathian

Abstract

Ces travaux pratiques de modélisation moléculaire sont une introduction à la mécanique moléculaire et à l'étude conformationnelle grâce à la prise en main du logiciel Vega ZZ. Dans ce rapport nous étudierons des molécules de plus en plus complexes et nous nous intéresserons à leur stabilité. Nous nous intéressons dans une seconde partie à l'étude 3D des protéines et de leurs interactions avec leur ligand.

Introduction

Objectifs de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire, permet de rendre compte de la conformation tri-dimensionnelle des molécules. Celle-ci permet entre autre de déterminer la stabilité des différentes conformations possibles. Cette modélisation permet également d'étudier les interactions entre les molécules, et en particulier les interactions protéine-ligand. Enfin la modélisation moléculaire peut permettre la compréhension des mécanismes réactionnels.

La mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire, qui consiste en une représentation des molécules telles des sphères reliées par des ressorts permet de déterminer l'énergie associée à une conformation donnée. La mécanique moléculaire permet ainsi de calculer l'énergie stérique que nous noterons E_s . L'énergie stérique minimale donne la conformation la plus probable d'une molécule. L' E_s s'obtient en sommant plusieurs termes d'énergie :

- l'énergie de liaison, qui est l'énergie nécessaire pour dissocier une molécule, et qui est déterminée par la position entre deux atomes,
- l'énergie angulaire connue à partir de la position de trois atomes,
- l'énergie de torsion qui est l'énergie associée à l'angle dièdre et qui est définie par la position de quatre atomes autour d'une liaison σ .

L'un des objectifs principaux de ces séances sera de déterminer la stabilité des molécules, grâce au calcul de l'énergie stérique étant donnée une conformation. Ainsi le logiciel Vega zz permet de calculer la valeur minimale de l' E_s , en faisant varier par itérations successives les angles de torsion. Remarquons par ailleurs que ce calcul peut permettre d'obtenir le minimum absolu mais également des minima relatifs en fonction des coordonnées initiales.

Étude de molécules simples

Rappel des grandeurs usuelles

Rappelons tout d'abord les grandeurs usuelles associées aux molécules saturées :

- longueur des liaisons : 1.5 \AA
- angle de valence : 109.47°

Analyse du Butane

Nous étudions le cas du butane [1] pour confronter les valeurs théoriques mentionnées ci-dessus aux valeurs calculées par le logiciel Vega zz. D'après ces mesures la longueur des liaisons $C-H$ est de 1.11 \AA et la longueur des liaisons $C-C$ est de 1.5 \AA . Quant aux angles, entre les atomes $C-C-C$ on obtient 112.03° et entre les atomes $C-H-H$ on a 108.66° . Ces mesures correspondent donc aux estimations usuelles.

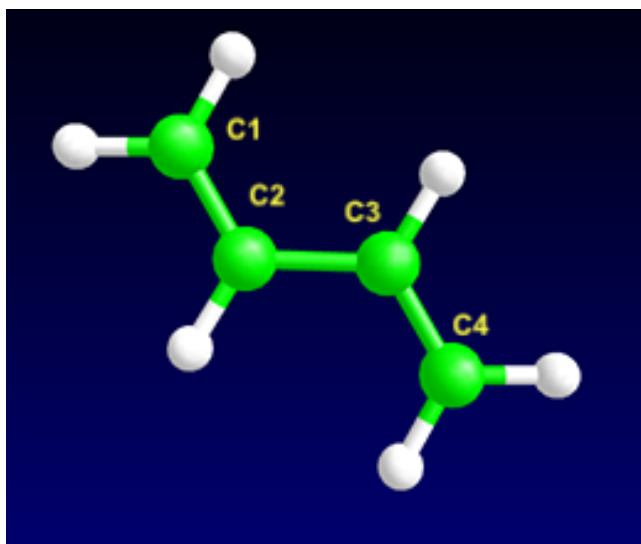


Figure 1. Représentation du butane en modèle éclaté.

Identification des principales conformations

Considérons à présent les différentes conformations possibles du butane en faisant varier l'angle de torsion.

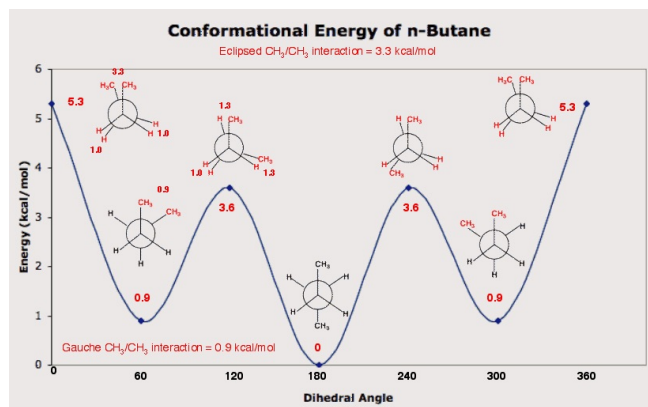


Figure 2. Représentation des principales conformations du butane

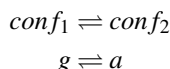
<http://ursula.chem.yale.edu/~chem220/chem220js/STUDYAIDS/movies/butane.html>

D'après la figure [2], quatre conformations sont remarquables; celle minimisant l'énergie stérique est la conformation éclipsée associée à un angle dièdre de 180° , viennent ensuite les conformations gauches associées aux angles de 60° et -60° , puis les conformations partiellement éclipsées pour les angles de 120° et -120° , et enfin les conformations éclipsées, les plus instables, associées aux angles de torsions 0° et 360° .

Nous avons tenté de reproduire ce graphique en calculant l' E_s associée aux différentes valeurs de l'angle de torsion grâce au logiciel Vega zz [3]. D'après ces données nous retrouvons bien un minimum global associée à la conformation anti avec une E_s de 1.9kcal et deux minima locaux associés aux conformations gauche avec une E_s de 2.7kcal.

Notions de thermodynamique

À tout instant ces différentes conformations existent dans des proportions différentes. Nous pouvons ainsi calculer la constante d'équilibre entre deux conformations. Ainsi pour les conformations anti et gauche on a :



La constante d'équilibre notée k est retrouvée par la formule de l'énergie libre standard ¹ telle que : $\Delta G_T^0 = -RT \ln(k)$ où R est la constante des gaz parfaits équivalente à 8.314 J/mol/K et où T est la température exprimée en Kelvin.

L'énergie libre peut également être calculée grâce à la formule : $\Delta G_T^0 = \Delta H_T^0 - T\Delta S_T^0$, avec ΔH l'enthalpie et ΔS l'entropie. ²

Comme l'entropie est aussi égale à $\Delta S = R \ln(\frac{\omega_2}{\omega_1})$, avec ω est le nombre de micro-états associé aux différentes conformations; avec ici $\omega_2 = 2$ pour le conformère gauche et $\omega_1 = 1$

¹ ΔG^0 est l'énergie libre standard en J/mol pour une température de 25°C et une pression de 1 atm.

²L'entropie notée ΔS est l'énergie (J/mol) inutilisable pour la réalisation d'un travail et l'enthalpie (J/mol) notée ΔH est la quantité de chaleur échangée au cours d'une réaction à pression constante.

pour le conformère anti, nous pouvons déterminer la constante d'équilibre k associée aux températures 25°C et 37°C . À partir de la détermination de ces constantes nous pourrions alors pour chacune des deux températures déterminer la proportion de ces deux conformations. Nous travaillerons avec les valeurs du champ de force du logiciel tripos que nous comparerons ensuite à celles du logiciel Vega zz.

Utilisation des données de tripos

Détermination de la constante d'équilibre :

D'après le logiciel, le conformère anti est associé à une E_s de 0.985 et le conformère gauche à une énergie de 1.855. Si nous considérons la formation des conformères anti d'après l'équation $g \rightarrow a$, nous avons :

$$\Delta S_{T=298}^0 = 8.314 \ln\left(\frac{1}{2}\right) \simeq -5.76 \text{ J/mol}$$

d'où

$$\begin{aligned} \Delta G_{T=298}^0 &= \Delta H_{T=298}^0 - T\Delta S_{T=298}^0 \\ &= -0.596 \times 4186.8 + 298 \times 5.76 \\ &= -778.85 \text{ J/mol} \end{aligned}$$

Donc k est le résultat de:

$$\begin{aligned} k &= e^{\frac{\Delta G}{-RT}} \\ &= e^{\frac{-778.85}{-8.314 \times 298}} \\ &= 1.37 \end{aligned}$$

Connaissant k pour $T = 298\text{K}$ on a :

$$\begin{cases} k &= \frac{a}{g} &= 1.37 \\ a + g &= 100 \end{cases}$$

Donc les conformères gauche représentent d'après le champ de force de tripos 42.2% des molécules et les conformères anti 57.81%, pour une température de 25°C .

Pour une température de 37°C soit $T = 310\text{K}$, on a toujours $\Delta S_{T=310}^0 = -5.76$, calculons ΔG :

$$\begin{aligned} \Delta G_{T=310}^0 &= \Delta H_{T=310}^0 - T\Delta S_{T=310}^0 \\ &= -0.596 \times 4186.8 + 310 \times 5.76 \\ &= -726.40 \text{ J/mol} \end{aligned}$$

donc k vaut :

$$\begin{aligned} k &= e^{\frac{\Delta G}{-RT}} \\ &= e^{\frac{-726.40}{-8.314 \times 310}} \\ &= 1.33 \end{aligned}$$

Ainsi les conformères g représentent d'après le champ de force de tripos 42.9% des molécules et donc les conformères a 57.1%, pour une température de 37°C .

Comparaison avec les données de VegaZZ

Avec le même raisonnement, nous pouvons réaliser une analyse similaire à partir des données obtenues par Vega ZZ. Nous faisons varier l'angle de torsion pour pouvoir étudier l'énergie stérique et mesurer le ΔH_T^0 avec le diagramme suivant:

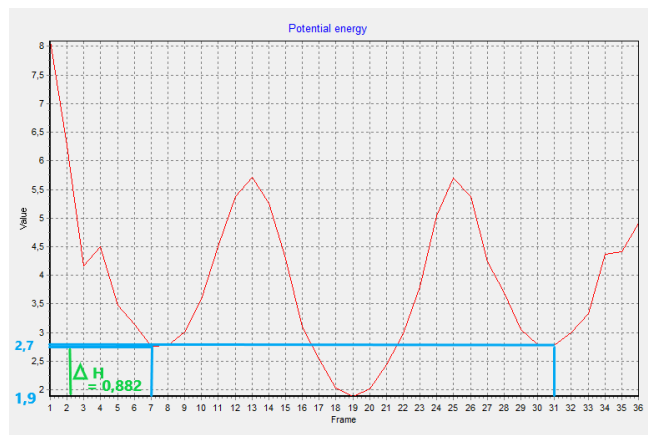


Figure 3. Diagramme de l'énergie stérique en fonction de l'angle de torsion

Avec $\Delta H_T^0 = 0.882$, nous trouvons d'une part pour une température de 37°C une proportion de 42.25% de conformères g et 57.75% de conformères a; d'autre part pour une température de 25°C nous obtenons 44.25% de conformères g et 55.75% de conformères a.

Analyse du butadiène

L'étude du butadiène permet de mettre en évidence un phénomène de mésomérie, en raison de la structure $\pi - \sigma - \pi$ observée dans cette molécule.



Figure 4. Illustration des différentes formes mésomères du butadiène

Nous pouvons décrire la longueur des doubles liaisons observées et la valeur des angles, on observe bien une longueur des simples liaisons de 1.48\AA ce qui est proche de la valeur théorique 1.5\AA . Les doubles liaisons sont quant à elles plus courtes avec une longueur d'environ 1.3\AA . Nous pouvons expliquer cette différence en raison des orbitales p non hybridées, formant une liaison π en plus de la liaison σ entre les carbones $C_1 - C_2$ et $C_3 - C_4$ [5].

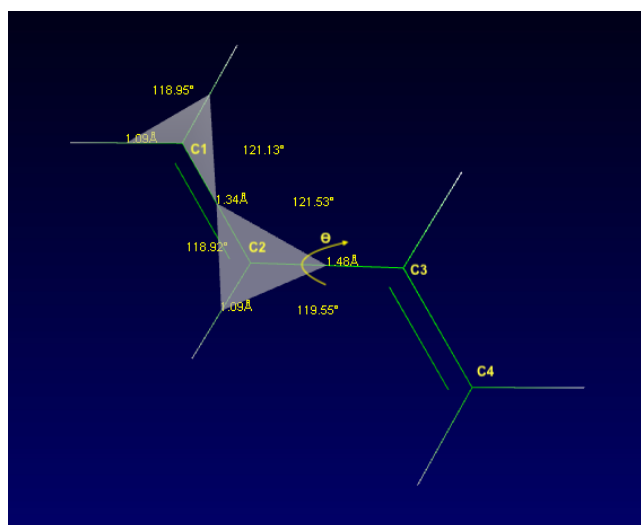


Figure 5. Représentation et annotations de la molécule de butane

Cette molécule ne possède qu'un seul angle de torsion, noté θ . Rappelons que les formes mésomères existent si et seulement si la molécule est plane donc lorsque $\theta = 0^\circ$ où $\theta = 180^\circ$.

Nous avons obtenu le diagramme de l' E_s en fonction de l'angle θ en effectuant 36 étapes. D'après ce diagramme, les conformations les plus stables sont obtenues pour des valeurs de l'angle de torsion de 0° , 180° et 360° ; ces angles correspondent à ceux où les formes mésomères existent et permettent de stabiliser la structure. En outre, les structures les moins stables sont associées aux angles de 90° et 270° . Les structures les plus instables sont associés aux conformations où les formes mésomères ne peuvent pas exister.

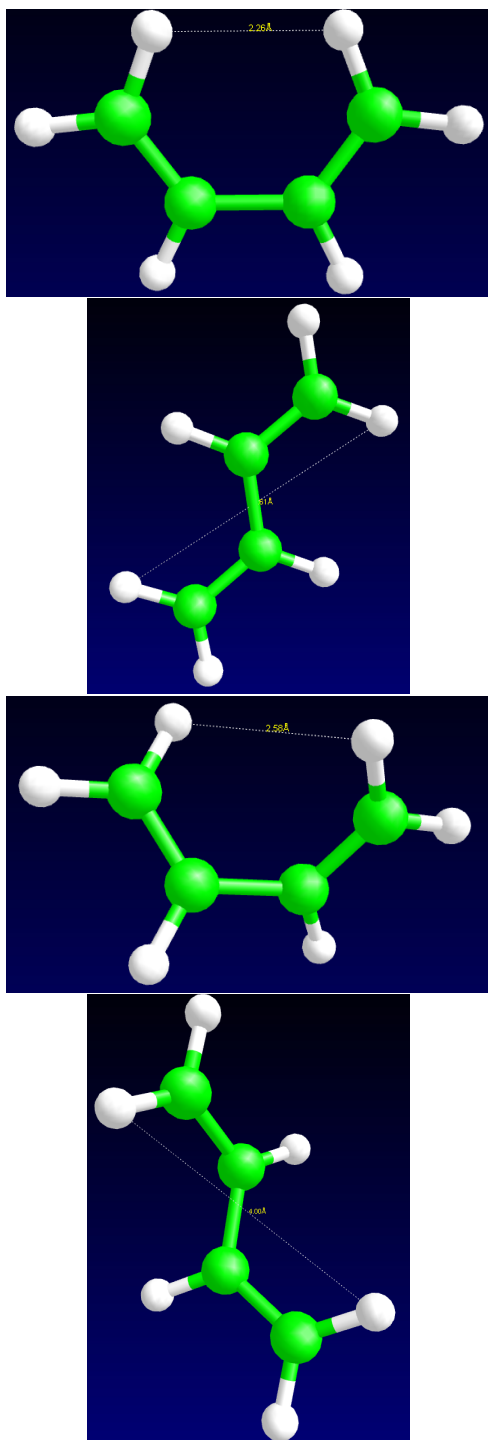


Figure 6. Illustrations des différentes formes du butadiène (de haut en bas pour : 0, 180, 90 et 270 °)

Analyse de éthandiol

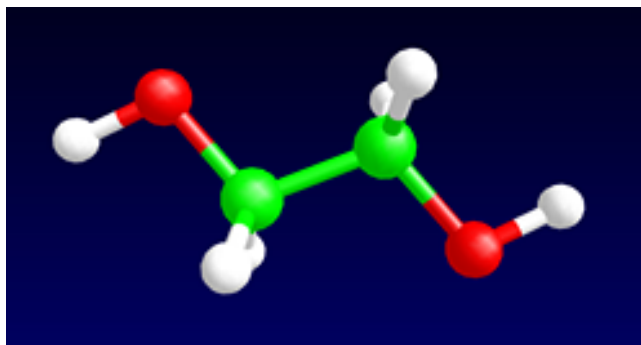


Figure 7. Représentation de la molécule d'éthanol.

L'étude conformationnelle de l'éthandiol peut être intéressante étant donné la liaison hydrogène entre les deux groupements hydroxyles.

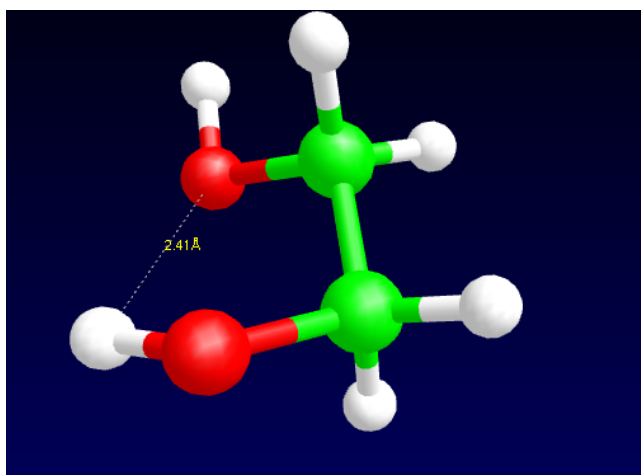


Figure 8. Mise en évidence de la formation d'une liaison hydrogène entre les deux groupements hydroxyles.

D'après la structure de l'éthandiol nous avons trois angles de torsion, ainsi pour limiter les étapes de calcul nous réduisons le nombre d'étapes en 6, et nous mesurons ainsi l' E_s tous les 60 degrés.

Comme attendu nous avons deux minima, associés aux angles où la formation de la liaison hydrogène est possible.

Molécules cycliques

Les cycles carbonés saturés ne peuvent avoir une structure plane. En effet les liaisons $C - \hat{C} - C$ ont une tension angulaire de 120° au lieu de 109° pour les structures linéaires; d'autre part, les interactions avec les atomes adjacents sont modifiées selon l'orientation des liaisons par rapport au plan du cycle. À l'instar des structures linéaires les cycles adoptent des conformations où les forces de répulsion entre atomes et les forces de tension angulaire sont réduites.

Analyse du cyclohexane

Le cyclohexane est un cycle saturé à 6 carbones. Les liaisons $C-C$ sont parallèles. Les liaisons $C-H$ se partagent en deux groupes, les liaisons axiales perpendiculaires au plan moyen du cycle et les liaisons équatoriales proches du plan moyen.

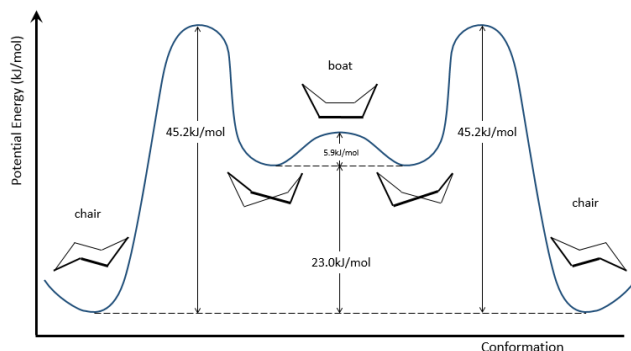


Figure 9. Stabilité des différentes conformations du cyclohexane.

D'après le graphique de l'énergie stérique en fonction des angles de torsion du cyclohexane [9], les conformations chaises, où toutes les liaisons $C-H$ sont décalées, semblent être les plus stables. Cependant à température ambiante la conformation du cyclohexane n'est pas rigide, il y a en effet, interconversion d'une chaise à l'autre. Cette interconversion implique le changement de position des liaisons $C-H$; les atomes en position axiale passent en position équatoriale et inversement. Pour passer d'une chaise à l'autre nous devons noter le passage par la conformation bateau. Cette conformation est la plus instable, en effet les atomes d'hydrogènes des carbones centraux (2,3,5,6) [10] sont en positions éclipsées. Dans cette conformation les interactions sont donc fortes, ce qui explique l'instabilité.

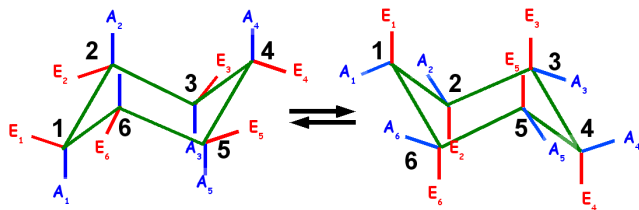


Figure 10. Interconversion des structures chaises.

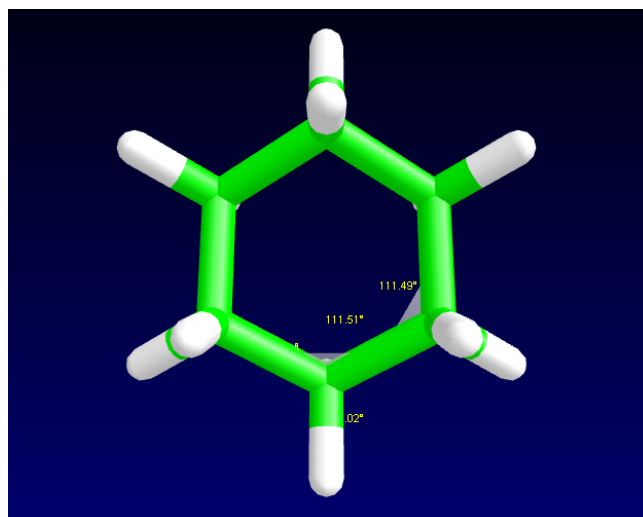


Figure 11. Représentation du cyclohexane et annotations.

Analyse du cyclohexanol

Le cyclohexanol est également une molécule cyclique saturée à 6 carbones avec un substituant hydroxyle. De même que pour le cyclohexane les deux conformations chaises sont les plus stables. Nous pouvons toutefois comparer la stabilité des deux formes chaises, dans les cas où la fonction hydroxyle est en position axiale et dans le cas où elle est en position équatoriale.

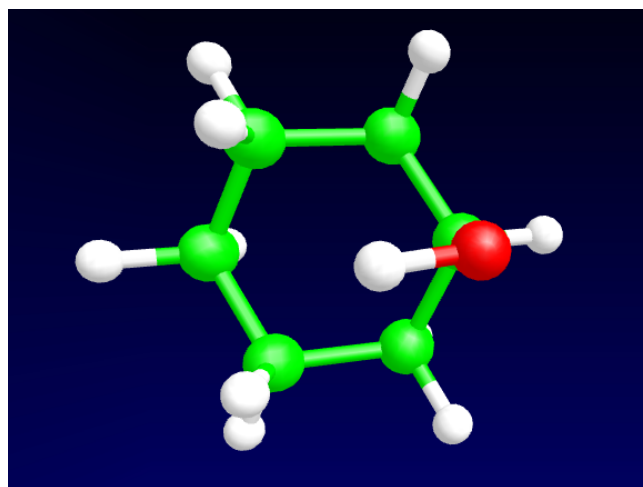


Figure 12. Représentation du cyclohexanol avec le groupement hydroxyle en position axiale.



Figure 13. Mise en évidence de la gêne stérique 1,3 di-axiale, dans le cas où le groupement OH est en position axiale.

Pour étudier la stabilité de ces deux conformères, nous faisons varier l'angle de torsion $H-C-O-H$ en 36 étapes. Nous obtenons ainsi la représentation graphique de l'énergie stérique en fonction de l'angle de torsion. Nous réitérons les calculs selon la position du substituant OH en position équatoriale et axiale [16,14].

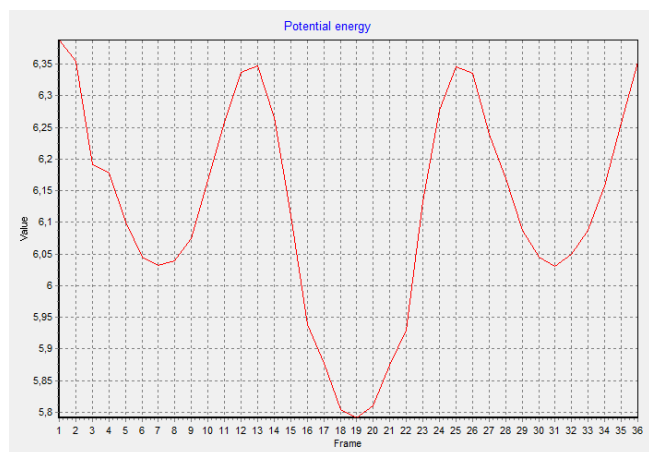


Figure 14. Diagramme de l'énergie stérique en fonction de l'angle de torsion lorsque le groupement hydroxyle est en position équatoriale

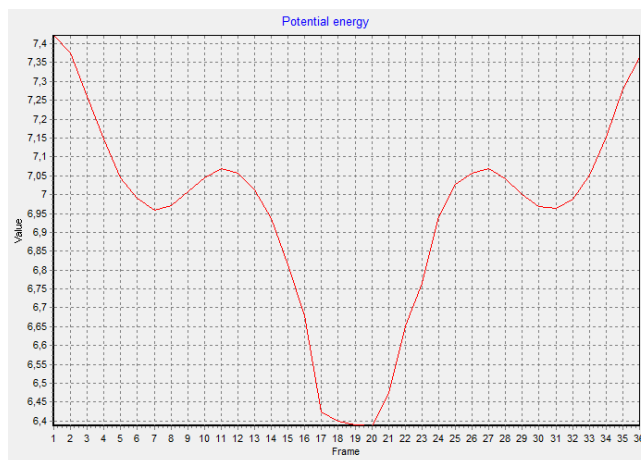


Figure 15. Diagramme de l'énergie stérique en fonction de l'angle de torsion lorsque le groupement hydroxyle est en position axiale.

D'après ces graphiques [14, 16], le minimum absolu pour les deux conformations est atteint pour un angle de 180° , et le maximum pour un angle de 0° . Cependant l'énergie stérique est globalement plus faible si le groupement hydroxyle est en position équatoriale. En effet, si le groupement OH est en position axiale une gêne stérique 1.3 di-axiale [13] est observée. Ainsi les substituants se trouvent généralement en position équatoriale.

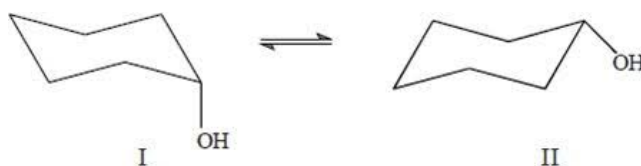


Figure 16. Interconversion des formes chaises du cyclohexanol selon la position du groupement hydroxyle en position axiale (I) ou équatoriale (II).

Analyse d'un acétal cyclique

Étudions à présent le cas d'un substituant volumineux, un groupement phényle (formule brute du composé : $C_{12}H_{16}O_2$).

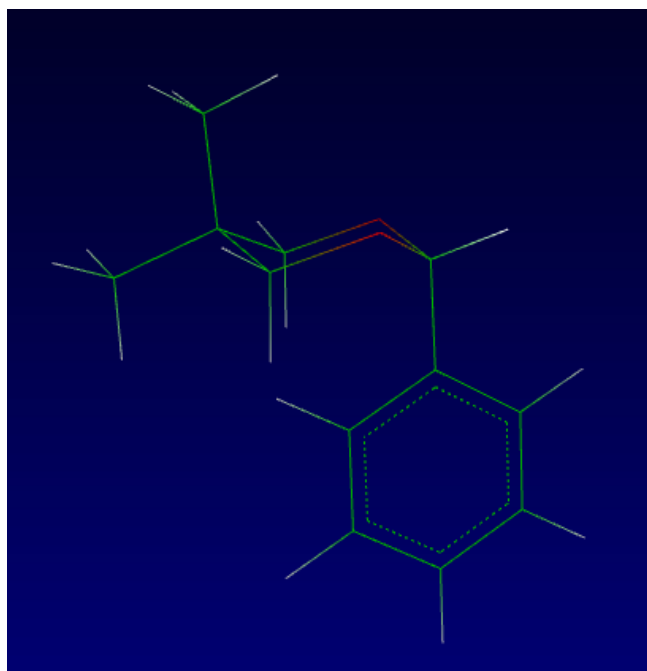


Figure 17. Représentation d'un acétal cyclique avec un groupement phényle en position axiale

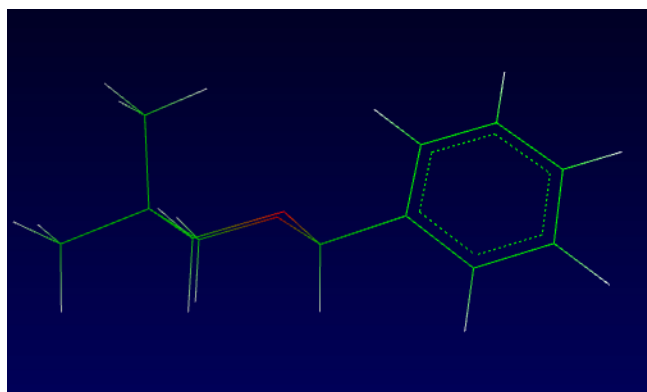


Figure 18. Représentation d'un acétal cyclique avec un groupement phényle en position équatoriale

Comme précédemment le groupement phényle peut être en position axiale [17] ou en position équatoriale [18], pour analyser la stabilité de ces deux conformations nous traçons le graphique de l'énergie stérique en fonction de l'angle de torsion $H-C-C_{Ph}-C_{Ph}$ [19, 20]. D'après ces deux courbes, l'énergie stérique associée à ce cycle acétal lorsque le groupement phényle est en position axiale, est beaucoup plus élevée que lorsque ce dernier est en position équatoriale. En effet, le minimum d'énergie stérique lorsque le groupement phényle est en position axiale est d'environ 35kcal alors que s'il est en position équatoriale l' E_s minimale est de 32kcal. De même, l' E_s maximale lorsque le groupement phényle est en position axiale vaut 52kcal contre 34kcal lorsqu'il est en position équatoriale [19, 20]. Ainsi la conformation chaise où le groupement phényle est en équatorial est la conformation la plus stable.

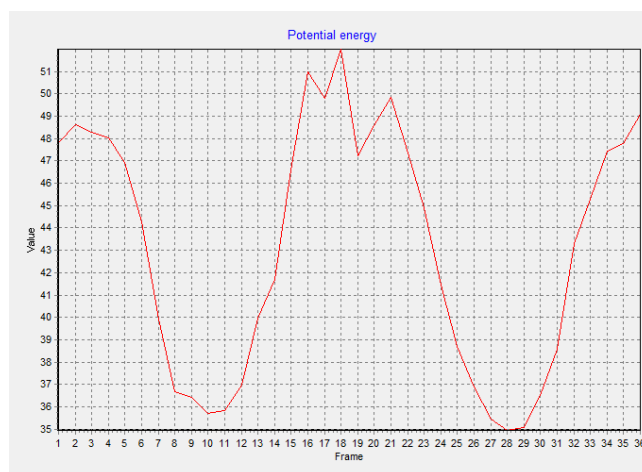


Figure 19. Représentation du diagramme de l'énergie stérique en fonction de l'angle de torsion avec le groupement phényle en position axiale.

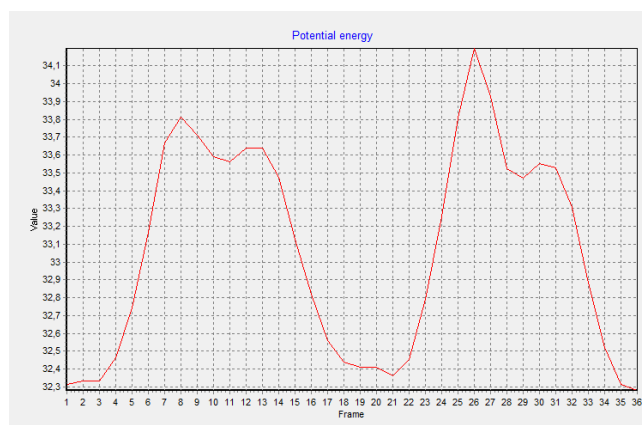


Figure 20. Représentation du diagramme de l'énergie stérique en fonction de l'angle de torsion (a) avec le groupement phényle en position équatoriale.

Analyse du spectre RMN

D'après la structure plane de la molécule, nous pouvons nous attendre à 3 signaux en RMN du proton. Ceci suppose alors que les hydrogènes des groupements méthyles et les deux hydrogènes (1,2) sont isotopes. Or nous allons démontrer que du fait de la structure tridimensionnelle la fréquence de résonance de ces différents groupes n'est pas équivalente. Nous disposons des données de RMN suivantes:

n°	δ	Multiplicité	Nb voisin	Nb proton
1	0.75	1	0	3H
2	1.28	1	0	3H
3	3.58	2	1	2H
4	3.72	2	1	2H
5	4.49	1	0	1H
6	7.33	M	2	5H

Table 1. Analyse du spectre RMN 1H du cycle acétal étudié.

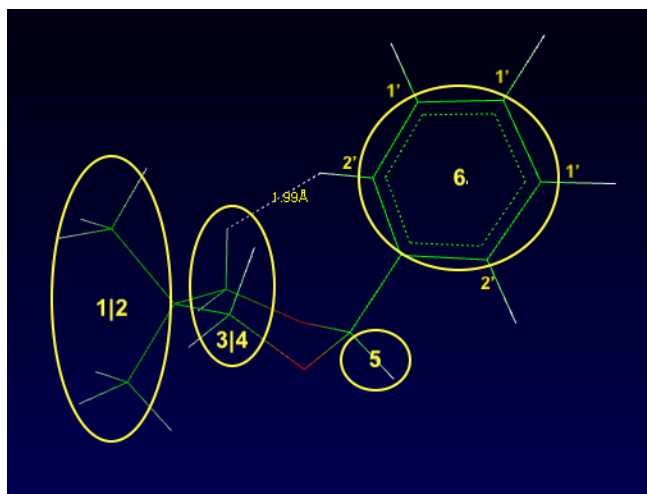


Figure 21. Mise en évidence des groupes de protons équivalents, la numérotation des groupes de protons équivalents correspond à celle reportée dans le tableau .

Le multiplet correspondant à une courbe d'intégration de 5 protons, est associé aux hydrogènes du groupement phényle. Ces protons sont fortement déblindés, et ont donc un fort déplacement chimique ($\delta = 7.33\text{ppm}$); ceci en raison du cône d'anisotropie causé par les doubles liaisons. Chacun des hydrogènes notés 1' ont deux voisins couplés en 3J , formant donc des triplets, tandis que les hydrogènes notés 2' ont seulement 1 voisin couplé en 3J , et forment donc des doublets. Cependant ces protons sont quasi équivalents, il sera donc difficile d'observer une structure précise. De plus, en raison des insaturations, des constantes de couplage 4J pourraient être éventuellement observées. Au final nous observerons un multiplet complexe. Le singulet noté 5 correspond au déplacement chimique de 4.99 ppm, ce proton est déblindé du fait de sa proximité avec les oxygènes. Enfin contrairement à nos attentes les deux groupements méthyles tout comme les deux hydrogènes notés 3, 4 n'ont pas le même déplacement chimique. En effet, la structure 3D de la molécule nous permet d'observer que ces groupements n'ont pas le même environnement. Toutefois il reste difficile d'attribuer les différents signaux à l'un ou l'autre des substituants, et réciproquement à chacun des protons notés 3 et 4.

Analyse de la bromohydrine

La bromohydrine, avec deux substituants phényle et deux substituants brome, possède deux carbones chiraux en conformation R [22]. Cette molécule possède quatre angles de torsion. Le minimum d'énergie stérique est obtenue lorsque les deux groupements phényles sont en position *cis* [23]. En effet, cette conformation permet de stabiliser la molécule par des interactions hydrophobes d'une part, et grâce aux forces de Van der Waals (interaction dipôle-dipôle) d'autre part.

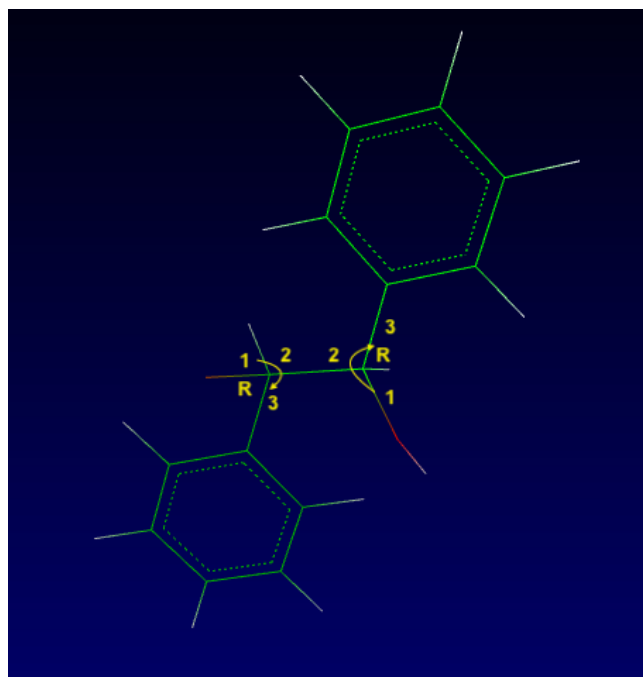


Figure 22. Conformations des carbones chiraux de la bromohydrine.

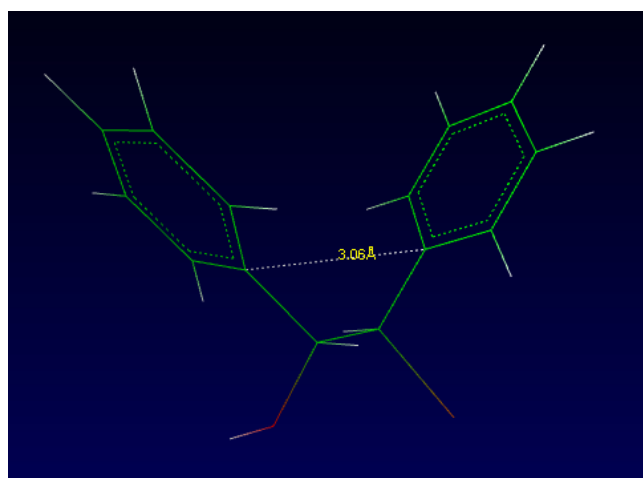


Figure 23. Conformation la plus stable de la bromohydrine obtenue lorsque les deux groupements phényle sont en position *cis*.

Analyse du verbénone

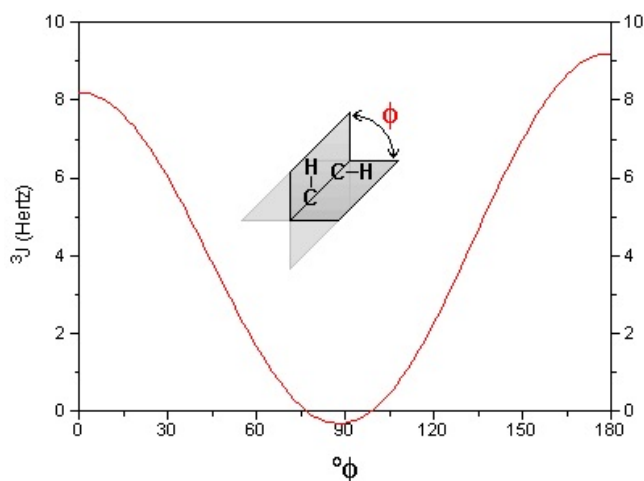


Figure 24. Courbe de Karplus.

Le verbénone [25] ne possède pas d'angle de torsion, ainsi cette molécule est figée. Grâce à la courbe de Karplus [24], représentant la constante de couplage 3J en fonction de l'angle de torsion, nous pouvons estimer cette dernière. Rappelons que la constante de couplage exprimée en hertz traduit l'interaction entre deux noyaux couplés.

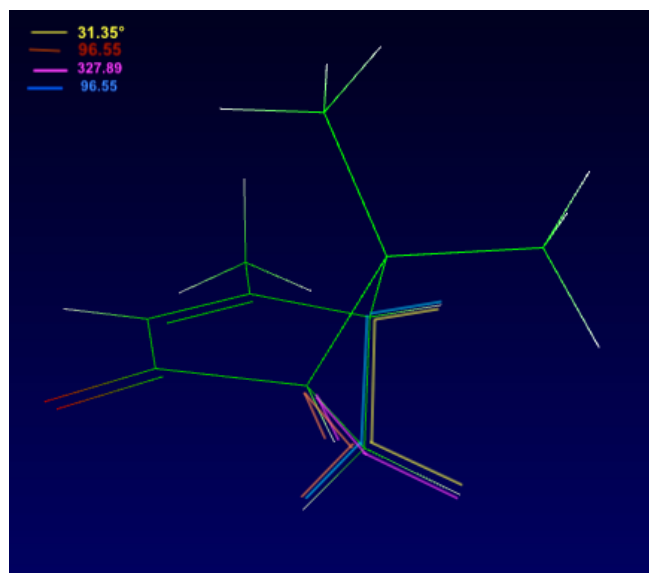


Figure 25. Représentation du verbénone, et mesure des angles de torsion (Jaune 31.25°, Bleu 262.98°, Rose 327.89°, Orange 96.55°).

angle de torsion	constante de couplage
31.25	6 Hz
262.98 97.02	0Hz
327.89	6Hz
96.55	0Hz

Table 2. Valeurs des constantes de couplage en fonction des angles de torsion mesurés.

D'après ces données on observe une absence de couplage entre les protons ayant un angle de couplage proche de 90°

Analyse du stilbène

On considère la molécule du stilbène et ses deux formes diastéréoisomères Z et E [26 27]. On note l'existence de deux angles de torsions que nous noterons θ_1 et θ_2 . Ainsi afin de construire le diagramme de l' E_s en fonction des angles de torsion, nous décomposerons le calcul en 24 étapes. L'énergie stérique minimale associée à la conformation Z est de 48kcal pour des angles de torsions de 300°, celle-ci est de 34.98kcal pour le diastéréoisomère E avec des angles de torsion de 300° et 0°. En conséquence, la conformation E est plus stable que la conformation Z. Tous les atomes de carbones ont une hybridation sp_2 , il pourrait ainsi exister des formes mésomères du fait des structures $\pi - \sigma - \pi$. Néanmoins ces formes mésomères ne peuvent exister que si la molécule est plane. Or d'après la conformation Z, la structure est non plane, ainsi aucune forme mésomère ne peut exister, malgré le fait que celle-ci devrait stabiliser la structure. Il en est de même pour la conformation E. Ainsi cette molécule ne pourra pas être stabilisée par mésomérie.

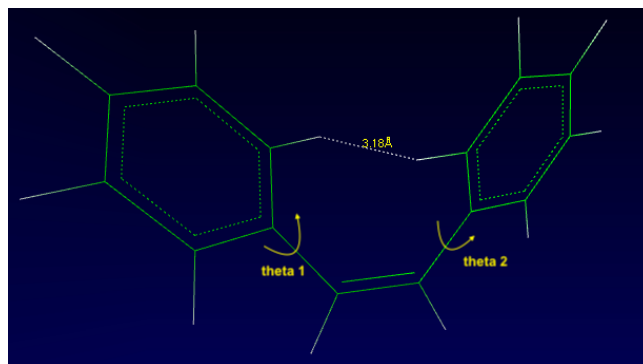


Figure 26. Stilbène conformère Z qui minimise l'énergie stérique.

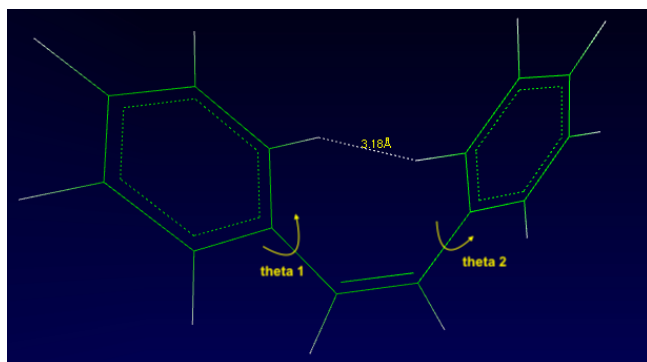


Figure 27. Stilbène conformère E qui minimise l'énergie stérique.

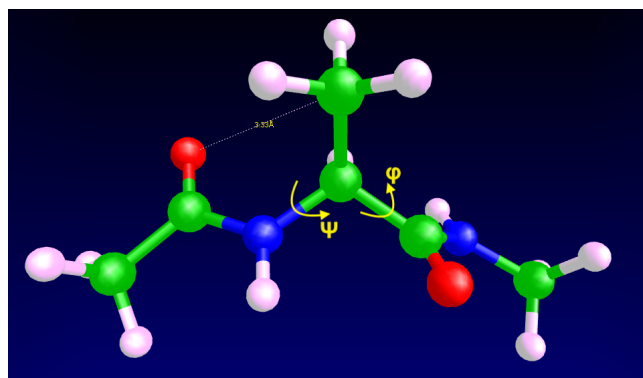


Figure 29. Conformation de la valine la plus stable associée à un angle de 17.32kcal

Généralité sur les Protéines

Rappelons que les protéines sont des polymères d'acides aminés. Chaque acide aminé est composé d'un groupement amide et d'un groupement acide carboxylique. Par convention les protéines sont orientées depuis l'extrémité N_{ter} vers C_{ter} . Les acides aminés, briques fondamentales des protéines, sont des molécules chirales; dans la nature, la majorité des acides aminés sont dans la forme L soit *S-trans*. Ainsi on pourrait observer théoriquement quatre angles de torsion mais du fait de cette conformation *S-trans* les angles de torsion liés aux groupements amides sont figés ; on ne peut ainsi faire varier que deux angles de torsion. Ces angles sont nommés ψ et ϕ .

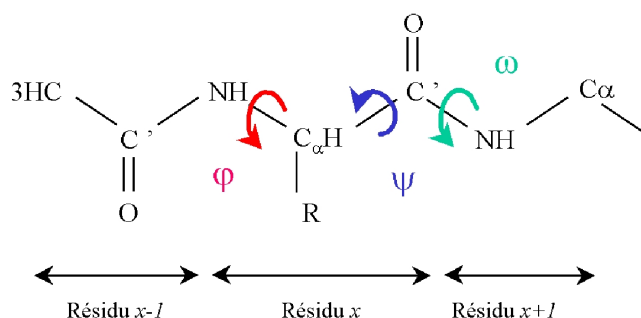


Figure 28. Représentation schématique d'une chaîne polypeptidique.

Analyse d'un dérivé de la valine

Nous travaillons à présent sur un dérivé de la valine. Nous faisons varier les deux angles de torsion ϕ et ψ afin de minimiser l' E_s , pour trouver la conformation la plus stable. La conformation la plus stable est obtenue pour un angle ϕ de 300° et pour un angle ψ de 240° , l' E_s est alors de 17.32kcal [29].

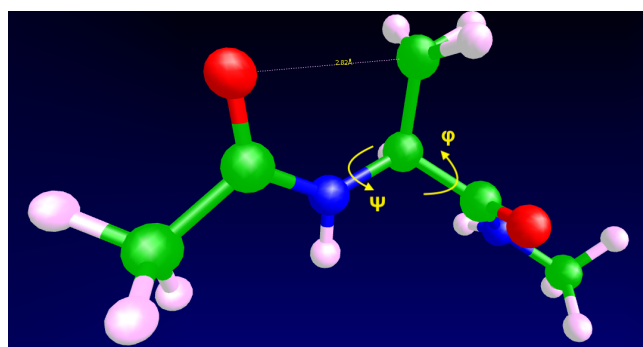


Figure 30. Conformation de la valine la moins stable.

La représentation de la valine sous sa conformation la moins stable [30], nous permet de mettre en évidence une gêne stérique entre le groupement cétone et le groupement méthyle. En effet sous cette conformation, on mesure une distance entre $C-H$ de seulement 2.82Å alors qu'elle est de 3.33Å dans sa conformation la plus stable.

Limites de la méthode

La méthode de recherche de la stabilité des conformères par variation des angles de torsion est une méthode performante pour les petites molécules. En revanche, pour les grandes structures ayant donc un grand nombre d'angles de torsion, cette méthode n'est plus appropriée en raison du temps de calcul. Afin d'analyser les limites de cette technique nous considérons le cas de l'hexadécane, une molécule à 16 carbones et 13 angles de torsion. Nous avons déterminé dans le cas du butane qu'environ 58% des carbones de la molécule sont en conformation anti et que 42% d'entre eux sont dans la conformation gauche. L'hexadécane ayant 16 carbones peut être considéré comme un polymère de butane. Ainsi en reprenant les proportions de carbones en position anti et en position gauche, nous modélisons l'une des conformations possibles de l'hexadécane en fixant 7 carbones en position gauche [32]. Cette représentation permet de mettre en évidence les gênes stériques induites par les carbones en position gauche.

12 étapes. Nous récupérons dans un tableau les valeurs de l' E_s calculées, puis nous cherchons l'énergie stérique associée à des angles proches de ceux mesurés. Cette approximation nous permettra d'estimer l' E_s de l'acylHSL sous sa forme co-cristallisée.

Les valeurs des angles de torsion mesurés sont 255, 256 et 52. D'après les données générées par Vega zz nous pouvons approximer l'énergie stérique associée à ces angles de torsion grâce à l' E_s calculées pour les angles 240, 240 et 60. Nous trouvons ainsi une énergie stérique de 13,45. Or la conformation la plus stable a une énergie stérique de seulement 8kcal [42]. Ainsi malgré le fait que la conformation co-cristallisée de l'acylHSL soit relativement stable elle n'est pas minimale. Nous pourrions alors supposer que son interaction avec le récepteur stabilise la structure.

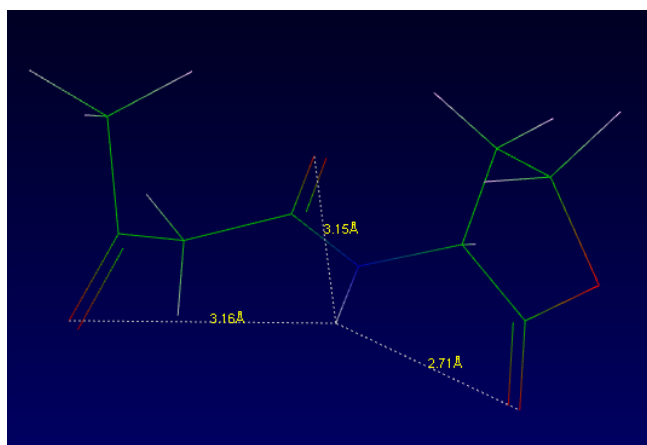


Figure 42. Minimum d'énergie de l'acylHSL, et mesures des distances entre les hétéro-atomes.

inhibiteur compétitifs de LuxR

La recherche d'un inhibiteur du facteur de transcription 1L3L représente un grand intérêt thérapeutique. En effet, ce facteur induit en outre la transcription de gènes de virulence. Les études actuelles s'orientent vers la recherche d'analogues structuraux permettant la mise en place d'une inhibition compétitive.

Un des inhibiteurs compétitifs découvert de LuxR inclut un groupement urée [43]. Notons que la présence des deux groupements amines composant l'urée implique une structure plane, avec la présence de deux angles opposés à 180°. Grâce au même protocole que celui cité précédemment nous allons chercher l' E_s de l'inhibiteur sous sa forme co-cristallisée.

	θ_1	θ_2	θ_3	E_s (kcal)
mesuré	255	52	219	
calculé	270	60	210	12.81
calculé	240	60	210	12.34
minimale	180	180	180	4.8

Table 3. Estimation de l' E_s d'un inhibiteur de LuxR.

À l'instar des conclusions précédentes nous observons que

l' E_s de l'inhibiteur lorsque ce dernier est associé à la protéine est supérieure à l' E_s minimale.

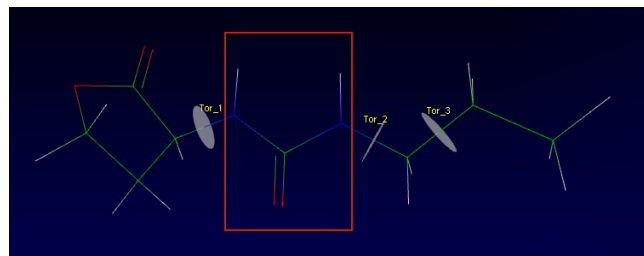


Figure 43. Inhibiteur compétitif de Lux R (OOHL) : en rouge est encadrée la structure plane imposée par le groupement urée. L'inhibiteur est ici représenté dans sa conformation S-trans, S-trans.

Pour finir, nous étudions la protéine 3QP5 obtenue à partir de PDB sous sa forme co-cristallisée, et en particulier la liaison entre le ligand et une molécule de la famille des LuxR qui a un effet inhibiteur.

A partir du même protocole que dans les manipulations précédentes, nous avons mesuré les angles de torsion de la protéine qui sont au nombre de six. Ensuite nous l'avons redessinée à l'aide de l'outil Ketcher, pour pouvoir réaliser une analyse conformationnelle. Nous cherchons à partir de cette analyse à retrouver une conformation qui se rapproche au maximum de la conformation naturelle observée sur la molécule co-cristallisée. Nous avons sélectionné deux conformations :

	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	θ_5	θ_6	E_s (kcal)
mesuré	250	237	63	146	149	136	
calculé	240	240	60	120	120	120	41,23
calculé	240	240	60	180	120	240	32,96
minimale	180	240	60	60	180	240	28,90

Table 4. Estimation de l' E_s d'un inhibiteur de 3QP5.

Voici, par exemple une des conformations possibles :

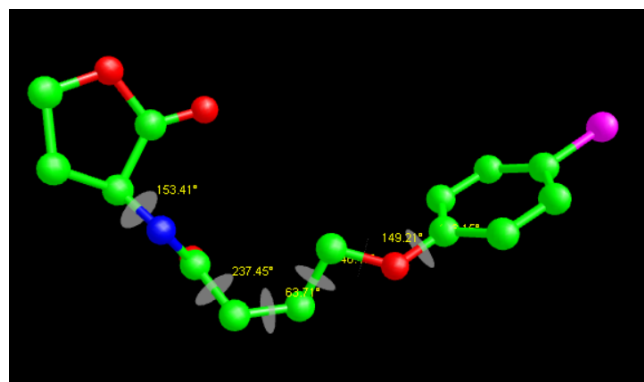


Figure 44. Conformation possible de l'inhibiteur de la protéine 3QP5.

De nouveau avec cette dernière expérience, nous observons que l' E_s de l'inhibiteur lorsqu'il est associé à la protéine

est supérieure à l' E_s minimale bien que ce soit la conformation la plus proche de l'état naturelle de la molécule.

Conclusion

La modélisation moléculaire nous a permis de réaliser des études conformationnelles sur des molécules simples et complexes. Nous avons pu modéliser les règles fondamentales apprises au cours du premier semestre (mésomérie, isomérie, conformation des cycles...). Ces séances ont également été une introduction à l'étude tri-dimensionnelle des protéines, et à la stabilité des interactions ligand-protéine.

References

- [1] Andrzej M Brzozowski, Ashley CW Pike, Zbigniew Dauter, Roderick E Hubbard, Tomas Bonn, Owe Engström, Lars Öhman, Geoffrey L Greene, Jan-Åke Gustafsson, and Mats Carlquist. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature*, 389(6652):753, 1997.