



HAL
open science

Etude théorique de la solvataion d'acides aminés avec un modèle minimaliste

Jean-Paul Becker

► **To cite this version:**

Jean-Paul Becker. Etude théorique de la solvataion d'acides aminés avec un modèle minimaliste. Autre. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2006. Français. NNT : 2006NAN10098 . tel-01754316

HAL Id: tel-01754316

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01754316>

Submitted on 30 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

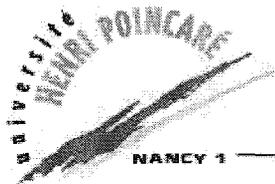
LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Faculté des Sciences et Techniques
U.F.R Sciences et Techniques de la Matière et des Procédés
École Doctorale Lorraine de Chimie et Physique Moléculaires

Thèse
présentée pour l'obtention du titre de
Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1
en Chimie Informatique et Théorique
par **Jean-Paul Becker**

Étude théorique de la solvation d'acides aminés avec un modèle minimaliste

Soutenance publique le 4 Septembre 2006

Président du Jury : Dr. Bertrand Berche Pr., U.H.P-Nancy 1

Rapporteurs : Dr. Enrico Carlon Pr., Polytech'Lille
 Dr. Jacques Chomilier C.R., C.N.R.S / I.M.P.M.C Université Paris 6

Examineurs : Dr. Olivier Collet M.C., U.H.P-Nancy 1
 Dr. Bernard Maigret D.R., C.N.R.S / U.H.P-Nancy 1

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers le Docteur. O. Collet, maître de conférence, qui est à l'origine de ce projet de thèse. Je voudrais le remercier d'avoir été à mes côtés depuis le D.E.A. Au cours de ces nombreuses années, il s'est toujours montré disponible pour de longues conversations scientifiques, techniques mais aussi plus personnelles. Sa présence attentive, ses conseils avisés et son aide ont été indispensables à l'aboutissement de cette thèse.

Je tiens également à remercier vivement le Docteur. B. Maigret, directeur de recherche au C.N.R.S, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Il a toujours eu le souci de m'offrir les meilleures conditions de travail possibles et de mettre à ma disposition des moyens de calcul performants et a su apporter des solutions au moindre de mes problèmes.

Je souhaite remercier le Professeur E. Carlon et le Docteur J. Chomilier, chargé de recherche au C.N.R.S, pour avoir consacré une part non négligeable de leur temps à une relecture rigoureuse de ce manuscrit et à la rédaction de leur rapport.

En acceptant de présider le jury de cette thèse, le Professeur B. Berche m'a fait un grand honneur mais aussi un grand plaisir, qu'il en soit, ici, remercié.

Il est essentiel pour moi de remercier chacun des membres du laboratoire, permanents et étudiants, qui m'ont témoigné leur sympathie à de maintes reprises. Je ne saurais oublier de remercier le Docteur D. Rinaldi, directeur de recherche au C.N.R.S, dont la disponibilité et l'aide m'ont permis de résoudre bien des problèmes techniques.

Sur un plan plus personnel, je voudrais remercier, Jean-Marc, Yohann, Iann, Jérôme, Laurent, Eddy, Hassan, Muhannad, Pierre-François, Vincent, Alexandre, Matthieu, Adil et Werner pour leur amitié et tous les bons moments passés ensemble.

Table des matières

Introduction	7
1 Les modèles de l'eau	11
1.1 La molécule d'eau	11
1.1.1 Interactions entre deux molécules d'eau	12
1.1.2 Structure de la glace	16
1.1.3 L'eau liquide	17
1.2 Les modèles <i>fins</i> de la molécule d'eau	18
1.2.1 Les modèles rigides	19
1.2.2 Les modèles flexibles	21
1.2.3 Les modèles polarisables	22
1.2.4 Les modèles <i>ab initio</i>	23
1.3 Les modèles <i>gros grain</i> de l'eau	24
1.3.1 Modèle de Truskett	24
1.3.2 Potentiel à cœur mou	27
1.3.3 Modèle de 'l'eau carrée'	28
1.3.4 Modèle géométrique de Guisoni	29
1.3.5 Modèle de trimères sur un réseau triangulaire	31
1.3.6 Historique et bibliographie du modèle Mercedes Benz	33
1.3.7 Paramètres du modèle MB	38
1.3.8 Validation du modèle MB	41
1.3.9 Autres travaux réalisés avec le modèle MB	49
1.3.10 Conclusion	52
2 Modèle d'acides aminés	55
2.1 Les protéines et les α -amino-acides	55
2.1.1 Les α -amino-acides	55
2.1.2 Structure et propriétés de la chaîne latérale des α -amino-acides	56
2.1.3 La liaison peptidique	60
2.1.4 Structure et conformation des protéines	60
2.2 Modèle d'amino-acides en solution	61

2.2.1	Mécanique moléculaire et champs de force	62
2.2.2	Modèles <i>gros grain</i>	64
2.3	Modèle MB d'acides aminés	65
2.3.1	Topologie	65
2.3.2	Degrés de liberté internes	66
2.3.3	Paramétrisation	66
2.3.4	Les acides aminés étudiés	67
2.3.5	Énergie des acides aminés en solution	69
2.4	Méthodes et algorithmes	70
2.4.1	Calcul des grandeurs thermodynamiques	70
2.4.2	Simulation de type Monte-Carlo dans l'ensemble NPT	71
2.4.3	Calcul de l'enthalpie libre de transfert	71
3	Validation du modèle	73
3.1	Enthalpie libre de transfert	73
3.1.1	Protocole de simulation	73
3.1.2	Chaînes latérales hydrophobes	74
3.1.3	Chaînes latérales hydrophiles	76
3.1.4	Importance du paramétrage	76
3.1.5	Comparaison avec l'expérience	78
3.1.6	Acides aminés	79
4	Les chaînes latérales	83
4.1	Les contributions à l'enthalpie libre	83
4.2	Enthalpie de transfert	84
4.2.1	Chaînes latérales hydrophobes	84
4.2.2	Chaînes latérales hydrophiles	85
4.3	Volume de transfert	86
4.3.1	Chaînes latérales hydrophobes	87
4.3.2	Chaînes latérales hydrophiles	88
4.4	Énergie de transfert	88
4.4.1	Chaînes latérales hydrophobes	88
4.4.2	Chaînes latérales hydrophiles	90
4.5	Les contributions à l'énergie totale	91
4.5.1	Variation de l'énergie interne des solutés	92
4.5.2	Énergie d'interaction entre les chaînes et le solvant	93
4.5.3	Variation de l'énergie interne du solvant	93
4.5.4	Synthèse	96
4.6	Entropie de transfert	96
4.6.1	Chaînes latérales hydrophobes	97
4.6.2	Chaînes latérales hydrophiles	98

5 Les acides aminés	101
5.1 Enthalpie de transfert	101
5.1.1 Acides aminés hydrophobes	101
5.1.2 Acides aminés hydrophiles	102
5.2 Volume de transfert	102
5.2.1 Acides aminés hydrophobes	102
5.2.2 Acides aminés hydrophiles	103
5.2.3 Synthèse	104
5.3 Variation d'énergie	104
5.3.1 Variation de l'énergie interne des résidus	106
5.3.2 Énergie d'interaction entre les résidus et le solvant	109
5.3.3 Variation de l'énergie interne du solvant	110
5.3.4 Synthèse	111
5.4 Entropie de transfert	111
6 Influence de Ile et Gln sur la structure du solvant	113
6.1 Protocole de simulation	113
6.2 Définition de différents types de molécules d'eau	114
6.3 Structure du solvant pur	115
6.3.1 Distribution des molécules d'eau en fonction de la température	115
6.3.2 Distribution des molécules d'eau de chaque type	116
6.4 Structure du solvant autour des différents atomes de Ile et Gln	117
6.4.1 Présentation des différents atomes de l'Ile et de la Gln	117
6.4.2 Fonctions de distribution des molécules d'eau à deux dimensions	118
6.4.3 Distribution des molécules d'eau dans le voisinage des chaînes principales	121
6.4.4 Distribution des molécules d'eau dans le voisinage des chaînes latérales	133
6.4.5 Conclusion	149
6.4.6 Fonctions de distribution radiale des molécules w_i	150
6.4.7 Cartes de distribution des molécules w_i	159
Conclusion	171
A Principe des simulations de Monte-Carlo	175
B Principe de l'intégration thermodynamique	177
C Aire d'un élément de surface	181
Bibliographie	185

Introduction

Les protéines sont des constituants essentiels du monde vivant. Ce sont de longues chaînes biomoléculaires formées à partir des 20 acides aminés naturels. Chaque protéine ne peut remplir sa fonction biologique que lorsqu'elle est dans sa conformation native. Cette conformation unique est accessible en milieu aqueux dans des conditions précises de pH , de salinité et de températures par un mécanisme dynamique appelé repliement. Elle est déterminée par la séquence des acides aminés de la protéine. Si le repliement des protéines impliquait une exploration complète de l'espace conformationnel il pourrait, pour certaines d'entre elles, durer plusieurs milliards d'années or la plupart des protéines accèdent à leur conformation native en quelques minutes voire quelques secondes. La compréhension des mécanismes physico-chimiques à l'origine du repliement des protéines est un des principaux domaines d'investigation de la biologie de ces dernières décennies [1].

L'un des points essentiels dans l'interprétation du repliement des protéines est la détermination des forces qui le dirigent et maintiennent une protéine dans sa conformation native [2]. Le repliement des protéines est indissociables de leur hydratation [3].

En 1959, suite à une observation effectuée par Kirkwood [4,5], soulignant le rôle possible du solvant dans les processus de dénaturation-renaturation des protéines, Kauzmann [6] a introduit le concept des interactions hydrophobes. À l'époque, les interactions hydrophobes décrivaient la tendance de solutés apolaires à s'associer en milieu aqueux [7]. Depuis l'article original de Kauzmann, le modèle de l'effet hydrophobe a été utilisé, entre autre, dans l'interprétation des mécanismes de formation des micelles et des membranes lipidiques [8] et est considéré comme l'une des forces majeures qui imposent aux protéines leur structure tridimensionnelle [3,9–14].

Malgré tout, le modèle de l'effet hydrophobe demeure à l'origine de nombreuses interrogations quant à son interprétation et, ainsi, l'origine du repliement des protéines est toujours sujet à débat.

Privalov *et al.* [15–19] estiment que, si l'effet hydrophobe est bien l'effet dominant dans l'explication de la faible solubilité des hydrocarbures dans l'eau, les interactions hydrophobes joueraient plutôt un rôle déstabilisant dans le cas des protéines favorisant la

forme dénaturée. Selon eux, la véritable force à l'origine du repliement est une combinaison des interactions de van der Waals au sein de la protéine et des liaisons hydrogène formées entre résidus polaires.

Muller [12] et Baldwin [20] estiment que l'effet hydrophobe est bien la principale force à l'origine du repliement des protéines.

En effet, les interactions électrostatiques peuvent participer à la stabilité des protéines [21–24]. Toutefois, il existe plusieurs mises en évidence que les interactions électrostatiques ne sont pas les forces dominantes dans le repliement des protéines [25].

Dill [3] estime qu'il existe aujourd'hui des preuves significatives que l'effet hydrophobe est la cause principale à l'origine du repliement des protéines, quand bien même d'autres types d'interactions peuvent affecter la stabilité des protéines. Dans le cadre du repliement des protéines, Dill définit l'effet hydrophobe comme le transfert des acides aminés non polaires du milieu aqueux vers l'intérieur des protéines apolaires et permettant éventuellement la formation de liaisons hydrogène entre les atomes de la chaîne principale.

La compréhension de l'effet hydrophobe est donc primordiale à l'interprétation du mécanisme de repliement des protéines. Depuis l'article de Pratt et Chandler [26], l'effet hydrophobe a déjà fait l'objet de nombreuses études. Toutefois, il s'agit le plus souvent, de modèles [27–29] plus proches de la physique que de la biologie qui s'intéressent à des solutions de solutés sphériques ou parallélipédiques sans degré de liberté interne et qui sont, de fait, assez loin de la diversité de formes et de propriétés physico-chimiques des acides aminés et des protéines.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux mécanismes mis en jeu dans le transfert en solution de certains acides aminés. Nous avons utilisé la modélisation moléculaire [30] pour mener une étude comparative en fonction de la température de la thermodynamique et des mécanismes d'hydratation d'acides aminés non polaires et d'acides aminés polaires.

L'étude de la solvation des acides aminés [31, 32] et le calcul de leur enthalpie libre d'hydratation [33–38] ont déjà été abordés par de nombreuses études de modélisation moléculaire et de chimie théorique. Toutefois, les potentiels utilisés dans ces modèles ont été élaborés pour reproduire qualitativement et surtout quantitativement des résultats expérimentaux. Avec de tels modèles, le calcul des valeurs moyennes des grandeurs thermodynamiques de transfert utiles à l'étude des mécanismes d'hydratation nécessite une puissance et un temps de calcul qui rendent leur utilisation difficilement envisageable dans le cadre d'une étude de la solvation des acides aminés sur un grand intervalle de température.

C'est pour cette raison que nous nous sommes tournés vers un modèle gros grain en deux dimensions de l'eau [39] et des acides aminés : le modèle Mercedes Benz. Les

avantages principaux d'un modèle gros grain sont la réduction de la complexité du potentiel d'interactions et la diminution de la demande en puissance et temps de calcul [40] tout en décrivant précisément les propriétés physiques essentielles à la compréhension du phénomène étudié.

Dans une première partie, nous nous sommes intéressés aux différents potentiels utilisés pour modéliser l'eau. Nous avons porté une attention particulière aux modèles gros grains afin de choisir celui qui serait le mieux adapté comme solvant dans la modélisation du transfert en milieu aqueux des acides aminés. Parmi ceux-ci, le modèle Mercedes Benz, où les interactions de van der Waals et la liaison hydrogène sont simulées de façon originale sans reproduire explicitement d'interaction électrostatique, permet de reproduire qualitativement les principales propriétés thermodynamiques et structurales de l'eau [41].

Dans une seconde partie, nous commençons par un bref rappel sur les propriétés physico-chimiques des acides aminés et des protéines et une courte présentation des modèles tout atome et gros grain utilisés en modélisation moléculaire. Ensuite, nous présentons le modèle gros grain en deux dimensions d'acides aminés que nous avons développé en nous inspirant du modèle d'eau de Ben-Naim [39].

Dans une troisième partie, le modèle d'acides aminés est validé par un bon accord qualitatif entre les valeurs expérimentales des enthalpies libres de solvation des différentes chaînes latérales et les valeurs de ces mêmes enthalpies libres calculées avec le modèle. Les valeurs des enthalpies libres de solvation sont calculées par des simulations de type Monte-Carlo dans l'ensemble [42] isotherme isobare en utilisant la technique de l'intégration thermodynamique [43–45].

Dans les quatrième et cinquième parties, nous considérons plus en détails les différentes contributions thermodynamiques à l'enthalpie libre de transfert des chaînes latérales et à l'enthalpie libre de transfert des acides aminés. Cela permet de mettre à jour, l'évolution de l'importance relative des variations d'enthalpie et des variations d'entropie en fonction de la température lors du transfert en solution d'un composé nonpolaire ou d'un composé polaire.

Dans la sixième et dernière partie avant la conclusion, l'influence sur la structure du solvant d'un acide aminé dont la chaîne latérale est nonpolaire (l'isoleucine) est comparée à l'influence sur le solvant d'un acide aminé dont la chaîne latérale est polaire (la glutamine). Cette comparaison permet, en grande partie, d'expliquer l'origine moléculaire des différences observées dans la thermodynamique de solvation de ces deux types de composés.

Chapitre 1

Les modèles de l'eau

L'eau se rencontre, dans la vie courante, dans trois phases : solide, liquide ou vapeur. De plus, l'eau est un liquide très important en biologie. En effet, les cellules biologiques sont essentiellement remplies et baignent dans de l'eau, les protéines non membranaires sont solvatées par de l'eau et la plupart des mécanismes biologiques se déroulent en solution aqueuse. Paradoxalement, les propriétés physico-chimiques de l'eau sont encore mal connues [46]. Nous allons, dans ce premier chapitre, décrire les propriétés structurales et thermodynamiques de l'eau et présenter les différents modèles théoriques existant permettant d'effectuer des simulations numériques permettant (ou non) de retrouver et d'expliquer ces résultats expérimentaux bien connus.

1.1 La molécule d'eau

Dans la molécule d'eau, H_2O , entre l'atome d'oxygène, O, et les atomes d'hydrogène, H, on s'attend à une liaison sp entre l'orbitale s des atomes d'hydrogène et chaque orbitale $2p$ de l'atome d'oxygène. L'angle \widehat{HOH} devrait être de 90 degrés, alors qu'il est, en réalité, de 104,5 degrés. Il y a donc hybridation $2s\ 2p$ dans l'oxygène pour former des liaisons de type sp_3 entre l'oxygène et chaque hydrogène. Il subsiste deux orbitales disponibles correspondant aux électrons non appariés de O qui complètent la symétrie à peu près tétraédrique de la molécule d'eau.

Les propriétés géométriques et électroniques de H_2O entraînent deux conséquences importantes :

- La distribution des charges peut schématiquement se représenter par deux charges ponctuelles positives à l'endroit des H et deux charges ponctuelles négatives dans un plan perpendiculaire au plan de la molécule.

L'eau possède donc un moment dipolaire important ($p = 1,834\ D = 6,11 \cdot 10^{-30}\ C.m$)

- La présence de deux orbitales libres sur O et la polarité des liaisons OH expliquent la facilité de coordination tétraédrique de H_2O , en particulier avec d'autres molécules d'eau.

1.1.1 Interactions entre deux molécules d'eau

Énergie potentielle d'interaction entre deux atomes

Un cas simple pour se représenter des interactions intermoléculaires est de considérer deux atomes A et B . Quand A et B sont suffisamment loin l'un de l'autre, théoriquement à l'infini, l'énergie du système constitué par les deux atomes est la somme des énergies de chacun des atomes pris séparément. Quand A et B se trouvent à une distance r , on doit ajouter une énergie potentielle d'interaction entre A et B , $E_p(r)$, qui peut être considérée comme le travail nécessaire pour amener l'atome B de l'infini à la distance r de A :

$$E_p(r) = \int_{\infty}^r \overrightarrow{F_{A \rightarrow B}}(r) \overrightarrow{dr_B} \quad (1.1)$$

où $\overrightarrow{F_{A \rightarrow B}}(r)$ représente la force qu'exerce A sur B et $\overrightarrow{dr_B}$ le déplacement élémentaire de B ¹.

Origine électrique de l'énergie d'interaction de van der Waals

L'énergie d'interaction entre molécules est d'origine électrique. Si on connaît les distributions de charges électriques dans chaque molécule obtenues d'après les fonctions d'onde des molécules, solutions de l'équation de Schrödinger, on peut, en principe, calculer cette énergie en superposant les potentiels coulombiens.

Ce type de calcul nécessite la connaissance précise de la structure à l'échelle atomique de chaque molécule et leur position relative. Il ne tient pas compte de plusieurs facteurs : la déformation des orbitales d'une molécule dans le champ créé par une molécule voisine, l'agitation brownienne qui modifie les positions respectives des molécules et qui oblige à remplacer les grandeurs instantanées par des grandeurs moyennes et les fluctuations de densité électronique sur chaque molécule.

Il est donc nécessaire de calculer le potentiel produit par une distribution quelconque de charges. On peut montrer qu'il peut être développé comme la somme des différents potentiels produits par une charge, un dipôle, un quadripôle, *etc...* Nous nous limiterons, ici aux interactions entre dipôle et dipôle, car les dipôles caractérisent une distribution dissymétrique de charges comme celle de la molécule d'eau.

L'énergie potentielle d'un dipôle dans un champ électrique \overrightarrow{E} est :

$$E_p = -\overrightarrow{p} \cdot \overrightarrow{E} \quad (1.4)$$

¹L'expression eq. 1.1 correspond à la définition de la force à partir de l'énergie potentielle :

$$F(r) = -\frac{dE_p(r)}{dr} \quad (1.2)$$

ou plus généralement :

$$\overrightarrow{F} = -\overrightarrow{\text{grad}}E_p. \quad (1.3)$$

Interaction entre deux dipôles permanents On peut montrer que l'énergie d'interaction entre deux dipôles \vec{p}_1 et \vec{p}_2 distants de r est :

$$E_p = K \frac{p_1 p_2}{4\pi\epsilon_0 r^3} \text{ avec } K = \sin\theta_1 \sin\theta_2 \cos(\phi_1 - \phi_2) - 2 \cos\theta_1 \cos\theta_2. \quad (1.5)$$

Les angles $\theta_1, \theta_2, \phi_1$ et ϕ_2 sont définis sur la figure 1.1.

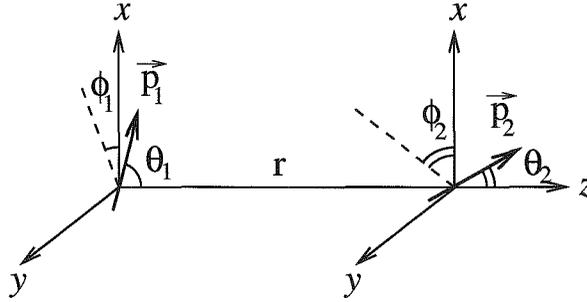


FIG. 1.1 – Orientation des dipôles : θ_i est l'angle entre l'axe Oz et le dipôle \vec{p}_i . ϕ_i est l'angle entre l'axe Ox et la projection du dipôle \vec{p}_i sur le plan xOy .

Si les deux dipôles sont animés d'un mouvement brownien de rotation sans que leur distance r ne change, il faut calculer une valeur moyenne de K^2 . L'énergie potentielle d'interaction moyenne décroît en $1/r^6$ et non plus en $1/r^3$ comme en l'absence de tout mouvement.

Nous n'avons considéré jusqu'à présent que des interactions entre charges qui existent dès le départ dans la molécule, en l'absence de toute action électrique extérieure. Cependant, dès qu'un assemblage d'atomes se trouve placé dans un champ électrique \vec{E} , il y a déplacement des charges (essentiellement les électrons) et polarisation de la molécule, c'est-à-dire apparition d'un dipôle induit. Le moment \vec{p}_{ind} du dipôle induit est relié au champ \vec{E} par :

$$\vec{p}_{\text{ind}} = \alpha \epsilon_0 \vec{E} \quad (1.7)$$

où α est la polarisabilité de la molécule supposée être, en première approximation, une grandeur scalaire, caractéristique de la molécule et proportionnelle au volume moléculaire (α a les dimensions d'un volume).

Interaction dipôle-molécule La disposition géométrique de la molécule et du dipôle est représentée sur la figure 1.2. Un dipôle \vec{p}_0 produit un champ \vec{E}_0 au niveau de la molécule située à une distance r du dipôle. La molécule est supposée isotrope caractérisée par une

²En supposant $\langle E_p \rangle \ll k_B T$, on obtient [47-49] la valeur moyenne de l'énergie potentielle :

$$\langle E_p \rangle = \frac{-2p_1^2 p_2^2}{3k_B T (4\pi\epsilon_0)^2} \cdot \frac{1}{r^6}. \quad (1.6)$$

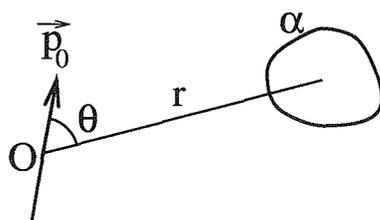


FIG. 1.2 – Dipôle et molécule.

polarisabilité scalaire α . L'énergie de cette molécule s'exprime en fonction de l'angle θ :

$$E_p = -\epsilon_0 \frac{\alpha (3 \cos^2 \theta + 1) p_0^2}{2(4\pi\epsilon_0)} \cdot \frac{1}{r^6}. \quad (1.8)$$

Si la molécule et/ou le dipôle sont animés d'un mouvement brownien, la valeur moyenne de l'énergie potentielle est donnée par :

$$\langle E_p \rangle = -\epsilon_0 \frac{\alpha p_0^2}{(4\pi\epsilon_0)} \cdot \frac{1}{r^6}. \quad (1.9)$$

Dans le cas d'une molécule anisotrope, la dépendance de E_p est toujours en $\frac{1}{r^6}$ et en p_0^2 .

interaction entre deux dipôles induits L'interaction entre deux dipôles induits existe pour toutes les molécules. Elle provient des fluctuations de densité électronique qui, à un instant donné, créent un dipôle instantané dont le champ peut induire un dipôle dans une molécule voisine. L'énergie d'interaction est proportionnelle au carré du champ inducteur. Celui-ci étant en $\frac{1}{r^3}$, l'énergie est donc en $\frac{1}{r^6}$. Le calcul exact de E_p ne peut se faire que par application de la mécanique quantique. On peut cependant remarquer que la fréquence de fluctuations est très élevée. Par conséquent, la polarisabilité n'est plus une grandeur statique mais est reliée au mouvement des électrons sous l'action d'un champ électromagnétique dans le domaine des fréquences optiques.

Aussi ces forces d'interaction sont-elles encore appelées 'forces de dispersion' puisqu'on peut les relier aux interactions rayonnement-matière, que traite la théorie de la dispersion de la lumière dans les milieux matériels. En utilisant le traitement quantique de l'oscillateur harmonique, on peut calculer E_p et l'on obtient :

$$\langle E_p \rangle = \frac{-3h\nu_1\nu_2\alpha_1\alpha_2}{2(\nu_1 + \nu_2)} \cdot \frac{1}{r^6}, \quad (1.10)$$

en supposant que chaque molécule est représentée par un oscillateur harmonique de fréquence propre respective ν_1 et ν_2 et de polarisabilité à fréquence nulle α_1 et α_2 . h est la constante de Planck. L'expression 1.10 est toujours valable pour l'interaction entre deux molécules identiques et dans ce cas :

$$\langle E_p \rangle = \frac{-3h\nu\alpha^2}{4\pi^2} \cdot \frac{1}{r^6}. \quad (1.11)$$

Lorsque la distance r entre les oscillateurs augmente, le champ électromagnétique produit par l'un des dipôles instantanés met un temps $t = \frac{r}{c}$ à atteindre l'autre. c est la vitesse de la lumière. L'interaction du second dipôle induit ne parvient donc au premier qu'au bout du temps $\frac{2r}{c}$. Si le premier dipôle a changé d'orientation pendant ce temps, l'énergie d'interaction est réduite, ce qui accentue le caractère 'à courte distance' de ce type d'interaction.

Énergie potentielle de van der Waals L'énergie potentielle d'interaction entre deux dipôles qui prend une forme d'interaction en $\frac{1}{r^6}$ est regroupée sous le nom 'd'interactions de van der Waals'. Cette forme est valable pour des petites molécules à symétrie sphérique.

Dans tous les cas, on associe, au potentiel attractif, un potentiel répulsif qui correspond aux forces considérables de répulsion entre des atmosphères électroniques quand elles viennent en contact. On adopte le plus souvent le potentiel de Lennard-Jones de la forme :

$$E_p(r) = E_0 \left(\left(\frac{r_0}{r} \right)^{12} - \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \right) \quad (1.12)$$

où le terme en $\frac{1}{r^{12}}$ est un terme répulsif à très courte distance. E_0 et r_0 sont des constantes positives.

La liaison hydrogène

En plus de ces interactions, il existe un autre type d'interaction intermoléculaire pour lequel l'énergie ne peut plus être considérée comme une fonction à symétrie sphérique : il s'agit de la liaison hydrogène. Dans ce cas, l'interaction est directionnelle.

Le terme liaison hydrogène désigne un type particulier d'interaction qui se produit entre un groupe D donneur de protons, c'est-à-dire fortement polaire comme FH, OH, NH, SH... et un atome A accepteur de protons, c'est-à-dire très électronégatif comme F, O, N...

La liaison est de la forme :



La distance d'équilibre entre D et A dépend de la nature des deux atomes.

À première vue, cette attraction du proton fait penser à une simple énergie de type électrostatique qui peut constituer une première description de la liaison hydrogène. Sous cette forme simple, on remplace chaque atome D et H par une charge positive, les électrons de la liaison covalente $D-H$ par deux charges négatives et le doublet libre de A par deux charges négatives. (Voir le schéma fig. 1.3.) Connaissant la géométrie, on peut calculer l'énergie de liaison en appliquant la loi de Coulomb. Les valeurs d'énergie calculées sont voisines des grandeurs expérimentales. De plus, la distance $D \cdots A$ est toujours plus petite que la somme des rayons de van der Waals, ce qui indique l'existence de forces

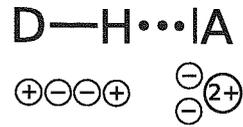


FIG. 1.3 – Modèle électrostatique de la liaison hydrogène.

autres qu'électrostatiques. Dans la molécule d'eau, l'atome accepteur est l'atome d'oxygène qui possède deux paires d'électrons de la dernière couche électronique non engagés dans une liaison covalente.

Le traitement quantique fait apparaître, en plus d'une énergie d'attraction de type coulombien, trois autres formes d'énergie :

1. Comme la distance entre l'atome accepteur et H est plus courte que la somme des rayons de van der Waals il faut tenir compte d'une énergie de répulsion à courte distance.
2. Une énergie attractive de type transfert de charges intervient, mais la liaison hydrogène n'est pas un simple complexe à transfert de charges car, dans ce cas, il faudrait que la quantité de charge transférée soit une fonction croissante de la force du complexe, ce qui n'est pas le cas.
3. Les polarisabilités de A et de D conduisent à une énergie de dispersion (London) due au couplage attractif des dipôles instantanés produits par les fluctuations de charge.

Les termes (1) et (2) sont du même ordre de grandeur que l'énergie électrostatique, mais, comme ils sont de signe contraire, ils peuvent s'annuler, ce qui explique que la théorie électrostatique décrit bien certains cas. Le terme (3) montre que la liaison hydrogène est aussi liée à la polarisabilité des distributions électroniques des atomes impliqués.

À la différence des interactions de van der Waals, il n'existe pas de forme analytique simple de l'énergie potentielle correspondant à la liaison hydrogène.

1.1.2 Structure de la glace

À basse température, un échantillon de molécules d'eau devrait avoir tendance à minimiser son énergie potentielle résultant des différentes contributions décrites au-dessus. Cependant, il n'existe pas un unique état solide cristallisé de l'eau. En effet, un grand nombre d'arrangements moléculaires ont été découverts dans différents domaines de température et de pression. L'eau à l'état solide, stabilisée par la liaison hydrogène, peut se trouver sous de nombreuses phases différentes. La glace présente, ainsi, une grande variété allotropique. Nous ne nous intéressons ici qu'à la glace I, qui correspond à la forme solide de l'eau rencontrée dans la nature. La glace I existe à 0°C sous une pression de 1 atm. Elle est formée de couches d'hexagones en forme chaise (voir fig. 1.4) mais

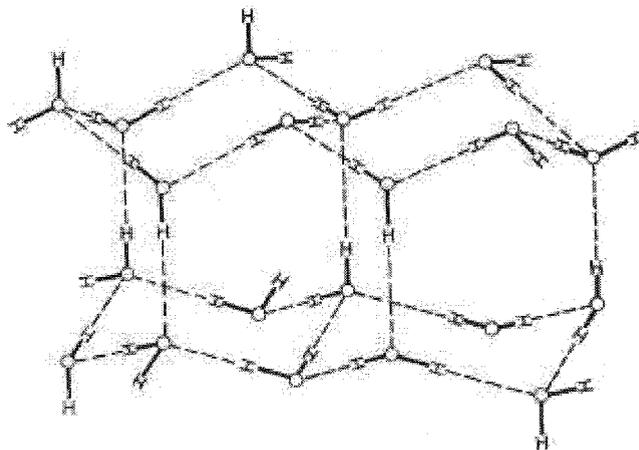


FIG. 1.4 – Structure hexagonale de la glace I. Les liaisons covalentes sont en traits pleins et les liaisons hydrogène en pointillés. Ce schéma est repris de F. H. Stillinger [46].

avec des plissements (puckering) opposés pour deux cycles superposés. Chaque atome d'oxygène est au centre d'un tétraèdre formé par quatre autres atomes d'oxygène situés à 2,76 Å. Les liaisons hydrogène entre OH et O étirent légèrement la distance OH qui est alors de 1,01 Å.

Une propriété remarquable de cette structure est l'existence de 'cavités' à l'intérieur d'hexagones formés par six molécules d'eau. Il en résulte un facteur de remplissage très faible de 0,34 et une densité de la glace de 0,924. Ainsi, la glace présente une densité plus faible que l'eau liquide à la température de fusion, puisque l'eau liquide voit sa densité augmenter avec l'élévation de température entre son point de fusion à 0°C et son maximum de densité à 4°C.

1.1.3 L'eau liquide

L'eau a des propriétés physiques inhabituelles pour un corps de masse molaire si basse. À la différence de molécules de structure électronique voisine comme H₂S ou CH₄, qui sont tous deux des gaz à la température ordinaire, l'eau est liquide entre 0°C et 100°C à la pression atmosphérique.

Les travaux de J. D. Bernal et R. H. Fowler [50] ont montré que l'eau présentait une structure qui la distinguait de composés de taille comparable tel que l'argon.

- En effet, dans l'argon liquide, les plus proches voisins autour d'un atome de référence forment une sphère de coordination centrée sur l'atome de référence. Ces atomes se trouvent en contact les uns des autres et leur disposition est isotrope.
- À l'opposé, dans l'eau, le caractère très directif des liaisons hydrogène impose une position bien précise aux premiers et seconds voisins de la molécule de référence. À basse température, près du point de fusion, l'eau liquide présente localement

une structure tétraédrique encore assez proche de celle de la glace. Avec l'augmentation de la température, les fragments résiduels du réseau de liaisons hydrogène se déforment de plus en plus et un nombre croissant de molécules d'eau libérées peuvent venir en contact les unes des autres. Ainsi, à basse température, la densité de l'eau liquide augmente avec la température et une molécule voit son nombre de coordination augmenter au fur et à mesure que les liaisons hydrogène sont en grande partie rompues par l'agitation thermique.

Au delà de 4⁰C, l'eau retrouve un comportement comparable à des liquides plus classiques, comme l'argon dont la masse volumique s'accroît avec la température sous l'effet de l'agitation thermique.

1.2 Les modèles *fins* de la molécule d'eau

Certaines propriétés thermodynamiques, structurales ou dynamiques de l'eau peuvent être étudiées par des méthodes de simulation numérique. Ce genre d'approches demande d'utiliser un modèle de l'eau auquel est appliqué un algorithme d'échantillonnage tel que la dynamique moléculaire ou de type Monte-Carlo. Les résultats de ces simulations doivent être comparés à des données expérimentales afin d'être validés.

Le développement ou le choix et l'utilisation d'un modèle est toujours un compromis. En effet le modèle choisi doit reproduire avec le plus de soin et de précision possibles les spécificités de l'eau qui influencent le phénomène étudié, mais, en contrepartie, le potentiel utilisé doit permettre des calculs d'énergie d'interaction efficaces et rapides, d'autant plus que les systèmes d'intérêt sont parfois constitués par des centaines d'atomes solvatés et par des milliers de molécules d'eau.

Les modèles peuvent être répartis dans deux grandes familles :

- Les modèles *fins* qui cherchent à reproduire avec un maximum de détails et de réalisme la structure et la topologie de l'eau au niveau moléculaire.
- Les modèles *gros grain* sont développés pour comprendre l'origine physique d'un phénomène. Leur objectif premier est plus la facilité et l'efficacité du traitement analytique ou numérique permettant d'étudier le phénomène d'intérêt qu'une reproduction fidèle dans ses moindres détails du système réel sujet de l'étude.

Dans ce premier paragraphe, nous nous intéressons aux modèles *fins*. Le prochain paragraphe sera consacré aux modèles *gros grain*.

Les modèles *fins* de l'eau peuvent être répartis dans trois catégories : les modèles rigides, les modèles flexibles, et les modèles polarisables ou incluant explicitement des effets à plusieurs corps.

1.2.1 Les modèles rigides

Ces modèles comportent entre trois et cinq sites d'interaction. Les molécules d'eau sont maintenues dans une géométrie donnée et les interactions entre molécules sont calculées en utilisant des potentiels de paire de type Lennard-Jones et Coulomb.

Les modèles *TIP3P* [51] et *SPC* [52], tous les deux dérivés du modèle *TIPS* [53], possèdent trois sites pour les interactions électrostatiques. Une charge positive q est située sur chacun des atomes d'hydrogène et une charge négative $-2q$ sur l'atome d'oxygène. Les interactions de van der Waals entre deux molécules sont calculées en utilisant un potentiel de Lennard-Jones centré sur l'atome d'oxygène. Aucune interaction de van der Waals impliquant explicitement les atomes d'hydrogène n'est calculée. La géométrie des molécules d'eau, la charge q et les paramètres du potentiel de Lennard-Jones diffèrent quelque peu entre les modèles *SPC* et *TIP3P*. La figure 1.5 représente la géométrie des modèles à trois centres.

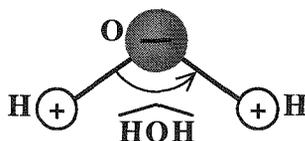


FIG. 1.5 – Géométrie des modèles d'eau rigides à trois centres : *TIPS*, *SPC* et *TIP3P*.

	3 sites		4 sites		5 sites		
	<i>SPC</i> [51]	<i>TIP3P</i> [54]	<i>TIPS2</i> [51]	<i>TIP4P</i> [54]	<i>TIP5P</i> [54]	<i>BNS</i> [55]	<i>ST2</i> [55]
$r_{OH}(\text{Å})$	1,0	0,9572	0,9572	0,9572	0,9572	1,0	0,8
$r_{OL}(\text{Å})$	"	"	"	0,15	"	1,0	0,8
$r_{OM}(\text{Å})$	"	"	"	"	0,7	1,0	0,8
$\widehat{HOH}(\text{deg.})$	109,47	104,52	104,52	104,52	104,52	109,47	109,47
$\widehat{MOM}(\text{deg.})$	"	"	"	"	109,47	109,47	109,47
$q_H(e)$	0,41	0,417	0,535	0,52	0,241	0,19562	0,2357
$q_O(e)$	-0,82	-0,834	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
$q_L(e)$	"	"	-1,07	-1,04	"	"	"
$q_M(e)$	"	"	"	"	-0,241	-0,19562	-0,2357
$\sigma_O(\text{Å})$	3,1656	3,1506	3,2407	3,1537	3,12	2,82	3,1
$\epsilon_O(\text{kcal.mol}^{-1})$	0,1554	0,1521	0,1295	0,155	0,16	0,076472	0,7575

TAB. 1.1 – Géométries et paramètres des modèles rigides.

Les caractéristiques de ces deux modèles, ainsi que celles des autres modèles rigides sont regroupées dans le tableau 1.1.

Dans les modèles à quatre sites, tels que les modèles *TIP4P* [51] et *TIPS2* [56] ou le modèle de Bernal et Fowler [50], noté *BF* et qui n'est plus très fréquemment utilisé aujourd'hui, la charge négative de la molécule d'eau n'est plus localisée sur l'atome d'oxygène. Elle est déplacée le long de la bissectrice de l'angle \widehat{HOH} dans la direction des

atomes d'hydrogène. La géométrie des modèles d'eau rigides à quatre centres est représentée sur la figure 1.6.

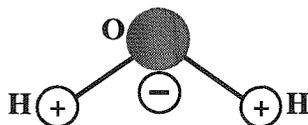


FIG. 1.6 – Géométrie des modèles d'eau rigides à quatre centres : *BF* et *TIP4P*.

Les potentiels *ST2* [55,57] et *TIP5P* [54] sont parmi les modèles d'eau à cinq sites les plus utilisés. Le modèle *ST2* est une évolution d'un autre modèle à cinq sites, le potentiel *BNS* [58]. Sur ces modèles de l'eau, deux charges partielles positives sont situées sur les atomes d'hydrogène et deux charges partielles négatives sont situées de part et d'autre de l'atome d'oxygène à des positions comparables à l'emplacement des doublets libres de la molécule d'eau. Dans le cas des modèles *BNS* et *ST2*, l'intensité des interactions coulombiques est modulée à courte distance. Les interactions de van der Waals sont calculées par un potentiel de Lennard-Jones centré sur l'atome d'oxygène. La géométrie des modèles d'eau rigides à cinq centres est représentée sur la figure 1.7.

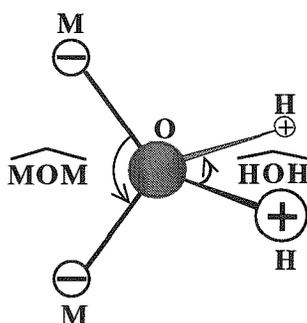


FIG. 1.7 – Géométrie tétraédrique des modèles d'eau rigides à cinq centres : *BNS*, *ST2* et *TIP5P*.

Dans le modèle *BNS* de 1972, la disposition tétraédrique des charges permet la formation de liaisons hydrogène à l'origine d'une structure tétraédrique comparable à celle de certains polymorphes de la glace et des clathrates entourant un soluté hydrophobe en milieu aqueux. Les premières simulations de l'eau liquide en dynamique moléculaire [59] ont montré que ce modèle avait tendance à présenter des liaisons hydrogène non seulement trop courtes par rapport à l'expérience, mais aussi trop directionnelles. Stillinger et Rahman ont apporté des améliorations à ce modèle pour mieux décrire la structure de l'état liquide de l'eau, ce qui a conduit au modèle *ST2*.

Jorgensen a cherché à développer un ensemble de fonctions énergie potentielle ajustées sur des dimères mais donnant des résultats satisfaisants lorsqu'elles sont appliquées

à des fluides. La forme de ces potentiels est telle qu'un ensemble de paramètres déterminés pour un groupe d'atomes peut facilement être appliqué, 'transféré', à un autre système, d'où leur nom de *Transferable Intermolecular Potential functions* ou *TIP*. L'application de ce type de potentiels pour décrire l'eau a abouti au modèle à trois sites *TIPS* de 1981. En 1982, Jorgensen introduit un premier modèle à quatre sites, le potentiel *TIPS2*, afin d'obtenir une meilleure reproduction des fonctions de distributions radiales. Les paramètres du modèle *TIPS* original avaient été déterminés pour reproduire la structure et l'énergie d'agrégats de molécules d'eau en milieu gazeux et de l'eau liquide.

En 1981, Berendsen est parti de la géométrie du modèle à trois centres *TIPS* et l'a reparamétrée pour obtenir une meilleure reproduction de l'énergie potentielle et des fonctions de distribution radiale atome d'oxygène-atome d'oxygène de l'eau liquide.

L'avantage principal des modèles à trois sites, comme *SPC* ou *TIPS*, sur un modèle à cinq sites, tel que *ST2*, réside dans le nombre inférieur de distances à calculer et donc dans un gain de temps de calcul non négligeable résultant de l'utilisation de ces modèles.

En 1983, Jorgensen a, une nouvelle fois, reparamétré le modèle à trois sites pour améliorer la reproduction de la densité et de l'énergie de l'eau liquide. Cette reparamétrisation a conduit au modèle *TIP3P*. Toutefois, cette amélioration a été couplée à une dégradation de la description des fonctions de distribution radiale atome d'oxygène-atome d'oxygène au delà du premier pic. Pour limiter ce problème, il s'est tourné vers un nouveau modèle à quatre centres, le modèle *TIP4P*.

En 2000, Mahoney et Jorgensen sont revenus à un modèle à cinq centres avec le modèle *TIP5P*. Ils ont développé ce modèle pour reproduire au mieux l'évolution en fonction de la température de la masse volumique de l'eau, ce que ne faisait pas les modèles rigides couramment utilisés.

1.2.2 Les modèles flexibles

L'utilisation d'un modèle rigide pour décrire les molécules est une approximation qui limite les possibilités de détermination par simulations de type Monte-Carlo ou dynamique moléculaire de certaines propriétés expérimentales de l'eau. Ainsi, les spectres de vibration de l'eau ne peuvent être calculés et comparés aux résultats expérimentaux qu'en utilisant un modèle possédant des degrés de flexibilité interne.

De nombreux modèles flexibles, à l'exemple de celui de Ferguson [60], ont été développés à partir du modèle rigide *SPC*, en lui ajoutant des termes décrivant la flexion de l'angle de la molécule d'eau et l'élongation de ses liaisons, comme représenté sur la figure 1.8. Dans ce modèle, les charges partielles et les paramètres de van der Waals sont légèrement différents du modèle d'origine. La flexibilité est obtenue en ajoutant un terme harmonique pour l'angle de flexion et des termes harmoniques et cubiques pour l'élongation des liaisons. Les valeurs calculées de grandeurs aussi différentes que la constante diélectrique ou le coefficient d'auto-diffusion avec ce modèle sont en bon

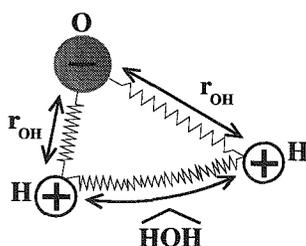


FIG. 1.8 – Schéma du modèle d'eau *SPC flexible*. Ce potentiel permet l'élongation des liaisons r_{OH} et la flexion de l'angle \widehat{HOH} .

accord avec les résultats expérimentaux.

1.2.3 Les modèles polarisables

Les modèles simples, c'est-à-dire les modèles ne prenant pas en compte les effets à plusieurs corps de manière explicite, permettent d'obtenir des résultats en très bon accord avec l'expérience pour une grande variété de propriétés thermodynamiques et structurales de l'eau pure. Toutefois, ils présentent plusieurs limitations pour étudier certains types de systèmes inhomogènes comme ceux présentant d'importants gradients de champs électriques engendrés par la présence d'ions ou se trouvant à l'interface soluté-solvant.

Dans ces situations, des modèles incluant explicitement des effets de polarisation et des termes à trois corps apparaissent mieux appropriés. L'introduction de termes explicites de polarisation doit également augmenter les capacités du modèle à reproduire le comportement de l'eau dans les phases solides ou gazeuses, ou à l'interface entre différentes phases. La valeur expérimentale du moment dipolaire d'une molécule d'eau isolée pour un tel modèle doit être plus proche de la valeur expérimentale dans la phase gazeuse, 1,85 D, que dans l'eau liquide, 2,4 D.

Une possibilité pour tenir compte de la polarisabilité des molécules est d'ajouter un terme correctif à la fonction énergie potentielle. Une alternative est de placer sur chaque atome une charge polarisable par le champ électrique dans lequel la molécule se trouve plongée.

Un des premiers modèles polarisables a été développé par Barnes, Finney, Nicholas et Quinn [61]. Leur modèle polarisable représente la distribution de charges par un développement multipolaire comprenant un dipôle et des moments quadripolaires déterminés par calcul sur une molécule isolée. Les effets de polarisation sont calculés en utilisant une polarisabilité moléculaire isotrope dans les champs électriques créés par les multipôles des molécules voisines. Ce modèle inclut également un potentiel de Lennard-Jones de symétrie sphérique.

Plus récemment, Berendsen [62] a reparamétré le modèle *SPC* en ajoutant à l'énergie

potentielle un terme correctif tenant compte des effets de polarisation par l'intermédiaire de dipôles. Ce modèle, nommé *SPC/E* pour *extended point charge model*, permet d'obtenir des valeurs d'énergie potentielle et de masse volumique bien plus proches des données expérimentales par comparaison avec le modèle *SPC* d'origine. Il améliore également la valeur du coefficient de diffusion et l'allure de la fonction de distribution radiale de l'eau liquide notamment au niveau du deuxième pic.

Toujours en partant du modèle à trois sites *SPC*, Zhu *et al.* [63] ont développé un modèle à la fois flexible et polarisable : le modèle *SPC/FP*. Ce potentiel permet l'élongation des liaisons *OH* et la flexion de l'angle \widehat{HOH} par des termes harmoniques. En plus des charges constantes, des charges fluctuantes sont ajoutées sur l'atome d'oxygène et les deux atomes d'hydrogène. Ces charges sont polarisées par le champ électrique environnant. Ce modèle n'améliore que moyennement la reproduction de la structure de l'eau (allure des fonctions de distribution radiale) par rapport au modèle *SPC* d'origine. En revanche, il permet d'obtenir une bonne valeur moyenne du dipôle de la molécule d'eau dans l'état liquide ainsi que de bonnes propriétés diélectriques.

1.2.4 Les modèles *ab initio*

Les modèles dits *ab initio* sont développés à partir des résultats de calculs de chimie quantique effectués sur des agrégats de molécules d'eau. Parmi les modèles appartenant à cette catégorie on peut citer le modèle *NCC* de Niesar, Corongiu et Clementi [64] qui est une évolution du modèle *MCY* [65]. Ce modèle est la combinaison d'un potentiel de paire entre molécules d'eau et d'un terme de polarisation. Les auteurs ont également essayé d'introduire explicitement des termes décrivant les interactions à trois et quatre corps, toutefois la prise en compte de ces interactions requiert un nombre de calculs trop important. Clementi s'est également impliqué dans le développement des modèles : *CH* [66] et *CC* [67].

En conclusion, actuellement, des modèles toujours plus précis et détaillés reproduisent de plus en plus finement les propriétés structurales de l'eau et autorisent le calcul de grandeurs thermodynamiques avec un très bon accord quantitatif avec l'expérience. L'utilisation de tels modèles en modélisation moléculaire ne peut que conduire à une amélioration de la précision et de la fiabilité des résultats obtenus. Les potentiels associés aux modèles fins ont, généralement, une forme analytique assez complexe. De plus, un modèle fin possède un espace configurationnel doté d'un nombre gigantesque de degrés de liberté. En conséquence, l'exploration des différentes configurations de son hypersurface d'énergie potentielle ne peut pas être effectuée de manière exhaustive.

1.3 Les modèles *gros grain* de l'eau

Les modèles *fins* cherchent à reproduire avec le maximum de réalisme et de détails l'ensemble des différentes classes d'interactions de l'eau, quand bien même, celles-ci n'ont qu'un effet perturbatif. Cela permet d'obtenir des modèles de plus en plus prédictifs.

Cependant, avec de tels modèles, il peut être difficile d'isoler, au niveau microscopique, parmi le grand nombre d'interactions décrites, les mécanismes physiques ayant une influence prépondérante sur l'évolution d'un phénomène thermodynamique. En revanche, les modèles minimalistes reproduisent les interactions essentielles et permettent facilement de comprendre et d'illustrer un concept.

Les modèles minimalistes sont développés pour permettre des calculs rapides et une exploration efficace de l'espace configurationnel du système. La qualité de l'échantillonnage peut permettre de calculer rapidement des grandeurs statistiques moyennes. Cependant, ces modèles ne donnent pas de résultats quantitatifs, mais ils sont toutefois validés en vérifiant l'adéquation de résultats avec des données expérimentales. Ils permettent souvent de comprendre des mécanismes physico-chimiques jouant un rôle fondamental dans un mécanisme donné.

Nous décrivons ci-dessous quelques modèles *gros grain* de l'eau qui ont permis d'expliquer certains phénomènes thermodynamiques.

1.3.1 Modèle de Truskett

Thomas M. Truskett [68] a développé un modèle de liquide *gros grain* qui reproduit les propriétés structurales caractéristiques d'un fluide où peuvent se former des liaisons hydrogène.

Les molécules d'eau sont modélisées par des sphères. L'énergie potentielle est décomposée en trois termes, qui représentent les interactions de type sphère dure, de dispersion et de liaison hydrogène. Ce modèle reproduit les effets d'interactions très dépendantes de l'orientation des molécules et qui favorisent l'apparition de structures locales peu denses au sein de ce fluide. la liaison hydrogène entre deux molécules est décrite à partir de critères géométriques :

- La distance r séparant les deux molécules de la paire doit être comprise entre r_i et r_0 , où r_0 définit la longueur maximale d'une liaison hydrogène.
- Une des deux molécules participant à la liaison hydrogène doit être le centre d'une cavité de rayon r_i vide de toute autre molécule. (fig. 1.9)
- Les deux molécules de la paire doivent être correctement orientées. Chacune des deux molécules doit former un angle inférieur à ϕ^* avec le segment reliant chacun des centres des molécules. (fig. 1.10) On attribue une énergie de $-\epsilon_{\max} < 0$ pour chaque liaison hydrogène formée.

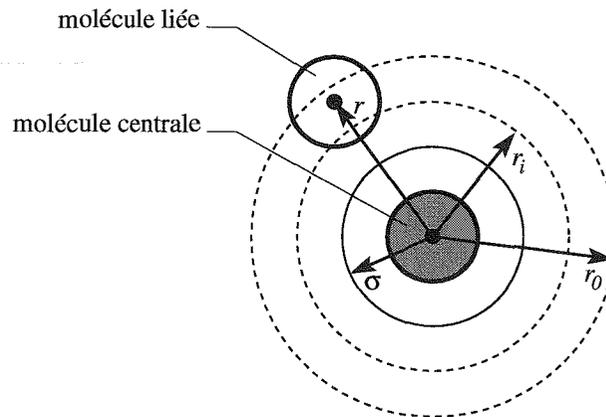


FIG. 1.9 – Deux molécules liées par liaison hydrogène dans le modèle de Truskett. La *molécule liée* se trouve à une distance r comprise entre r_i et r_0 de la molécule dite *molécule centrale* grisée. Aucune molécule ne doit se trouver à une distance inférieure à r_i de la *molécule centrale*. La distance σ représente le diamètre des molécules considérées comme des sphères dures.

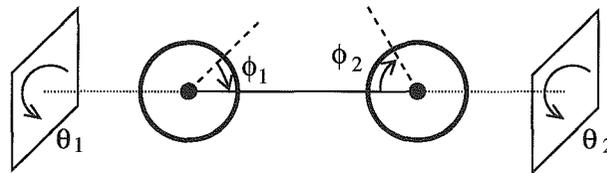


FIG. 1.10 – Dans le modèle de Truskett chaque molécule possède une direction privilégiée selon laquelle elle peut former une liaison hydrogène, indiquée ici en tirets. Pour que les deux molécules soient liées, il faut : $\phi_1, \phi_2 \leq \phi^*$. La valeur des angles θ_1 et θ_2 n'influe pas sur la liaison hydrogène.

- Une énergie $\epsilon_{\text{pen}} > 0$ est attribuée pour chaque molécule ne formant pas de liaison hydrogène et dont le centre se trouve à une distance comprise entre r_i et r_0 du centre de la molécule centrale. Ce critère provient du fait que la liaison hydrogène est une interaction à plusieurs corps. La présence d'autres molécules à proximité d'une liaison peut modifier la structure électronique des deux molécules liées.

Ces différents critères simplifient énormément les détails microscopiques de la liaison hydrogène responsable de la structure locale tétraédrique observée dans l'eau liquide. Cependant, en utilisant ce modèle, l'influence d'une liaison dépendant de l'orientation des molécules sur la thermodynamique d'un fluide peut être étudiée de façon analytique.

L'écriture de la fonction de partition canonique du modèle permet de faire le lien entre les interactions microscopiques et les propriétés thermodynamiques du fluide. Une expression analytique approchée de cette fonction de partition est déterminée en faisant intervenir des approximations à plusieurs étapes du calcul : estimation des interactions de dispersion, estimation du volume exclu dans un système de sphères dures et pro-

babilité d'existence de conformations des molécules permettant la formation de liaisons hydrogène. La valeur de la pression du système est calculée par différenciation du logarithme de la fonction de partition. L'équation d'état obtenue reproduit les caractéristiques thermodynamiques de l'eau liquide. Le diagramme de phase du système est tracé en faisant varier alternativement un des trois paramètres décrivant la géométrie de la liaison hydrogène, c'est-à-dire : r_i , r_0 ou ϕ^* . Comme l'eau, le modèle présente une région où le coefficient de dilatation isobare est négatif en fonction de la température. Dans cette zone de température, limitée par une température de minimum de densité et une température de maximum de densité, le volume spécifique du liquide décroît lorsque la température augmente. De plus, à basse température, ce modèle permet de décrire deux phases liquides différentes. Une légère modification de la valeur des paramètres décrivant la géométrie de la liaison hydrogène a une influence sur l'existence ou la disparition de deux points critiques dans la zone de coexistence de ces deux liquides.

Thomas M. Truskett [69] a également utilisé ce modèle reproduisant la topologie microscopique d'un fluide formant des liaisons hydrogène pour étudier le comportement thermodynamique d'un fluide confiné entre deux surfaces hydrophobes planes et le comparer à celui de l'eau. Il s'est intéressé aux différentes phases sous lesquelles pouvaient se trouver un tel fluide. Cette étude a été menée en utilisant une méthode perturbative. Deux niveaux d'approximation ont été considérés pour le fluide de référence :

- Dans le premier, ce fluide constitué de sphères dures est considéré homogène. Dans ce cadre, le premier effet des parois hydrophobes est de réduire le nombre des interactions entre les molécules du fluide favorables sur le plan énergétique. Cette réduction des interactions interne au fluide accroît les interactions hydrophobes entre les surfaces de confinement suite à l'évaporation du film de fluide.
- Dans le second, il est tenu compte explicitement de la structure inhomogène du fluide de référence toujours composé de sphères dures. Le profil de densité est déterminé en utilisant la théorie de la densité fonction de l'énergie libre [70,71]. Suite à ces variations de densité, il est possible de distinguer différentes couches de fluide à l'intérieur du pore en fonction du nombre de liaisons hydrogène formées. L'énergie des liaisons hydrogène est fonction de la densité du fluide.

H. Ashbaugh [72] a étendu ce modèle à la description de solutions aqueuses d'espèces non polaires. Le soluté introduit en solution est un fluide de van der Waals. Le soluté a des interactions de type sphère dure et dispersion avec les molécules d'eau. De plus, si les espèces non polaires du soluté ne peuvent pas former de liaison hydrogène, elles ont la possibilité de stabiliser ou de déstabiliser les liaisons hydrogène formées entre molécules

d'eau en modifiant l'énergie de ces liaisons. Les interactions entre solvant et soluté sont régies par les critères suivants :

- Les molécules d'eau ont un rayon $\sigma_{ws} = \frac{\sigma_{ww} + \sigma_{ss}}{2}$ à l'intérieur duquel les molécules de soluté non polaires ne peuvent pénétrer.
- Pour pouvoir former une liaison hydrogène une molécule ne doit pas être entourée de molécule de soluté à une distance inférieure à r_{s_i} .
- Les solutés dont le centre se trouve dans la couche d'hydratation, c'est-à-dire à une distance r comprise entre r_{s_i} et r_{s_0} du centre de la molécule d'eau, ont une influence sur l'énergie d'une liaison hydrogène.

Les propriétés thermodynamiques de la solution sont déterminées à partir de sa fonction de partition. L'équation d'état de la solution est obtenue par la dérivation de l'énergie libre par rapport au volume. À partir de l'énergie libre de la solution, on accède également au potentiel chimique du soluté.

Ce modèle permet ainsi de retrouver plusieurs des caractéristiques thermodynamique de l'effet hydrophobe : un potentiel chimique possédant une valeur positive élevée, le transfert en solution est défavorisé par l'entropie à température ambiante, la solubilité présente un minimum en fonction de la température, une forte capacité calorifique de transfert.

1.3.2 Potentiel à cœur mou

Les potentiels à cœur mou ont été introduits au début des années 70 pour décrire des fluides présentant plusieurs transitions de phases par P. C. Hemmer [73].

A. Scala a utilisé ce type de potentiel pour décrire un fluide bidimensionnel qui reproduit les spécificités thermodynamiques et dynamiques de l'eau. Il définit [74] un potentiel à cœur mou comme étant un potentiel à symétrie sphérique possédant une région de courbure négative dans son cœur répulsif. Le potentiel qu'il utilise est la somme d'une fonction gaussienne et d'un potentiel de Lennard-Jones et a la forme suivante :

$$u(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] - \lambda\epsilon \exp \left[-w^2 \left(\frac{r}{\sigma} - \frac{r_0}{\sigma} \right)^2 \right].$$

La valeur prise par ce potentiel en fonction de la distance séparant deux particules est représentée sur la figure 1.11. Cette figure montre l'influence du paramètre énergétique ϵ et des paramètres de distance σ , r_0 et w sur la variation du potentiel.

En effectuant des simulations de type dynamique moléculaire, il montre que cette classe de potentiels permet de retrouver les spécificités thermodynamiques et dynamiques de l'eau pure observées expérimentalement :

- L'augmentation du volume spécifique avec la diminution de la température.
- L'augmentation du coefficient de compressibilité isotherme avec la diminution de la température.
- L'augmentation du coefficient de diffusion avec la pression.

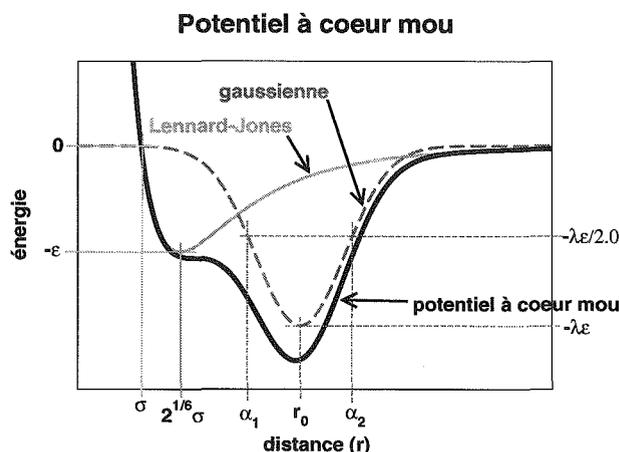


FIG. 1.11 – Valeur du potentiel à cœur mou (en trait continu épais) en fonction de la distance séparant les particules. Ce potentiel est la somme d'un potentiel de Lennard-Jones (en trait continu fin) et d'une fonction gaussienne (en pointillés). Sur cette figure $\alpha_1 = r_0 - \frac{\sigma}{w\sqrt{\ln 2}}$ et $\alpha_2 = r_0 + \frac{\sigma}{w\sqrt{\ln 2}}$.

Il a également obtenu un diagramme de phases sur lequel deux phases solides apparaissent.

Ce potentiel permet la description de plusieurs phases caractérisées par des densités différentes. Toutefois, contrairement au modèle Mercedes-Benz que nous verrons plus loin, il ne décrit absolument pas la liaison hydrogène et ses propriétés directionnelles.

1.3.3 Modèle de 'l'eau carrée'

Ce modèle a été développé par N. Guisoni [75] en ajoutant à un modèle de gaz sur réseau des interactions directionnelles afin d'étudier la solvatation d'espèces apolaires.

'L'eau carrée'³ désigne un réseau en deux dimensions dont les nœuds sont occupés par les atomes d'oxygène et dont les axes sont occupés par les atomes d'hydrogène des molécules d'eau.

Il existe six états différents pour chaque molécule d'eau correspondant aux différentes distributions des deux atomes d'hydrogène sur quatre axes du réseau (fig. 1.12).

Ce modèle fait la distinction entre molécules donneuses et acceptrices de liaison hydrogène. Une liaison hydrogène est formée, lorsqu'un atome d'hydrogène d'une molécule d'eau (la molécule donneuse) pointe en direction d'un atome d'oxygène d'une autre molécule d'eau (la molécule acceptrice). Il n'y a pas de liaison hydrogène si les molécules considérées sont toutes les deux donneuses ou acceptrices. Ces trois situations sont représentées sur la figure 1.13. En présence d'une liaison hydrogène, une énergie de $-\epsilon$ est attribuée à la paire de particules ; dans le cas contraire, la valeur de l'énergie est de 0.

³Girardi [76] a également utilisé ce modèle en modifiant quelque peu la géométrie du réseau.

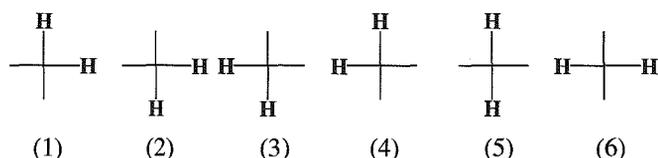


FIG. 1.12 – Les six états possibles de 'l'eau carrée'. Les atomes d'oxygène se trouvent aux sommets du réseau et les atomes d'hydrogène sont répartis sur les axes.

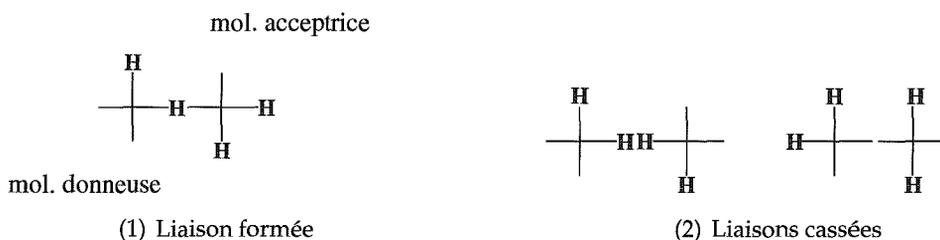


FIG. 1.13 – Une liaison hydrogène est formée entre deux particules, si un seul atome d'hydrogène se trouve sur l'axe entre les deux oxygène. Sur la figure, la paire de molécules d'eau (1) contribue pour $-\epsilon$ à l'énergie totale du système, les paires (2) pour 0.

Les liaisons hydrogène sont les seules interactions qui apparaissent dans ce modèle. Les interactions de van der Waals sont négligées car d'amplitude bien plus faible.

N. Guisoni étudie l'effet hydrophobe en introduisant des 'solutés' apolaires dans 'l'eau carrée'. Un soluté apolaire est représenté par une molécule inerte, c'est-à-dire qui n'a pas la possibilité de former des liaisons hydrogène, localisée sur un nœud du réseau. Cela signifie que l'énergie résultant des interactions entre les solutés apolaires et les molécules d'eau ou entre les solutés est nulle.

Des simulations numériques permettent d'étudier les propriétés de 'l'eau carrée' comme solvant d'espèces apolaires et de les comparer à celles d'un solvant ne formant pas de liaisons hydrogène. Le principal résultat concerne la séparation de phases entre solvant et solutés apolaires, révélée par un pic dans la capacité calorifique de la solution en fonction de la température. Celui-ci apparaît à plus haute température dans le cas du solvant aqueux que dans le cas du solvant ne formant pas de liaison hydrogène [77].

Les liaisons hydrogène formées parmi les molécules d'eau appartenant à la couche de solvation sont rompues à une fréquence moindre que celles existant au sein du liquide lorsque la température augmente. Cette observation est une marque de la structuration du solvant aqueux par un soluté apolaire caractéristique de l'effet hydrophobe.

1.3.4 Modèle géométrique de Guisoni

N. Guisoni [78] s'est également intéressé au polymorphisme et au diagramme de phases d'un modèle de l'eau créé en superposant un réseau de liaisons hydrogène au modèle géométrique de liquide de Bernal [79, 80].

Le modèle de Bernal est un modèle en deux dimensions qui consiste en un ensemble de triangles et de carrés dont les côtés sont adjacents. Ces polygones possèdent des côtés de même longueur et sont distribués aléatoirement. Les particules se trouvent aux sommets du réseau ainsi formé et peuvent avoir 4, 5 ou 6 plus proches voisins suivant la géométrie de leur environnement, comme le montre la figure 1.14. En raison des contraintes

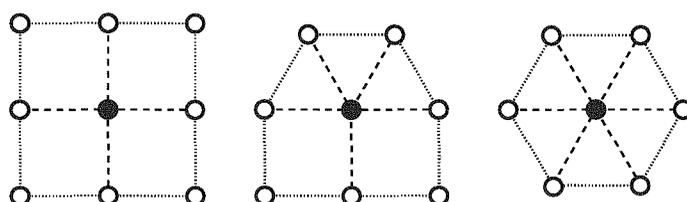


FIG. 1.14 – La particule marquée par un point noir possède 4, 5 ou 6 plus proches voisins en fonction de la géométrie de son environnement.

géométriques, une molécule située au sommet d'un carré ne peut pas être voisine d'une molécule se trouvant au sommet d'un hexagone.

À la distribution des triangles et des carrés est superposée une distribution de liaisons hydrogène. Le nombre maximum de liaisons par molécule est de 4 (fig. 1.15). Ce choix

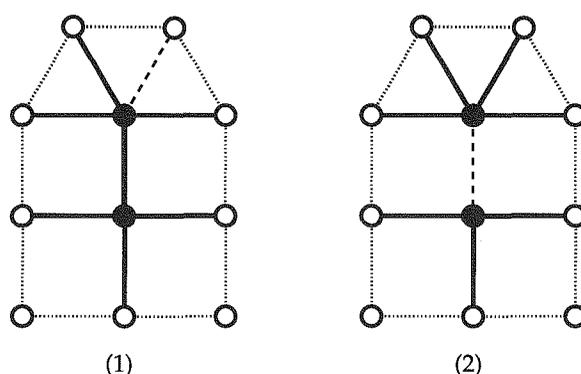


FIG. 1.15 – Chaque molécule peut former une liaison hydrogène avec, au plus, 4 de ses plus proches voisins. Ces liaisons sont repérées sur les schémas par des traits gras. Sur le schéma (1), une liaison est formée entre une molécule de coordination 5 et une molécule de coordination 4; chacune formant 4 liaisons. Sur le schéma (2), la molécule de coordination 4 est frustrée. Elle ne peut plus former que 3 liaisons car la molécule voisine de coordination 5 forme déjà 4 liaisons avec d'autres molécules.

est déterminé par le fait que la coordination 4 correspond au réseau le moins compact (fig. 1.14) et non par les propriétés de l'eau. Aucune distinction n'est faite entre donneur et accepteur de liaisons hydrogène.

L'énergie potentielle du système est fonction de la distribution des liaisons hydrogène entre molécules. Il n'est pas tenu compte des interactions de van der Waals car leur inten-

sité est bien plus faible que celles des interactions de type liaisons hydrogène. L'énergie moyenne est écrite en utilisant une approche de champ moyen. L'énergie moyenne d'une molécule est exprimée en fonction de la probabilité de son nombre de coordination et de celui des molécules plus proches voisines. Ensuite, l'enthalpie libre et l'entropie sont déterminées à partir de la fonction de partition.

Guisoni a étudié le diagramme pression-température de ce modèle. Il présente trois phases solides de densités différentes. La ligne de coexistence entre phase de haute densité et phase de faible densité se termine par un point triple. Ce modèle permet de décrire certaines caractéristiques de l'eau à très basse température. Il permet aussi d'illustrer des transitions *liquide-liquide* d'autres composés.

1.3.5 Modèle de trimères sur un réseau triangulaire

Dans ce modèle introduit par M. Girardi [81], chacun des atomes d'une molécule d'eau occupe un site d'un réseau triangulaire bidimensionnel.

Les molécules d'eau sont représentées par des trimères rigides formant un angle de 120° , dont le sommet matérialise l'atome d'oxygène et les extrémités, les deux atomes d'hydrogène. Le dipôle électrique \vec{p} d'une molécule d'eau (fig. 1.16) est défini comme le

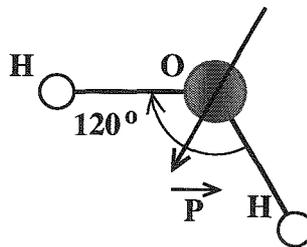


FIG. 1.16 – Une molécule d'eau et son dipôle électrique \vec{p} .

vecteur centré sur l'atome d'oxygène et pointant selon la bissectrice de l'angle de 120° en direction des atomes d'hydrogène. Ces molécules sont disposées sur un réseau triangulaire de coordination 6, comme celui de la figure 1.17.

Les molécules interagissent par l'intermédiaire d'un potentiel à trois termes : un potentiel répulsif qui empêche les molécules de se croiser ou de se chevaucher sur le réseau, un potentiel attractif entre les atomes plus proches voisins appartenant chacun à une molécule différente et un potentiel de formation de liaisons hydrogène entre les molécules.

Une liaison hydrogène est formée entre deux molécules :

- si, premièrement, les dipôles électriques des deux molécules sont alignés
- et, deuxièmement, si l'un des atomes d'hydrogène d'une molécule est le plus proche voisin de l'atome d'oxygène de la seconde molécule et se trouve sur la ligne joignant les deux atomes d'oxygène (fig. 1.18).

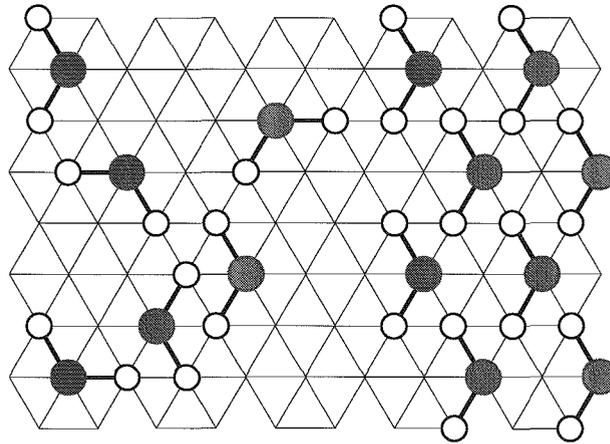


FIG. 1.17 – Un ensemble de 14 molécules sur un réseau triangulaire. Chaque atome occupe un nœud du réseau. À la droite de la figure, on peut voir un groupe de 8 molécules associées par liaison hydrogène. (Les conditions de formation des liaisons hydrogène sont définies plus loin.)

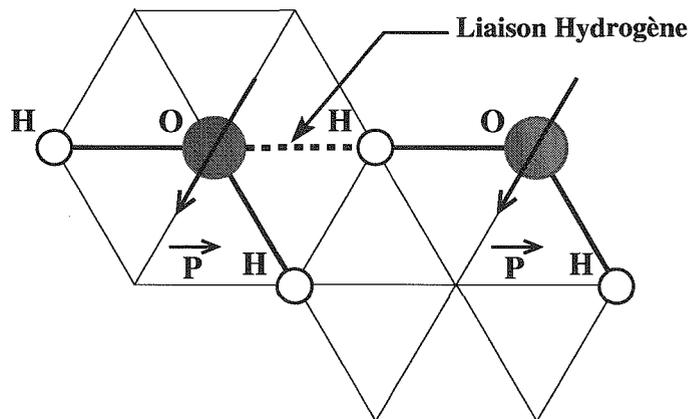


FIG. 1.18 – Deux molécules associées par liaison hydrogène. Ce schéma montre l'orientation des dipôles électriques des molécules d'eau le long de la bissectrice de l'angle \widehat{HOH}

Chaque liaison hydrogène formée contribue avec une valeur de -10ϵ à l'énergie totale du système, où $-\epsilon < 0$ est l'énergie de van der Waals entre deux molécules.

L'intérêt de ce modèle est de reproduire certaines propriétés des liquides où peuvent se former des liaisons hydrogène, tout en étant suffisamment simple pour permettre son étude de façon systématique par des simulations de type Monte-Carlo.

Les propriétés thermodynamiques de ce système (polarisation, nombre moyen de liaisons hydrogène, capacité calorifique sont déterminées dans les ensembles canonique et grand canonique en utilisant soit l'algorithme de Metropolis [82] soit l'algorithme de Wang et Landau [83, 84].

1.3.6 Historique et bibliographie du modèle Mercedes Benz

Nous allons maintenant décrire le modèle Mercedes-Benz que nous avons utilisé dans ce travail de thèse.

Dès les années soixante et soixante-dix, Ben-Naim a travaillé à l'étude de l'eau pure dans ses différentes phases et des solutions aqueuses [85–90]. Il s'est aussi intéressé à l'effet hydrophobe. Dans ce but, il a cherché à développer des formalismes et des modèles qui permettent, par le biais de la mécanique statistique, de décrire la structure de l'eau et d'expliquer les propriétés thermodynamiques particulières de l'eau. Par la suite, il a étendu ces modèles afin de modéliser les mécanismes responsables de l'effet hydrophobe.

Ben-Naim souhaitait retrouver de manière théorique la fonction de distribution radiale de l'eau en partant de l'hypothèse selon laquelle un modèle qui tiendrait, au minimum, compte des deux propriétés structurales :

- positions des molécules parfaitement localisées,
- coordination tétraédrique,

permettrait de reproduire la fonction de distribution radiale de l'eau. Dans ce but, il a cherché à mettre en place un potentiel de paires⁴ tenant compte des effets des liaisons hydrogène, décrivant les interactions de l'eau et permettant ainsi de retrouver la structure tétraédrique de l'eau [92]. Il a utilisé ce modèle pour retrouver la fonction de distribution radiale de l'eau en utilisant l'équation intégrale formalisée par Percus et Yevick [93]⁵.

Les résultats de cette première étude utilisant un modèle en trois dimensions [92] n'ont été que partiellement satisfaisants. Elle a effectivement permis de retrouver de manière théorique la fonction de distribution radiale de l'eau liquide. Cependant, la pertinence des approximations mises en œuvre pour son calcul n'a pas pu être vérifiée par le calcul de propriétés thermodynamiques de l'eau à partir de la fonction de distribution de paires. Ce problème ne semble pas avoir pour origine l'équation de Percus et Yevick ou sa version approchée employée par Ben-Naim, mais la difficulté à résoudre numériquement une telle équation et à obtenir une bonne convergence des valeurs des résultats lorsqu'elle est appliquée à un système en trois dimensions incluant des interactions coulombiennes.

C'est pour cette raison que Ben-Naim s'est tourné vers un modèle en deux dimensions n'incluant pas de manière explicite des interactions de nature électrostatique [39].

Il a formulé un potentiel d'interaction entre des particules bidimensionnelles pouvant reproduire les propriétés de faible densité locale des molécules en phase condensée et

⁴Le potentiel utilisé par Ben Naim est constitué d'un potentiel de Lennard Jones (12, 6) et une partie dépendante de l'orientation basée sur le potentiel de Bjerrum [91] décrivant l'eau par quatre charges ponctuelles.

⁵Percus et Yevick avaient développé une méthode permettant de déterminer la fonction de distribution de paire d'un système à plusieurs corps. En partant d'une fonction de distribution supposée, la résolution d'une équation intégrale non linéaire permet d'obtenir de manière récursive la fonction de distribution de paires du système. Ensuite, cette équation est résolue grâce au développement du viriel et permet de retrouver les propriétés thermodynamiques du système étudié.

permettant un traitement numérique bien plus aisé ⁶.

Ben-Naim a modélisé ces particules bidimensionnelles par des disques. Les interactions entre particules sont déterminées par un potentiel de paires qui est la somme de deux termes : un potentiel de Lennard-Jones qui n'est fonction que de la distance et d'un potentiel mimant les liaisons hydrogène qui dépend à la fois de la distance et de l'orientation des deux particules considérées.

Topologie de la molécule

Dans le modèle Mercedes Benz (noté MB par la suite), une molécule d'eau est représentée en deux dimensions par un disque de rayon r_{vdW} , possédant trois 'bras' de longueur $r_{HB} > r_{vdW}$, disposés symétriquement à 120° les uns des autres ⁷.

Les coordonnées d'une molécule d'eau i sont notées $\vec{r}_i = \{x_i, y_i, \phi_i\}$, où x_i et y_i sont les coordonnées du centre du disque dans un repère orthonormé $(O, \vec{e}_x, \vec{e}_y)$ (voir fig 1.19).

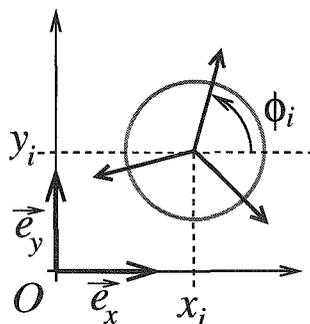


FIG. 1.19 – Définition de la position et de l'orientation d'une molécule d'eau i

Les orientations de chacun des trois bras de cette molécule par rapport à l'axe des abscisses sont $\phi_i^{(1)}$, $\phi_i^{(2)}$ et $\phi_i^{(3)}$. On note ϕ_i le minimum des trois bras : $\phi_i = \min_{j=1}^3 (\phi_i^{(j)})$

Une configuration du solvant (voir fig 1.20), composé de N molécules d'eau dans une boîte bidimensionnelle de forme carrée de côté de longueur l est donnée par $\Phi = \{\{\vec{r}_i\}, l\}$. Dans ce modèle $2D$, l'équivalent du volume d'un modèle $3D$ est $V = l^2$.

⁶Bien que ce modèle en deux dimensions présente de nombreux points communs avec l'eau dans sa forme et dans sa nomenclature et qu'à son origine se trouve une étude de la structure de l'eau, le but principal de Ben-Naim en le formulant n'était pas de modéliser l'eau liquide. Son but premier était d'appliquer l'équation de Percus et Yevick à un système de particules dont les interactions seraient décrites par un potentiel de paires dépendant des angles décrivant l'orientation relative des particules, l'équation de Percus et Yevick ayant déjà été appliquée avec succès à des systèmes de particules plus simples. Toutefois, le potentiel de paires utilisé doit également permettre de retrouver une structure de fluide assez 'ouverte' avec une faible densité locale comparable à celle de l'eau liquide.

⁷Ben-Naim a étudié différentes versions du modèle avec 3 ou 4 bras. Cela est comparable à une molécule d'eau réelle qui peut former des liaisons hydrogène dans quatre directions bien déterminées pointant chacune vers les sommets d'un tétraèdre dont le centre est l'atome d'oxygène de la molécule d'eau.

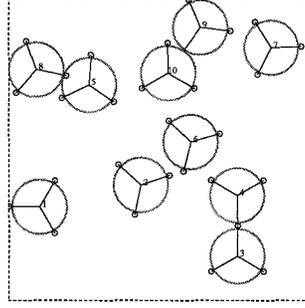


FIG. 1.20 – Exemple de configuration présentant 10 molécules d'eau dans le modèle MB.

Énergie d'interaction entre molécules

L'énergie configurationnelle du solvant est la somme des interactions de paire entre molécules d'eau :

$$E_0(\Phi) = \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N E_{ij}(\vec{r}_i, \vec{r}_j). \quad (1.14)$$

L'interaction entre deux molécules d'eau i et j est donnée par une contribution de van der Waals et une autre contribution provenant de la formation de liaisons hydrogène :

$$E_{ij}(\vec{r}_i, \vec{r}_j) = E_{ij}^{\text{vdW}}(r_{ij}) + E_{ij}^{\text{HB}}(\vec{r}_i, \vec{r}_j). \quad (1.15)$$

Interaction de van der Waals L'énergie d'interaction de van der Waals entre deux molécules i et j est donnée par :

$$E_{ij}^{\text{vdW}}(r_{ij}) = \varepsilon_{\text{vdW}} \left[2 \left(\frac{r_{\text{vdW}}}{r_{ij}} \right)^6 - \left(\frac{r_{\text{vdW}}}{r_{ij}} \right)^{12} \right] \quad (1.16)$$

où r_{ij} est la distance entre les centres des deux molécules i et j . Cette distance est calculée en utilisant des conditions aux limites périodiques et en respectant la convention de l'image minimum. Les coordonnées ϕ_i et ϕ_j n'interviennent pas dans la forme du potentiel. L'orientation des bras n'a donc pas d'importance.

Cette forme de potentiel garantit que l'énergie d'interaction de type van der Waals entre deux molécules d'eau est minimum, lorsque celles-ci se trouvent à la distance $r_{ij} = r_{\text{vdW}}$, ce qui se traduit par $\epsilon(r_{\text{vdW}}) = \varepsilon_{\text{vdW}}$. Un exemple de deux molécules en contact de van der Waals est montré sur la figure 1.21.

Liaisons hydrogène Le second membre de l'équation 1.15 permet de simuler la liaison hydrogène entre deux molécules. L'énergie résultant de la formation d'une liaison hydrogène entre deux molécules est donnée par :

$$E_{ij}^{\text{HB}}(\vec{r}_i, \vec{r}_j) = \varepsilon_{\text{HB}} G(r_{ij} - r_{\text{HB}}) \sum_{\alpha_i=1}^3 \sum_{\alpha_j=1}^3 G(\vec{v}_{\alpha_i} \cdot \vec{u}_{ij} - 1) G(\vec{j}_{\alpha_j} \cdot \vec{u}_{ij} + 1). \quad (1.17)$$

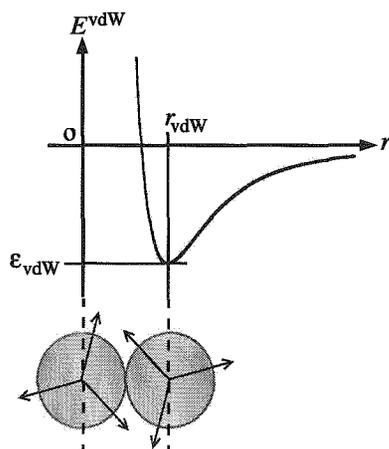


FIG. 1.21 – Deux molécules d'eau à la distance de contact de van der Waals accompagnées du profil énergétique correspondant. L'orientation des bras n'a pas d'importance.

Dans cette expression, $\sum_{\alpha_i=1}^3$ et $\sum_{\alpha_j=1}^3$ désignent, respectivement, une somme sur chacun des trois bras des molécules i et j . $G(x)$ est une fonction gaussienne non normée d'écart type σ petit. Cette fonction vaut 1 en $x = 0$ et décroît très rapidement. Chacun des différents vecteurs $\vec{v}_{\alpha_i}, \vec{j}_{\alpha_j}$ est défini sur la figure 1.22.

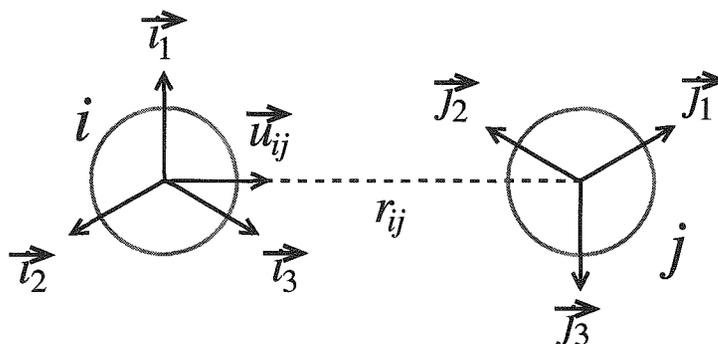


FIG. 1.22 – Deux molécules d'eau i et j . Les vecteurs unitaires $\vec{v}_1, \vec{v}_2, \vec{v}_3, \vec{j}_1, \vec{j}_2$ et \vec{j}_3 , indiquent les directions privilégiées selon lesquelles les molécules d'eau peuvent former des liaisons hydrogène. Le vecteur unitaire \vec{u}_{ij} est défini selon le segment liant le centre des deux molécules. La distance entre ces deux centres est notée r_{ij} .

Ainsi, les conditions pour observer une liaison hydrogène sont données par :

- $G(r_{ij} - r_{\text{HB}}) \approx 1 \iff r_{ij} \approx r_{\text{HB}}$
- $G(\vec{v}_{\alpha_i} \cdot \vec{u}_{ij} - 1) \approx 1 \iff \cos(\vec{v}_{\alpha_i} \cdot \vec{u}_{ij}) \approx 1$, ce qui conduit à $\vec{v}_{\alpha_i} // \vec{u}_{ij}$ pour au moins un des bras de la molécule i .
- $G(\vec{j}_{\alpha_j} \cdot \vec{u}_{ij} + 1) \approx 1 \iff \cos(\vec{j}_{\alpha_j} \cdot \vec{u}_{ij}) = -1$, ce qui conduit à $\vec{j}_{\alpha_j} // -\vec{u}_{ij}$ pour au moins un des bras de la molécule j .

Le potentiel de la liaison hydrogène est donc très sensible à l'orientation relative des molécules.

Un exemple de liaison hydrogène créée entre deux molécules est montré sur la figure 1.23.

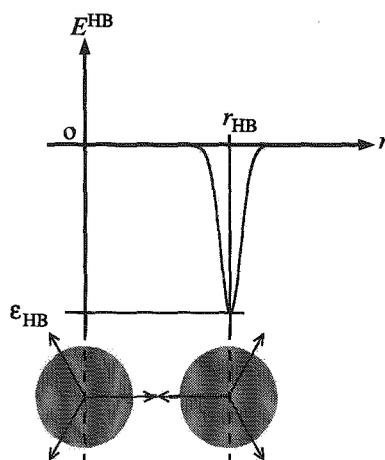


FIG. 1.23 – Deux molécules d'eau associées par liaison hydrogène avec la dépendance de l'énergie de la liaison hydrogène à la distance pour des bras parfaitement colinéaires.

Chaque molécule d'eau, étant pourvue de trois bras, peut former une liaison hydrogène avec trois autres molécules.

Justification qualitative du modèle

Ce modèle ne décrit pas explicitement l'interaction électrostatique.

L'énergie des interactions entre dipôles et entre dipôles induits des molécules, regroupées en interactions de van der Waals, est déterminée par le potentiel de Lennard-Jones. Le potentiel utilisé pour décrire la liaison hydrogène permet de représenter une interaction très directionnelle et son paramétrage est tel que la liaison hydrogène est plus forte que les interactions de van der Waals sans faire intervenir de charges sur les molécules. L'absence de potentiel coulombien dans ce modèle restreint son utilisation à l'étude des mécanismes d'hydratation de composés neutres, mais permet de s'affranchir du calcul de l'énergie des interactions électrostatiques, qui en simulation, nécessite la mise en place de protocoles particuliers et converge plus difficilement que les interactions de van der Waals.

Dans le concept de liaison hydrogène utilisé par ce modèle, la liaison est considérée symétrique sans distinguer de donneur ou d'accepteur. Cela est tout à fait justifié car ce n'est pas tant le réalisme au niveau atomique qui est recherché, mais plutôt la description d'une interaction très directionnelle qui soit à l'origine d'une structure peu dense mais ordonnée du solvant.

Premiers résultats historiques

Ben-Naim a effectué une étude comparative [94] des fonctions de distributions d'un fluide de Lennard-Jones bidimensionnel et des fonctions de distribution du modèle MB d'eau. Puis il s'est intéressé à une solution très diluée de particules de Lennard-Jones dans des molécules simulées par le modèle MB [39, 95]. Ben-Naim a également appliqué son modèle bidimensionnel de l'eau à l'étude de fonctions de distribution généralisées [96] et à l'illustration des propriétés thermodynamiques de l'eau et des solutions au niveau moléculaire [97].

Ce modèle d'eau en deux dimensions a connu un regain d'intérêt au début des années 90 quand Andaloro [98] l'a utilisé dans un but pédagogique pour illustrer l'influence d'un soluté apolaire sur la structure de l'eau.

Plus récemment K. A. Dill *et al.* [99, 100] se sont tournés vers le modèle MB pour étudier l'eau pure, l'effet hydrophobe et les mécanismes d'hydratation des ions.

Ils [41, 101, 102] se sont en premier lieu assurés que le modèle MB permettait, non seulement, de retrouver les principales propriétés thermodynamiques de l'eau pure mais également d'en expliquer l'origine physique. Leur étude a été menée en utilisant des simulations de type Monte-Carlo dans l'ensemble isotherme isobare et leur a permis d'expliquer l'origine des particularités thermodynamiques de l'eau pure par les spécificités de sa structure provenant de la formation de liaisons hydrogène bien plus 'directionnelles' que les interactions de van der Waals. Ils ont notamment montré qu'à basse température l'eau Mercedes Benz se trouvait dans une phase ordonnée très peu dense résultant de la formation de liaisons hydrogène dont la structure est tout à fait comparable à celle de la glace.

1.3.7 Paramètres du modèle MB

Cependant, nous n'avons pas pu retrouver ces résultats avec les paramètres de Ben-Naim [41, 94, 95] et nous avons dû reparamétriser le modèle. Nous montrons ici les courbes que nous avons obtenues avec nos paramètres.

La longueur, $r_{HB} = 1,0$, et l'énergie, $\varepsilon_{HB} = -1,0$, d'une liaison hydrogène optimale sont utilisées, respectivement, comme référence des unités de distance et d'énergie par Dill et nous-mêmes. Dans notre travail théorique, la constante de Boltzmann est prise égale à 1. Le fait de poser $k_B = 1$ revient à exprimer les énergies en unité de température.

Les paramètres de van der Waals sont choisis égaux à $\varepsilon_{vdW} = -0,1$ et $r_{vdW} = 0,9$, alors que Dill prend : $\varepsilon_{vdW} = -0,1$ et $r_{vdW} = 0,7$.

Ce choix de paramètres énergétiques résulte du fait que la liaison hydrogène est plus favorable que la liaison de van der Waals.

D'autre part, la liaison hydrogène est une interaction attractive qui tend à diminuer la distance entre l'atome d'oxygène de la molécule acceptrice et l'atome d'hydrogène de la molécule donneuse, par comparaison à ce qu'elle serait en présence de la seule interac-

tion de van der Waals. Cependant, dans le modèle MB, les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés. Il faut donc considérer la distance atome d'oxygène-atome d'oxygène, c'est-à-dire la distance entre les centres de molécules d'eau du modèle pour fixer les valeurs de r_{vdW} et r_{HB} . Lorsque deux molécules d'eau se trouvent en interaction de van der Waals, le plus probable est que les atomes d'oxygène soient en contact direct de van der Waals, car ils sont de taille plus importante que les atomes d'hydrogène. En revanche, lors de la formation d'une liaison hydrogène entre deux molécules d'eau, un atome d'hydrogène est systématiquement intercalé entre les deux atomes d'oxygène, comme le montre la figure 1.24. La distance entre les atomes d'oxygène est donc supérieure lors de la for-

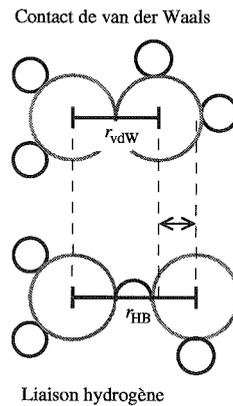


FIG. 1.24 – Représentation schématique de deux molécules d'eau : la distance entre les atomes d'oxygène (cercles de grand diamètre) est plus faible lorsque les molécules sont en contact de van der Waals que lors de la formation d'une liaison hydrogène car, dans ce cas, un atome d'hydrogène (cercle de petit diamètre) est intercalé entre les deux atomes d'oxygène : $r_{vdW} < r_{HB}$.

mation d'une liaison hydrogène par rapport à la situation où les deux molécules sont en contact de van der Waals. Ainsi, dans le modèle MB : $r_{vdW} < r_{HB}$.

Par rapport aux études précédentes, la valeur du rayon de van der Waals des molécules d'eau a été augmentée. Cette modification a pour but d'éviter que quatre molécules d'eau, dans la configuration représentée sur la figure 1.25(1), ne forment deux liaisons hydrogène qui se croisent. Avec une valeur de r_{vdW} fixée à 0,7, dans des simulations de MC à basse température, la structure de la figure 1.25(1) apparaît souvent, formant des clusters qui empêchent la cristallisation des molécules en un réseau hexagonal comme le montre la configuration d'un système de 60 molécules d'eau MB (fig. 1.26) issue d'une simulation à la pression $P = 0,19$ et à la température $T = 0,14$ reprenant les paramètres de Dill. L'énergie de cette structure dépend de r_{vdW} . L'évolution de cette dernière en fonction de r_{vdW} est représentée sur la figure 1.25(2) : pour $r_{vdW} < 0,87$, cette structure est stable ($E_{conf.} < 0$) et pour $r_{vdW} > 0,87$, cette structure est instable ($E_{conf.} > 0$). Avec un rayon de van der Waals augmenté de 0,7 à 0,9, cette structure devient improbable.

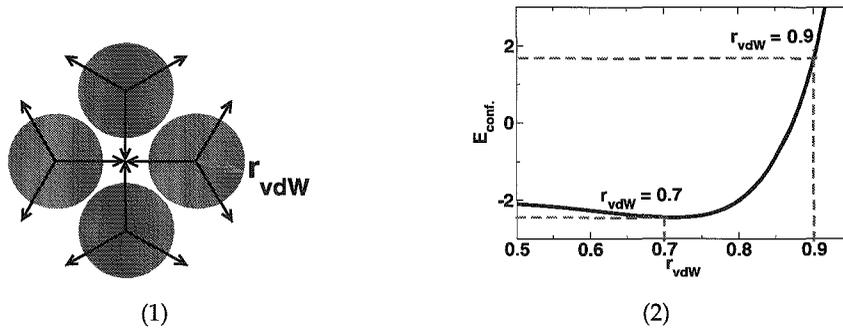


FIG. 1.25 – (1) : Configuration de quatre molécules d'eau stabilisée par deux liaisons hydrogène se croisant. (2) : Courbe donnant l'évolution de l'énergie potentielle d'une telle configuration en fonction de la valeur du rayon de van der Waals des molécules d'eau. Pour $r_{vdW} = 0,87$, $E_{vdW} = -E_{HB}$.

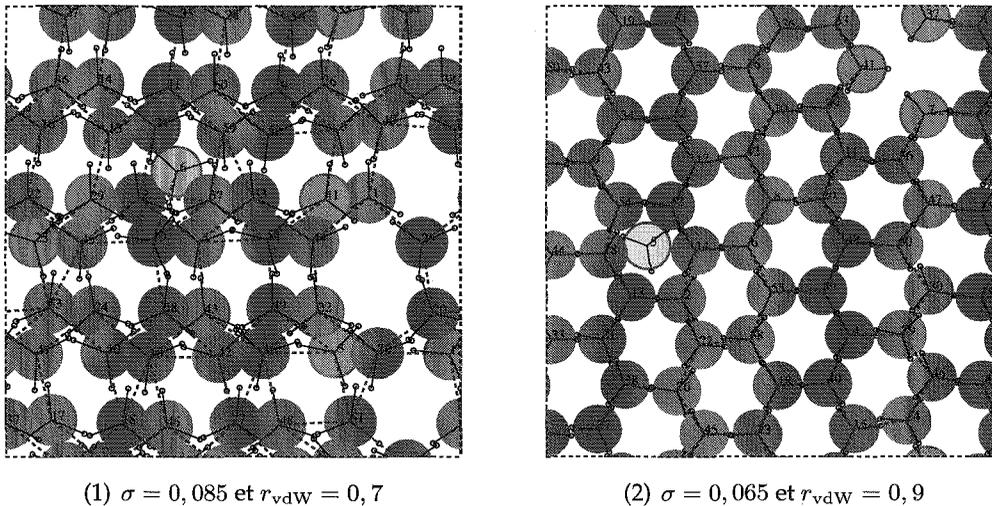


FIG. 1.26 – Deux configurations représentatives de l'eau MB pure à la température $T = 0,14$. (1) : Les valeurs de σ et de r_{vdW} sont celles utilisées par Dill : de nombreuses liaisons hydrogène se croisent empêchant la formation d'un réseau hexagonal. (2) : Nous avons modifié les valeurs de σ et de r_{vdW} pour retrouver le réseau hexagonal à basse température.

La valeur de l'écart type de la gaussienne intervenant dans le calcul de l'énergie des liaisons hydrogène a aussi été modifiée. L'écart type de la fonction gaussienne utilisé dans le calcul du potentiel de liaisons hydrogène est $\sigma = 0,065$, cependant, Dill utilise $\sigma = 0,085$. Cette modification limite la formation de liaisons hydrogène, où les bras des deux molécules mises en jeu ne sont pas parfaitement colinéaires. La possibilité de formation de telles liaisons augmentait la probabilité de cycles stables regroupant 5 molécules associées par liaisons hydrogène (fig. 1.27 et fig. 1.26) au détriment des cycles hexago-

naux attendus, formés de 6 molécules. De ces deux types de cycle, les cycles formés de 6 molécules sont les seuls à permettre la formation d'un réseau étendu. En diminuant la valeur de l'écart type de 0,085 à 0,065, par rapport aux travaux de Dill, les cycles comptant 6 molécules d'eau sont les seuls rencontrés à l'équilibre thermodynamique.

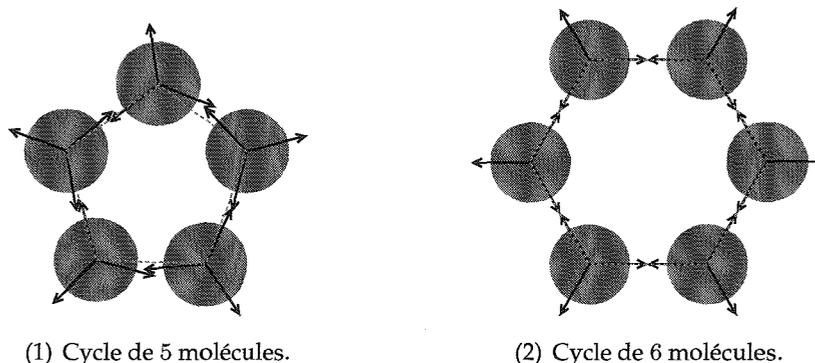


FIG. 1.27 – (1) : Une configuration présentant un cycle formé par 5 molécules d'eau associées par liaisons hydrogène. Les bras des molécules d'eau impliqués dans les liaisons hydrogène ne sont pas parfaitement colinéaires. (2) : Une configuration présentant un cycle hexagonal. Les cycles regroupant 6 molécules d'eau sont les seules pouvant se former si la condition imposant l'alignement des bras des molécules dans les liaisons hydrogène est suffisamment forte.

1.3.8 Validation du modèle MB

Des calculs de moyennes thermodynamiques d'un système composé de $N = 60$ molécules d'eau ont été effectués par Monte-Carlo. Le volume initial de la boîte utilisée est $V = 121$. Les simulations ont été réalisées pour des températures variant de 0,14 à 0,30 et pour une pression constante $P = 0,19$.

Une simulation est réalisée à chaque température. La configuration initiale est générée aléatoirement. Toutefois, les configurations initiales dans lesquelles des molécules de solvant s'interpénètrent sont rejetées, afin de ne pas démarrer la simulation à partir d'une configuration qui n'aurait que peu de sens physique et qui entrainerait des problèmes techniques dans la simulation de Monte-Carlo. Le système est relaxé pendant les 10^8 premiers pas des simulations et l'échantillonnage statistique est effectué pendant les $150 \cdot 10^6$ pas suivants.

Calcul des grandeurs thermodynamiques

Dans le cas du solvant pur, la valeur moyenne d'une quantité A [103] à la température T et la pression P est donnée par :

$$\langle A \rangle_0 = \frac{\int A(\Phi) \exp\left(-\frac{E_0(\Phi)+PV(\Phi)}{T}\right) d\Phi}{\int \exp\left(-\frac{E_0(\Phi)+PV(\Phi)}{T}\right) d\Phi} \quad (1.18)$$

Simulation de type Monte-Carlo dans l'ensemble NPT

Les propriétés du solvant pur sont obtenues grâce à des moyennes statistiques calculées à l'équilibre thermodynamique en utilisant la méthode de Monte-Carlo (MC) et l'algorithme de Metropolis [42, 82]. Pour chaque température et pression auxquelles le transfert dans l'eau d'un soluté est étudié, une simulation est réalisée dans l'ensemble isotherme-isobare (NPT).

Les principes des simulations MC sont développés en annexe A à la page 175. Dans ce paragraphe, nous nous intéressons à l'application de ces simulations au modèle d'eau MB.

Au cours d'un pas de MC, un degré de liberté est sélectionné au hasard parmi les degrés de liberté des molécules d'eau. Ce degré de liberté est ensuite perturbé en additionnant à sa valeur initiale une petite quantité algébrique :

$$x_i \rightarrow x_i + \xi \delta x_i \quad (1.19)$$

$$y_i \rightarrow y_i + \xi \delta y_i \quad (1.20)$$

$$\phi_i \rightarrow \phi_i + \xi \delta \phi_i \quad (1.21)$$

Finalement, cette perturbation est acceptée ou rejetée en suivant le test de Metropolis.

ξ est un nombre réel choisi au hasard dans l'intervalle $[-1.0, 1.0]$. δx_i , δy_i et $\delta \phi_i$ désignent l'amplitude maximum des perturbations applicable. La valeur de ces paramètres δx_i , δy_i et $\delta \phi_i$ est ajustée de sorte à obtenir 50% de tentatives de mouvement acceptées.

Tous les cinq *passes* (1 *passé* correspond à N pas de MC, où N est le nombre de molécules d'eau), une tentative de modification du volume de la boîte de simulation est effectuée. Dans un premier temps, le volume est changé en suivant le même protocole que celui utilisé pour les autres degrés de liberté :

$$V \rightarrow V + \xi \delta V \quad (1.22)$$

Dans un deuxième temps, la longueur de la boîte correspondante est calculée. Les coordonnées donnant la position de chacune des molécules d'eau sont multipliées par le rapport entre la nouvelle longueur de boîte et l'ancienne. La valeur de l'amplitude maximum de la perturbation de volume δV est, elle aussi, ajustée pour aboutir à 50% de modifications de volume acceptées.

Le protocole utilisé ici diffère de ce qui a été effectué dans des études antérieures [41] dans lesquelles la longueur de la boîte est modifiée selon la méthode suivante :

$$l \rightarrow l(1 + \xi \delta q) \quad (1.23)$$

$$x_i \rightarrow x_i(1 + \xi \delta q) \quad (1.24)$$

$$y_i \rightarrow y_i(1 + \xi \delta q) \quad (1.25)$$

l est le côté de la boîte. Ce procédé ne respecte pas le principe d'ergodicité de l'algorithme de Metropolis.

Considérons une perturbation au cours de laquelle ξ prend sa valeur minimum, c'est-à-dire : $\xi = -1, 0$. La nouvelle longueur de la boîte devient : $l' = l(1 - \delta q)$. Au pas suivant, la plus grande valeur possible de ξ ne permet pas de retrouver l . La séquence ($\xi = -1, 0$, puis $\xi = 1, 0$) conduit à :

$$(1 + \delta q)l' = (1 - \delta q^2)l < l.$$

Ainsi, cette violation de la condition de réversibilité microscopique conduit à une sous-estimation du volume à l'équilibre thermodynamique.

Volume moléculaire

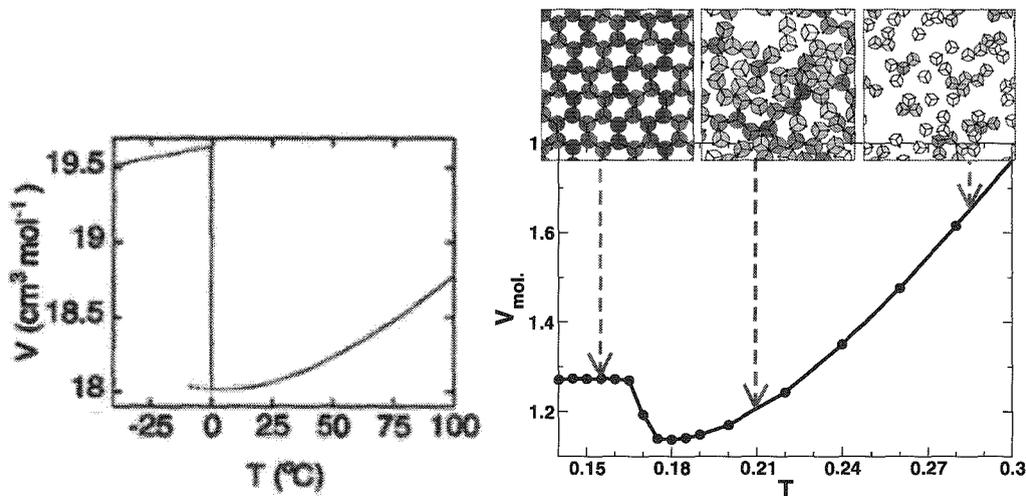


FIG. 1.28 – À droite, volume moléculaire V_{mol} . en fonction de la température T pour le modèle MB. À gauche, la courbe expérimentale. Ce graphe présente également des configurations représentatives de l'état du solvant à basses, moyennes et hautes températures.

Sur la figure 1.28, le volume moléculaire, V_{mol} , défini comme le volume de la boîte de simulation divisé par le nombre de molécules est représenté en fonction de la température. Cette figure montre également trois configurations caractéristiques du solvant à

basses, moyennes et hautes températures ⁸. L'allure de la courbe est en très bon accord qualitatif avec les résultats expérimentaux [104] reportés sur la même figure.

Dans une configuration représentative du solvant à une température inférieure à $T = 0,17$, (fig. 1.28) chaque molécule d'eau forme trois liaisons hydrogène, avec trois molécules proches voisines. Les molécules forment ainsi un réseau cristallin à deux dimensions dont la maille unitaire a la forme d'un hexagone régulier. Cette configuration est la configuration d'énergie totale minimum globale.

À $T = 0,17$, la courbe du volume présente une décroissance très rapide. L'agitation thermique est suffisante pour induire de légères vibrations de rotation des molécules cassant les liaisons hydrogène. De nombreuses molécules d'eau interagissent alors par van der Waals et se rapprochent les unes des autres. La structure solide est beaucoup moins compacte que la phase liquide où les molécules d'eau forment des agrégats (fig. 1.28) en s'approchant à leur distance d'équilibre de van der Waals plus courte que la longueur de la liaison hydrogène. Il reste néanmoins de nombreuses paires de molécules liées par liaison hydrogène. L'étude de configurations types pour chaque température confirme bien qu'il s'agit de la température de la transition eau glace-eau liquide. Si la taille du système avait été infinie, on aurait observé une discontinuité au lieu de la décroissance qui est un effet de taille finie.

À $T \approx 0,18$, le volume moléculaire de l'eau passe par un minimum ; cette température correspond à la température de maximum de densité de l'eau liquide.

À haute température, le volume est proportionnel à la température ; on retrouve le comportement du gaz parfait.

Structure de l'eau en fonction de la température

La structure au niveau moléculaire de l'eau peut être étudiée à l'aide des fonctions de distribution radiale molécule d'eau-molécule d'eau [105]. qui traduisent la façon dont se répartissent les molécules d'eau autour d'une molécule de référence. Ainsi, l'eau à l'état de glace présentera une courbe de distribution nettement différente de l'eau à l'état de vapeur.

Les fonctions de distribution radiale molécule d'eau-molécule d'eau aux températures $T = 0,16 ; 0,17 ; 0,18 ; 0,19 ; 0,20 ; 0,24 ; 0,28$ et $0,30$ sont représentées sur la figure 1.29. On peut distinguer deux grands types de fonctions de distribution en fonction de la température. En effet, les fonctions de distribution radiale aux températures $T = 0,16$ et $0,17$ ont une allure très différente des fonctions de distribution à plus haute température.

- À basse température, $T = 0,16$, l'allure de la courbe révèle que l'eau MB présente une structure ordonnée. On observe un pic bien localisé à $r = 1,0$ et plusieurs

⁸Sur les figures représentant des configurations du système étudié, l'intensité de la coloration des molécules d'eau est inversement proportionnelle à leur énergie : plus l'énergie d'une molécule d'eau est élevée, plus sa couleur se rapproche du blanc.

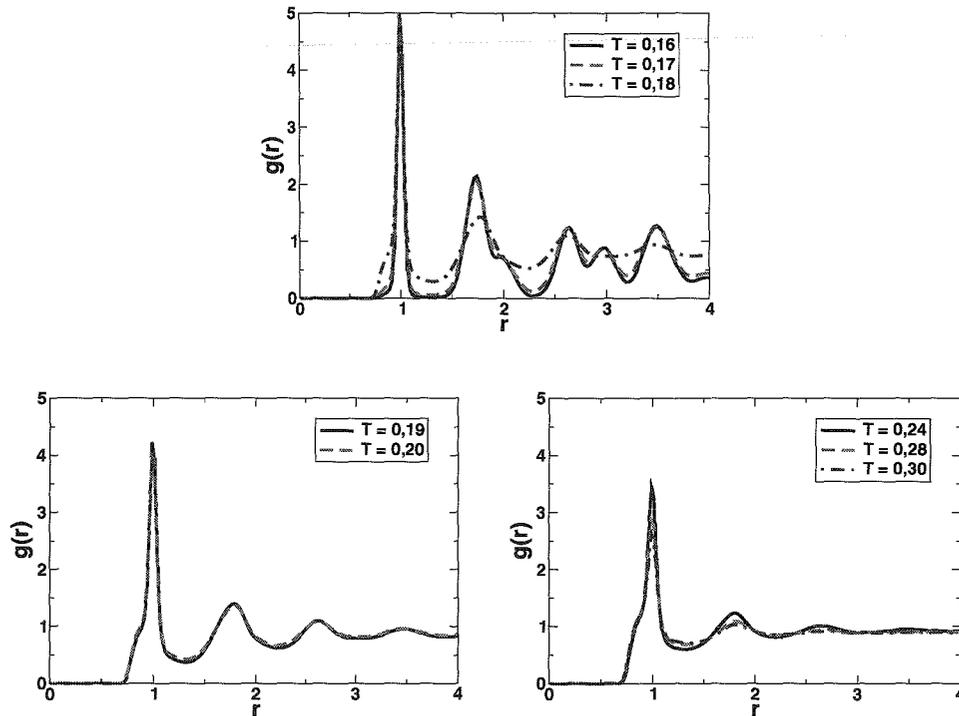


FIG. 1.29 – Courbes de distribution radiale molécule d'eau- molécule d'eau, $g(r)$, à des températures variant de 0,10 à 0,30.

maxima bien distincts les uns des autres aux distances : 1,7 ; 2,0 ; 2,6 ; 3,0 et 3,5. Ces maxima correspondent à la position des deuxièmes, troisièmes, quatrièmes, cinquièmes et sixièmes premiers voisins sur un réseau hexagonal. L'eau MB se trouve dans une phase solide, chaque molécule est bien localisée, liée à ses voisines par liaisons hydrogène. Sur la fonction de distribution, on observe des maxima plutôt que des pics, car la température est $T = 0,16$. Le système n'est pas à $T = 0$. Les molécules vibrent sur leur position d'équilibre causant un élargissement des pics. À $T = 0,17$, l'allure de la fonction de distribution radiale reste très proche de ce qu'elle est à $T = 0,16$

- En passant de $T = 0,17$ à $T = 0,18$ les fonctions de distribution changent d'allure. Le pic à $r = 1$ est toujours présent, mais sa base s'élargit indiquant que des liaisons hydrogène sont rompues permettant aux molécules d'eau de s'approcher en contact de van der Waals. De plus, à plus grande distance, on n'observe plus de structure fine. Seuls deux maxima apparaissent à $r \approx 1,8$ et $r \approx 2,6$. Entre $T = 0,17$ et $T = 0,18$, l'eau MB subit une transition entre une phase solide ordonnée et une phase liquide où l'ordre à grande distance se réduit.

Des liaisons hydrogène sont rompues et les molécules peuvent s'approcher à distance de contact de van der Waals. À la différence de la liaison hydrogène, les in-

teractions de van der Waals ne sont pas génératrices d'ordre et favorisent des structures plus compactes parmi les molécules d'eau MB.

- À $T = 0,19, 0,20$ et $0,24$ avec l'augmentation de la température les maxima à $r = 1,8$ et $r = 2,6$ sont légèrement lissés. L'agitation thermique diminue de plus en plus l'ordre à distance.
- À $T = 0,28$ et $0,30$, l'ordre à distance a disparu. Les fonctions de distribution radiale convergent vers 1 dès $r = 2$. À haute température, l'eau MB se comporte comme un gaz parfait.

Énergie et enthalpie de l'eau pure

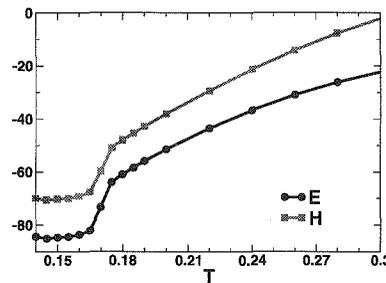


FIG. 1.30 – Énergie E et enthalpie H de l'eau pure en fonction de la température.

La courbe de la figure 1.30 montre l'évolution de l'énergie et de l'enthalpie de l'eau pure.

Ces courbes présentent un point d'inflexion à la température $T = 0,17$. Ce point d'inflexion a pour origine la transition du 1^{er} ordre solide-liquide de l'eau. En revanche, aucun signe particulier ne peut distinguer sur cette courbe la transition du 2^{ème} ordre liquide-vapeur. À haute température, l'énergie et l'enthalpie de l'eau MB sont proportionnelles à la température comme celles du gaz parfait.

La capacité calorifique à pression constante

La capacité calorifique à pression constante, C_p est calculée en utilisant la relation de la physique statistique :

$$C_p = \left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_P = \frac{\langle H^2 \rangle - \langle H \rangle^2}{T^2}.$$

Nous avons donc calculé $\langle H \rangle$ et $\langle H^2 \rangle$ et obtenu C_p .

L'évolution de C_p en fonction de la température est représentée sur la figure 1.31.

Sur cette courbe C_p présente un pic à la température $T = 0,17$. Ce pic est bien le signe de la transition du 1^{er} ordre qui s'opère à cette température entre l'eau à l'état de glace et l'eau à l'état liquide. En toute rigueur, C_p doit diverger à la température d'une transition

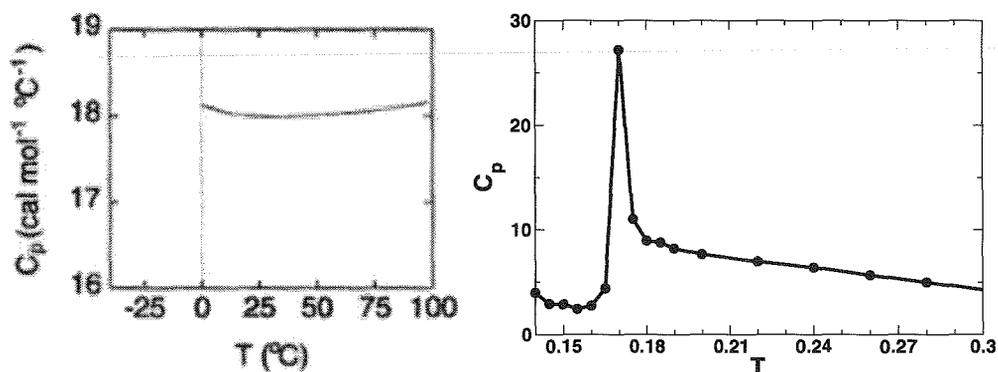


FIG. 1.31 – Capacité calorifique C_p en fonction de la température T , pour le modèle MB (à droite) et courbe expérimentale (à gauche).

du premier ordre [103] mais, le système est de taille finie et les résultats de calculs de moyenne ne donnent donc pas de quantité infinie.

Le coefficient de dilatation isobare

Le coefficient de dilatation isobare, α est la dérivée du volume en fonction de la température à pression constante divisée par le volume moyen de sorte à étudier une quantité non extensive.

$$\alpha = \frac{1}{\bar{V}} \left(\frac{\partial \bar{V}}{\partial T} \right)_P = \frac{\langle HV \rangle - \langle V \rangle \langle H \rangle}{T^2 \langle V \rangle}.$$

Pour l'obtenir, nous calculons donc les valeurs moyennes : $\langle HV \rangle$, $\langle H \rangle$ et $\langle V \rangle$.

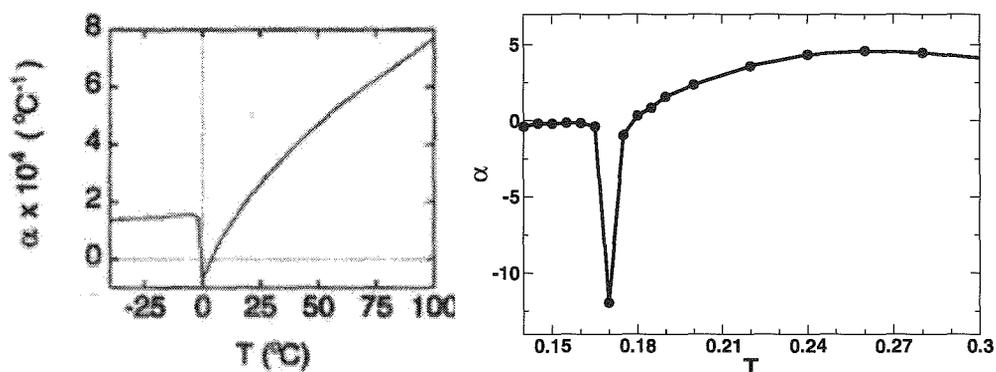


FIG. 1.32 – Coefficient de dilatation isobare α en fonction de la température T pour le modèle MB (à droite) et courbe expérimentale (à gauche).

La figure 1.32 montre l'évolution du coefficient α en fonction de la température.

À basse température, $T < 0,17$, α est quasiment constant et nul. Ce résultat montre la faible variation du volume de l'eau MB en fonction de la température.

La courbe $\alpha = f(T)$ présente une discontinuité à la température de transition, $T = 0,17$, glace-eau liquide. À cette température de transition solide-liquide, le volume moléculaire décroît très rapidement, ce qui explique que le coefficient de dilatation isobare devienne négatif.

Dans la phase liquide, α est croissant avec la température. Il est négatif, il s'annule puis il est positif. Cette évolution de α avec la température traduit la présence du minimum dans la courbe donnant le volume moléculaire en fonction de la température. Minimum, que l'on peut distinguer sur la courbe de la figure 1.28 à la page 43. Le modèle Mercedes-Benz permet de retrouver la température du maximum de densités de l'eau liquide.

À haute température, au-delà de $T = 0,28$, α devient décroissant avec l'augmentation de température et tend vers 0. On retrouve le comportement du gaz parfait pour lequel le coefficient de dilatation isobare tend vers 0 à haute température⁹.

Le coefficient de compressibilité isotherme

Le coefficient de compressibilité isotherme, κ , est défini comme :

$$\kappa = -\frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial P} \right)_T.$$

On considère l'opposé de la dérivée, afin que le coefficient thermodynamique κ ait une valeur positive. La physique statistique permet d'écrire :

$$\kappa = \frac{\langle V^2 \rangle - \langle V \rangle^2}{T \langle V \rangle}.$$

Nous avons donc calculé κ à partir de $\langle V \rangle$ et $\langle V^2 \rangle$.

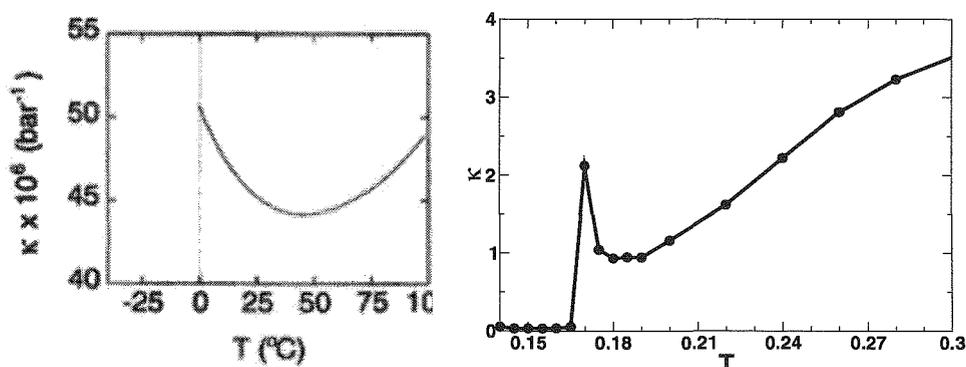


FIG. 1.33 – Coefficient de compressibilité isotherme κ pour le modèle MB (à droite) et courbe expérimentale (à gauche).

⁹Pour le gaz parfait : $\alpha = \frac{1}{T}$ et $\alpha \xrightarrow{T \rightarrow \infty} 0$.

L'évolution en fonction de la température du coefficient κ est tracée sur la figure 1.33.

En dessous de la température $T = 0,17$, κ est nul. À des températures inférieures à $T = 0,17$, l'eau MB se trouve dans une phase difficilement compressible comme l'est la glace pour l'eau réelle à une pression de 1 atm.

À la température de transition, κ prend des valeurs importantes. On passe d'une phase qui ne subit quasiment pas l'influence de la pression à une phase compressible.

Aux températures supérieures à la température de transition, κ passe par un minimum ($T_{\min.} \approx 0,18$) situé à la même température que le minimum dans la courbe du volume moléculaire. On retrouve une nouvelle fois un comportement du modèle MB comparable à celui de l'eau réelle.

À haute température, κ est positif, croissant avec la température, l'eau MB tend à se comporter comme le gaz parfait, quand bien même, sur la figure 1.33 la température n'est pas encore assez haute pour voir la convergence de la courbe $\kappa = f(T)$ vers $\frac{1}{P} \approx 5$ avec $P = 0,19$ ¹⁰.

La courbe $\kappa = f(T)$ est en bon accord avec la courbe expérimentale [104].

1.3.9 Autres travaux réalisés avec le modèle MB

Dill *et al.* se sont également intéressés aux propriétés particulières de l'eau comme solvant et en particulier à l'effet hydrophobe [106–108]. Ils ont étudié le transfert en solutions aqueuse d'un soluté apolaire modélisé par un disque de Lennard-Jones. Dans ce cadre, ils ont montré que le modèle MB permet de décrire les principales caractéristiques de l'effet hydrophobe : le transfert en solution d'un soluté apolaire est défavorable pour des raisons entropiques à basse température et entraîne une forte augmentation de l'enthalpie à haute température.

Nous avons retrouvé ces résultats avec nos paramètres. Ceci sera montré par la suite, lors de l'étude de la solvation de la chaîne latérale de l'alanine.

Ils ont étudié l'évolution des mécanismes à l'origine de l'effet hydrophobe en fonction de la taille du soluté apolaire transféré en solution [109–111]. L'étude de la réorganisation des molécules d'eau dans le voisinage du soluté et l'évolution du nombre de liaisons hydrogène formées par les molécules d'eau se trouvant dans la première couche de solvation permet de montrer que le transfert en solution d'un soluté apolaire de petite taille a principalement un coût entropique provenant de la création d'ordre parmi les molécules d'eau dans le voisinage du soluté. Le transfert en milieu aqueux d'un soluté de grande taille a essentiellement un coût enthalpique résultant de la perte de liaisons hydrogène par les molécules d'eau situées dans la première couche de solvation du soluté¹¹.

¹⁰Pour le gaz parfait : $\kappa = \frac{1}{P}$.

¹¹Après le transfert dans l'eau d'un seul soluté, ils ont considéré le comportement en solution de deux solutés apolaires [112]. Les deux solutés apolaires sont toujours modélisés par des disques de Lennard-Jones ne formant pas de liaison hydrogène. Pour des solutés de petites tailles, le modèle Mercedes Benz montre que la configuration la plus favorable est celle où les solutés sont séparés par une couche de solvant. Ils

Récemment, ils ont modélisé la solvatation d'ions dans l'eau [114, 115] toujours en utilisant le modèle MB. Ils ont modifié le modèle de Ben-Naim en lui ajoutant un dipôle constitué par deux charges de signes opposés en vue de décrire les interactions électrostatiques entre les molécules et les ions. L'ion est modélisé par un disque de Lennard-Jones portant une charge en son centre. Ils ont étudié la structure de l'eau dans le voisinage des ions et à proximité d'un soluté apolaire dans une solution saline. Le modèle est en bon accord qualitatif avec l'expérience pour plusieurs grandeurs thermodynamiques.

Dill *et al.* ont aussi utilisé le modèle MB pour développer des théories permettant un traitement analytique. De telles théories ont l'avantage d'être encore moins coûteuses en terme de puissance de calcul que des simulations de type Monte-Carlo avec un modèle gros grain comme le modèle MB. Elles permettent notamment, d'étudier l'influence des différents paramètres ou variables du modèle sur des plages de variation bien plus étendues qu'un traitement numérique. En partant du modèle MB, ils ont créé un modèle représentant l'eau pure dans lequel l'énergie potentielle est calculée par un champ moyen [116–118]. Si la topologie de ce modèle demeure tout à fait comparable au modèle MB, les molécules d'eau sont regroupées en trois ensembles de trois molécules d'eau possédant une structure locale différente permettant, ainsi, un calcul beaucoup plus aisé de l'énergie associée à chaque configuration afin d'effectuer un traitement analytique du modèle. Ce modèle est appelé : *3S3W* pour *three-state three-water*. Les *trois configurations de trois molécules d'eau* qu'il est possible de rencontrer dans ce modèle sont les suivantes :

- Les trois molécules sont associées par liaisons hydrogène présentant une structure en forme de cage proche de la phase *glace* observée dans le modèle MB à basse température. Cette configuration appelée *cage-like* est l'état de plus basse énergie et possède une structure ouverte. Le volume de cette configuration est constant.
- Les trois molécules d'eau se trouvent en interaction de van der Waals. Cette configuration appelée *dense* présente une valeur de l'énergie plus élevée que la précédente. Sa structure est plus compacte et dense ; son volume est toujours constant.
- Les trois molécules d'eau se trouvent à distance et n'interagissent pas les unes avec les autres. Cette configuration de plus haute énergie est appelée *expanded*. Le volume de cette configuration est fonction de la pression. Il est calculé comme étant le volume d'un gaz parfait corrigé d'un volume d'exclusion.

Pour chacune de ces trois configurations, le seul degré de liberté est l'orientation d'une des trois molécules du triplet appelée molécule *B*. La fonction de partition dans l'ensemble isotherme isobare pour l'ensemble des molécules *B* est déterminée en tenant

sont chacun entourés par des clathrates différents possédant une interface commune. En revanche, dans le cas de solutés de taille plus importante, c'est la paire de contact qui est la plus favorable. En effet pour des solutés de cette taille, il devient difficile de créer une interface stable reposant sur une structure formée par des molécules d'eau associées par liaisons hydrogène. Ainsi, deux solutés de taille importante se trouvent de préférence en contact de sorte à réduire l'étendue de la surface du soluté en contact avec de l'eau.

Xu et Dill [113] ont également proposé un modèle analytique s'inspirant du modèle MB qui permet d'étudier l'importance de la liaison hydrogène dans l'effet hydrophobe.

compte de leur environnement dans chacun des trois états différents. Le modèle 3S3W permet de retrouver qualitativement les particularités thermodynamiques de l'eau pure et de l'expliquer par la structure spécifique de l'eau, où la liaison hydrogène joue un rôle important, avec un coût calculatoire encore plus faible que les simulations de type Monte-Carlo réalisées avec le modèle MB original. Il prévoit qualitativement le diagramme de phase de l'eau. Il permet notamment de retrouver une transition entre phase liquide et phase vapeur qui se termine par un point critique. Il montre également la formation de deux types de glace : une glace présentant une structure ouverte peu dense à basse pression et une glace plus compacte à haute pression ; ces deux types de glace étant séparés par une transition du premier ordre. De plus, la population relative des trois types de configurations de molécules d'eau dans le modèle 3S3W en fonction de la température est tout à fait comparable à des résultats expérimentaux obtenus en spectroscopie infrarouge et répartissant les molécules d'eau en trois familles en fonction de l'intensité de leurs liaisons hydrogène.

Une autre possibilité pour étudier de manière analytique le modèle MB est d'utiliser les méthodes de la perturbation thermodynamique et des équations intégrales. Ainsi, Urbič *et al.* ont appliqué [119, 120] une théorie développée par Wertheim pour les fluides au modèle MB.

Dans la théorie de la perturbation thermodynamique de Wertheim [121, 122], l'énergie libre du système d'intérêt, G , est écrite comme la somme de deux contributions : la première, provenant du fluide de Lennard-Jones, G_{LJ} , est calculée en utilisant la théorie de la perturbation de Barker-Henderson [123] avec pour état de référence un système constitué de disques durs, la seconde provenant de la formation des liaisons hydrogène, G_{LH} , est calculée en utilisant une relation due à Wertheim :

$$G = G_{LJ} + G_{LH}.$$

Les autres grandeurs thermodynamiques du système sont déterminées par des relations classiques de thermodynamique à partir de l'énergie libre. Pour obtenir des informations structurales, ils utilisent l'équation de Orstein-Zernike [121, 124, 125]. La principale approximation de ces deux méthodes consiste à effectuer des moyennes afin de faciliter le traitement des interactions présentant une symétrie de rotation. Ils les ont utilisées en vue de déterminer les propriétés thermodynamiques et la structure de l'eau pure et d'une solution de solutés apolaires. À haute température leurs résultats sont comparables aux moyennes statistiques obtenues par les simulations de type Monte-Carlo, en revanche, à basse température, ils s'en écartent de manière significative. Ce problème a pour origine l'approximation effectuée sur les angles qui est trop restrictive dans les cas des liaisons hydrogène qui dépendent spécifiquement des orientations relatives des molécules mises en jeu.

Par la suite, ils ont amélioré cette théorie en introduisant dans l'équation de Ornstein-Zernike une prise en compte explicite de l'orientation [126]¹².

En utilisant la première version de l'équation intégrale, ils ont également étudié l'influence d'obstacles fixes sur la structure et les propriétés thermodynamiques de l'eau [127].

Afin de donner une bibliographie complète, signalons que le modèle MB a également été utilisé de façon plus ponctuelle par Bruscolini¹³, Peyrard¹⁴ et Buzano¹⁵.

1.3.10 Conclusion

Finalement, le modèle MB reproduit correctement les principales propriétés thermodynamiques de l'eau.

À basse température, les molécules d'eau interagissent par liaisons hydrogène et forment un réseau cristallin comparable à celui de la glace. Le solide ainsi obtenu est moins dense que l'eau liquide.

La dépendance à la température des coefficients thermodynamiques α et κ est correctement reproduite.

Le volume moléculaire et la capacité calorifique de l'eau MB évoluent qualitativement de la même façon que les grandeurs expérimentales.

L'ensemble des résultats décrits ci-dessus est en très bon accord qualitatif avec les données expérimentales obtenues lors de l'étude de l'eau. Ces résultats valident donc le modèle MB. Ce modèle peut être utilisé pour étudier qualitativement les mécanismes physiques qui interviennent dans l'effet hydrophobe.

Le modèle MB de l'eau permet de retrouver les principales spécificités thermodynamiques et structurales de l'eau :

- Existence d'une phase solide ordonnée dont la densité est plus faible que celle de l'eau MB liquide à basse température.
- Dans l'état liquide, existence d'une température à laquelle la densité est maximum.

¹²Les résultats ainsi obtenus sont en meilleur accord avec les résultats des simulations de type Monte-Carlo quelle que soit la température considérée. Toutefois, cette méthode ne permet toujours pas de prédire le maximum de densité de l'eau en fonction de la température et certaines autres propriétés thermodynamiques de l'eau à basse température.

¹³Bruscolini [128] s'est inspiré du modèle Mercedes Benz pour développer un modèle d'hydratation de composés et de polymères apolaires. Les molécules d'eau sont regroupées pour former des clusters autour des solutés. Il n'existe pas d'interaction entre les différents clusters de solvant. Ce modèle permet, par un traitement analytique, de retrouver certaines caractéristiques de l'effet hydrophobe.

¹⁴Peyrard [129] a utilisé le modèle Mercedes Benz pour étudier, par des simulations de type Monte-Carlo, la structure des molécules d'eau présentes à la surface des protéines dans leur couche d'hydratation.

¹⁵Buzano [130, 131] a développé un modèle de fluide sur réseau triangulaire dont les molécules sont de type MB. Ce modèle permet de retrouver certaines spécificités thermodynamiques de l'eau pure et de l'hydratation de composés apolaires.

- Capacité calorifique importante.

Ces propriétés thermodynamiques s'expliquent au niveau microscopique par les influences conjuguées des liaisons hydrogène et des interactions de van der Waals. Les interactions de van der Waals, qui apportent une contribution relativement faible à l'énergie totale, favorisent des configurations compactes peu ordonnées et n'ont pas d'influence sur l'orientation des molécules d'eau. À l'opposé, les liaisons hydrogène ont une forte contribution sur le plan énergétique, mais imposent au solvant une structure ordonnée et une densité plus faible. Ainsi, les liaisons hydrogène, si elles diminuent de beaucoup l'énergie de l'eau, ont tendance à diminuer son entropie, comparativement aux interactions de van der Waals.

L'utilisation du modèle de l'eau MB pour étudier la solvation des acides aminés permettra de comprendre l'importance dans les mécanismes d'hydratation des interactions de van der Waals et des liaisons hydrogène.

Chapitre 2

Modèle d'acides aminés

Dans ce chapitre, nous nous intéressons d'abord aux différents modèles de la modélisation moléculaire développés pour étudier les acides aminés et les protéines. Dans un deuxième temps, nous développons un modèle d'acides aminés gros grain, en deux dimensions, s'inspirant du modèle de solvant MB. Ce modèle de résidus est utilisé pour effectuer une étude comparative, en fonction de la température, de la thermodynamique et des mécanismes de solvation d'acides aminés dont la chaîne latérale est hydrophobe avec ceux d'acides aminés dont la chaîne latérale est hydrophile. Au cours de cette étude de l'hydratation des acides aminés, le solvant aqueux est modélisé par le modèle MB étudié dans le chapitre précédent.

2.1 Les protéines et les α -amino-acides

2.1.1 Les α -amino-acides

Les protéines sont des biopolymères formés à partir de seulement 20 monomères différents. Ces monomères sont des α -amino-acides, caractérisés par la structure de leur chaîne latérale, qui s'unissent par des liaisons peptidiques pour donner des chaînes polypeptidiques linéaires.

Les α -amino-acides ont pour formule générale :

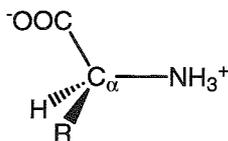


FIG. 2.1 – Structure tétraédrique d'un α -amino-acides de chaîne latérale R .

où un atome de carbone tétraédrique C_α est uni par covalence à un groupe carboxyle $-COO^-$, un groupe amine primaire $-NH_3^+$, un atome d'hydrogène $-H$ et une chaîne la-

térale $-R$ propre à chaque α -amino-acide. Les α -amino-acides ont deux caractères structuraux fondamentaux qui déterminent leurs propriétés : la configuration du C_α , et la nature de la chaîne latérale $-R$. À l'exception de la glycine où on trouve $R = H$, le C_α des α -amino-acides rencontrés dans les protéines est lié à quatre groupes différents et se présentent donc comme un centre de chiralité. Il existe donc, pour chaque α -amino-acide autre que la glycine, deux stéréoisomères, appelés énantiomères, qui sont l'image l'un de l'autre dans un miroir. Les α -amino-acides des protéines de tous les êtres vivants connus appartiennent à la série L .

2.1.2 Structure et propriétés de la chaîne latérale des α -amino-acides

Chaque α -amino-acide porte un nom qui a d'abord été abrégé selon un code reprenant ses trois premières lettres à quelques exceptions près. Par la suite, un code à une lettre s'est imposé, car il permet d'écrire et de comparer plus aisément les nombreuses séquences connues.

Dans le répertoire des α -amino-acides, selon la nature de la chaîne latérale, on distingue trois groupes : les α -amino-acides apolaires, les α -amino-acides polaires neutres et les α -amino-acides polaires ionisables. Le caractère apolaire ou polaire des chaînes latérales est fondamental car il conditionne l'hydrophilie ou l'hydrophobicité de ces dernières et déterminent le repliement et la conformation des chaînes polypeptidiques en milieu aqueux. De plus, les structures des chaînes latérales déterminent les réactivités propres à chaque α -amino-acide qui permettent d'effectuer les interactions discriminatives constituant les fonctions des protéines.

Les chaînes latérales apolaires

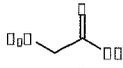
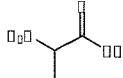
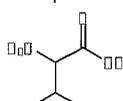
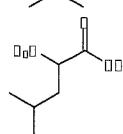
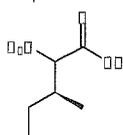
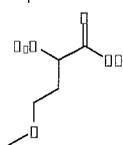
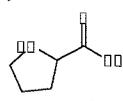
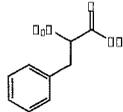
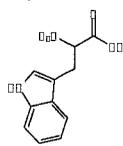
Les chaînes latérales des α -amino-acides apolaires (voir tab. 2.1) sont de nature aliphatique : glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, méthionine et proline, ou aromatique : phénylalanine et tryptophane ; elles sont donc très hydrophobes.

Les chaînes latérales de l'alanine, de la valine, de la leucine puis de l'isoleucine sont constituées d'un nombre croissant d'atomes de carbone. Cette augmentation du nombre d'atomes de carbone s'accompagne d'un caractère hydrophobe de plus en plus marqué en allant de l'alanine à l'isoleucine.

L'isoleucine présente un deuxième centre de chiralité au niveau du carbone β . Il y a donc quatre stéréoisomères. La L-isoleucine est le seul stéréoisomère rencontré dans les protéines.

La méthionine possède un groupe méthylthioéther apolaire dans sa chaîne latérale. Son atome de soufre lui apporte des propriétés chimiques particulières en raison de ses doublets électroniques capables de se lier à des métaux, entre autres.

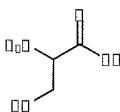
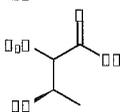
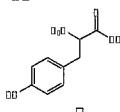
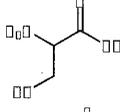
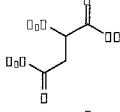
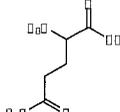
La proline diffère des 19 autres α -amino-acides par le fait que sa chaîne latérale est liée au C_α mais aussi à l'azote du groupe α -amine, il en résulte la formation d'un hétérocycle

	Nom	Symboles		Formule chimique
Chaînes latérales aliphatiques	glycine	<i>Gly</i>	<i>G</i>	
	alanine	<i>Ala</i>	<i>A</i>	
	valine	<i>Val</i>	<i>V</i>	
	leucine	<i>Leu</i>	<i>L</i>	
	isoleucine	<i>Ile</i>	<i>I</i>	
	méthionine	<i>Met</i>	<i>M</i>	
	proline	<i>Pro</i>	<i>P</i>	
Chaînes latérales aromatiques	phénylalanine	<i>Phe</i>	<i>F</i>	
	tryptophane	<i>Trp</i>	<i>W</i>	

TAB. 2.1 – Symbole et formule chimique des acides aminés dont la chaîne latérale est apolaire.

pyrrolidine. La proline est donc un α -imino-acide puisqu'elle possède un groupe amine secondaire et non plus primaire.

La phénylalanine par son groupe benzyle et le tryptophane par son double cycle indole peuvent s'associer par recouvrement de leur nuage électronique π à d'autres composés possédant comme eux un cycle aromatique. La présence d'un groupe polaire NH dans l'hétérocycle indole du tryptophane rend la chaîne latérale de ce dernier moins hydrophile que celle de la phénylalanine.

	Nom	Symboles		Formule chimique
Comportent un groupe hydroxyle	sérine	<i>Ser</i>	<i>S</i>	
	thréonine	<i>Thr</i>	<i>T</i>	
	tyrosine	<i>Tyr</i>	<i>Y</i>	
Comporte un groupe sulfhydrile	cystéine	<i>Cys</i>	<i>C</i>	
Comportent un groupe amide	asparagine	<i>Asn</i>	<i>N</i>	
	glutamine	<i>Gln</i>	<i>Q</i>	

TAB. 2.2 – Symbole et formule chimique des acides aminés dont la chaîne latérale est polaire.

Les chaînes latérales polaires non ionisables

Les chaînes latérales des α -amino-acides polaires non ionisables (voir tab. 2.2) présentent des groupes fonctionnels : hydroxyle, sulfhydrile ou amide.

Les hydroxyles de la sérine et de thréonine, comme ceux des alcools primaires ou secondaires, sont polaires et très peu ionisables mais ils confèrent un certain caractère hydrophile à la chaîne latérale aliphatique et le groupe hydroxyméthyle $-CH_2OH$ de la sérine peut être très réactif au sein des protéines.

La thréonine, comme l'isoleucine, a deux centres de chiralité. La L-thréonine est le seul stéréoisomère rencontré dans les protéines.

L'hydroxyle phénolique de la tyrosine est plus ionisable ($pK_a = 10,5$) que les hydroxyles primaires ou secondaires de la sérine ou de la thréonine et rend la tyrosine moins hydrophobe que la phénylalanine.

Bien que la chaîne latérale de la cystéine soit assez hydrophobe, son sulfhydrile, qui est légèrement ionisable ($pK_a = 8,4$), lui confère une grande réactivité. Elle peut former des liaisons hydrogène avec des atomes d'oxygène ou d'azote ; elle peut perdre son proton et devenir un ion thiolate chargé négativement. Enfin, dans un environnement oxydant, deux résidus cystéine peuvent former au sein d'une chaîne polypeptidique ou entre deux sous-unités d'une protéine une liaison covalente dite liaison (ou pont) di-

sulfure intrachaine ou interchaîne, respectivement. Ces liaisons sont habituellement peu nombreuses dans les protéines mais, en raison de leur nature covalente, elle contribuent grandement à la stabilité de la conformation de ces dernières.

L'asparagine et la glutamine sont les amides des acides aspartique et glutamique. Le groupe amide ne s'ionise pas ; il est peu réactif, mais il est polaire et peut jouer le rôle d'accepteur ou de donneur dans des liaisons hydrogène.

Les chaînes latérales polaires ionisables

	Nom	Symboles		Formule chimique
Comportent un groupe carboxyle	acide aspartique	<i>Asp</i>	<i>D</i>	
	acide glutamique	<i>Glu</i>	<i>E</i>	
Comportent un groupe azoté	lysine	<i>Lys</i>	<i>K</i>	
	arginine	<i>Arg</i>	<i>R</i>	
	histidine	<i>His</i>	<i>H</i>	

TAB. 2.3 – Symbole et formule chimique des acides aminés dont la chaîne latérale est polaire ionisable.

Les chaînes latérales des α -amino-acides polaires ionisables (voir tab. 2.3) possèdent des groupes fonctionnels dont la charge en milieu aqueux est fonction du pH . Ils sont aussi très hydrophiles.

Les chaînes latérales de l'acide aspartique et de l'acide glutamique se terminent par un groupe β - ou γ -carboxyle, respectivement. Au pH physiologique, ces groupes sont ionisés et confèrent donc des charges négatives aux protéines lorsqu'ils se situent à leur périphérie.

Les chaînes latérales de la lysine, de l'arginine et de l'histidine se terminent par des groupes azotés basiques. Celle de la lysine possède un groupe ϵ -amine primaire, celle de l'arginine un groupe guanidine et celle de l'histidine un hétérocycle imidazole. Au

pH physiologique, les chaînes latérales de la lysine et de l'arginine sont protonées et apportent donc des charges positives aux protéines, alors que celle de l'histidine reste en grande partie non ionisée. La chaîne latérale imidazole est un catalyseur nucléophile extrêmement efficace. Dans sa forme non ionisée, l'azote portant l'hydrogène est un électrophile et un donneur de proton dans une liaison hydrogène tandis que l'autre azote est un nucléophile et un accepteur de proton dans une liaison hydrogène.

2.1.3 La liaison peptidique

Les α -amino-acides en solution aqueuse se trouvent sous forme d'ions. L'état d'ionisation dépend du pH . À très bas pH , en milieu très acide, le carboxyle et la fonction amine sont totalement protonés : $-COOH$ et NH_3^+ . Au fur et à mesure que le pH augmente et que le milieu devient plus alcalin, le carboxyle et la fonction amine se déprotonent pour donner $-COO^-$ et $-NH_2$.

Deux α -amino-acides peuvent s'unir (fig. 2.2) par condensation du groupe α -carboxyle de l'un avec le groupe α -amine de l'autre. Cette condensation conduit à la formation d'un

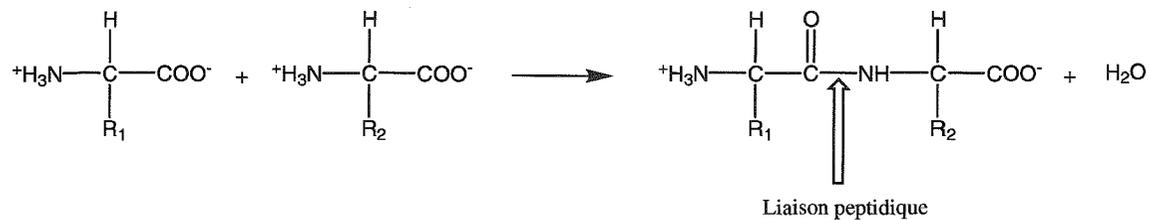


FIG. 2.2 – Réaction de formation d'une liaison peptidique entre deux α -amino-acides.

dipeptide possédant une liaison peptidique $-CO-NH-$ dont le groupe $-CO$ est situé du côté de l'extrémité aminoterminal (N-terminale) et le groupe $-NH$ du côté de l'extrémité carboxyterminale (C-terminale).

La liaison peptidique est plane et polaire. Elle a un moment dipolaire permanent d'environ $3,5D$. En raison de sa polarité, elle est très hydrophile et possède un donneur d'hydrogène, le groupe NH , et un accepteur d'hydrogène, le groupe CO .

L'enchaînement de plusieurs acides aminés par condensations successives aboutit à la formation de chaînes polypeptiques et de protéines.

Dans une chaîne polypeptidique, (fig. 2.3) la séquence des α -amino-acides, c'est-à-dire l'ordre dans lequel ces derniers sont unis, détermine la structure primaire.

2.1.4 Structure et conformation des protéines

Les protéines possèdent la propriété de morphogénèse quasi-autonome, en ce sens qu'un déterminisme interne et autonome assure la formation de leur structure tridimensionnelle, quelle qu'en soit la complexité, à partir de leur structure primaire. Les pro-

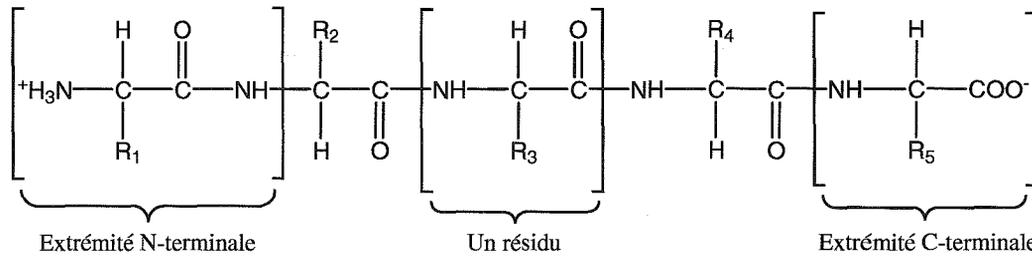


FIG. 2.3 – Une chaîne polypeptidique formée de 5 résidus, (partie reconnaissable d'un α -amino-acide dans un polypeptide).

téines ont donc une structure d'ensemble imposée par la nature et la séquence de leurs α -amino-acides, même si des interactions avec le milieu peuvent moduler certaines conformations ¹.

On distingue, selon leur forme, deux groupes principaux de protéines, les protéines globulaires, solubles ou transmembranaires, d'une part, de beaucoup les plus nombreuses, où le repliement des chaînes polypeptidiques conduit à une structure compacte, et les protéines fibreuses, d'autre part, qui sont des molécules très allongées.

2.2 Modèle d'acides-amino en solution

Selon l'un des principes fondamentaux de la biophysique, la conformation d'une protéine en solution est celle qui minimise l'énergie libre conformationnelle de la protéine en interaction avec le solvant. Le mécanisme qui permet à une protéine d'accéder à une conformation d'énergie libre minimum en solution est appelé repliement.

L'un des domaines parmi les plus actifs dans l'étude des protéines est la compréhension de ce mécanisme. Dans ce but, une grande variété de modèles ont été développés. Dans un premier paragraphe, nous nous intéressons aux champs de force de la mécanique moléculaire qui, par leur topologie, cherchent à rester assez proche des molécules modélisées.

Dans un deuxième paragraphe, nous considérons les modèles *gros grain* qui se focalisent sur les origines physiques du mécanisme de repliement, plus que sur une reproduction fidèle des protéines étudiées.

¹Certaines régions du squelette peptidique, adoptent une conformation régulière en hélice α ou en feuillet plissé β , dite structure secondaire. Les hélices et les feuillets plissés reliés par des boucles de conformation non régulière, se replient en des unités compactes et globulaires appelées domaines dont l'organisation tridimensionnelle constitue la structure tertiaire de la chaîne polypeptidique.

Certaines protéines ont une seule chaîne polypeptidique, d'autres en contiennent plusieurs disposées en une structure quaternaire spécifique.

2.2.1 Mécanique moléculaire et champs de force

Présentation des champs de force

En mécanique moléculaire, une molécule est décrite comme un ensemble de masses ponctuelles, chargées ou non, en interaction. Un champ de force est une fonction des coordonnées de la molécule qui permet de calculer la variation de son énergie potentielle lorsqu'elle s'écarte de sa conformation d'équilibre. Dans un champ de force, la conformation de la molécule est le plus souvent représentée en coordonnées internes. Les champs de force sont écrits comme la somme de plusieurs termes. Chacun de ces termes donnent la variation d'énergie potentielle associée à un type particulier de perturbation de la molécule².

Deux champs de force distincts peuvent présenter des formes analytiques très différentes pour le calcul d'un même type d'interaction.

Pour chaque terme d'un champ de force, les différents paramètres (constantes de force, longueurs de liaison et valeur des angles à l'équilibre, paramètre de van der Waals, charges...) sont fonction de la nature chimique de l'atome considéré, de son degré d'hybridation et de son environnement dans la molécule. Les valeurs de ces paramètres sont issues de l'expérience et/ou de calculs quanto-chimiques précis (*ab initio*, D.F.T...) portant sur la géométrie, les fréquences de vibration, les barrières de rotation d'un ensemble de molécules de référence. Au sens strict, chaque molécule possède son propre champ de force. Toutefois, les paramètres sont ajustés sur un ensemble de molécules apparentées et tout l'intérêt d'un champ de force réside dans sa transférabilité à des molécules de la même famille voire parfois assez différentes de l'ensemble considéré pour mettre en place le champ de force.

Calculs d'énergie libre d'hydratation d'amino-acides utilisant des champs de force classiques

Ces dernières années, plusieurs groupes disposant de moyen de calculs importants ont cherché à calculer les énergies libres d'hydratation de certains amino-acides ou de

²Ainsi, il existe des contributions fonction :

- de l'élongation des liaisons chimiques,
- des angles de valence,
- des angles dièdres,
- des torsions des angles dièdres impropres (éloignement d'un atome du plan de la molécule)
- et aussi des interactions de van der Waals,
- des interactions électrostatiques
- et éventuellement des termes donnant l'énergie résultant de la formation de liaisons hydrogène et des termes de polarisation.

composés homologues de leur chaîne latérale³ en utilisant des champs de force classiquement utilisés pour l'étude de système biologique.

Travaux de Shirts Shirts *et al.* [35] ont calculé l'énergie d'hydratation de composés homologues de la chaîne latérale de 15 acides aminés. Ils ont effectué une étude comparative des résultats obtenus en utilisant les paramètres des champs de force *OPLS - AA* [132], *CHARMM* [133] et *AMBER* [134] pour modéliser ces composés, l'eau étant représentée par le potentiel *TIP3P*. La valeur de la variation d'énergie libre associée au transfert du composé de la phase gazeuse vers le milieu aqueux a été calculée par intégration thermodynamique. Par comparaison avec les données expérimentales, l'erreur sur les valeurs d'énergie libre d'hydratation étaient comprises entre 0,85 et 1,35 kcal.mol⁻¹.

Plus récemment, Shirts *et al.* [36] ont effectué une seconde étude portant toujours sur le calcul des énergies libres de solvation des mêmes 15 composés homologues de chaîne latérale d'acide aminé. Cette fois ils se sont intéressés à l'influence du potentiel utilisé pour modéliser l'eau sur la qualité des résultats. Pour représenter les différents solutés, ils ont utilisé le champ de force *OPLS - AA* car c'est ce potentiel qui, lors de la première étude [35], avait permis d'obtenir par dynamique moléculaire les valeurs d'énergie libre les plus proches des données expérimentales.

Travaux de Mark Villa et Mark [37] ont utilisé le champ de force *GROMOS96* [135] pour calculer par intégration thermodynamique et dynamique moléculaire les coefficients de partitions de composés homologues de 18 acides aminés naturels entre l'eau et le cyclohexane ou l'eau et le chloroforme. Ils ont montré que le champ de force permettait de calculer les énergies libres de solvation des composés apolaires avec une précision satisfaisante. En revanche, dans le cas d'homologues polaires, les énergies d'hydratation sont surestimées.

Travaux de Gu Gu *et al.* [38] ont eux aussi calculé les énergies de solvation d'acides aminés neutres dans l'eau et dans le chloroforme par dynamique moléculaire et intégration thermodynamique. Les solutés étaient modélisés en utilisant le champ de force *AMBER* et l'eau, le potentiel *TIP3P*. L'écart entre les données expérimentales et les valeurs calculées était de 5,1 kJ.mol⁻¹ pour les énergies libres de solvation et de 6,4 kJ.mol⁻¹ pour les énergies libres de transfert entre l'eau et le chloroforme. Dans leur étude, chaque amino-acide *X* est lié à deux résidus glycine selon la séquence *Gly - X - Gly*. Les angles dièdres de la chaîne principale sont fixés pour reproduire une conformation comparable à celle d'une hélice α . Pendant la simulation les atomes appartenant à la

³Composé homologue d'une chaîne latérale : composé organique présentant la même structure et la même composition atomique que la chaîne latérale dont il est l'homologue. Dans ce composé, la liaison de l'atome de carbone correspondant au C_{β} de l'acide aminé avec le C_{α} est remplacée par une liaison avec un atome d'hydrogène.

chaîne principale sont fixes pour maintenir cette conformation et seule la chaîne latérale est flexible.

2.2.2 Modèles *gros grain*

Afin de comprendre les mécanismes physiques à l'origine du repliement des protéines et décrire la nature des forces qui le guident, il est nécessaire d'utiliser des modèles suffisamment simples pour permettre une interprétation non ambiguë et rapide des résultats qu'ils apportent, tout en reproduisant l'ensemble des interactions essentielles au processus de repliement.

Une autre méthode pour étudier le repliement est de développer des modèles et des algorithmes permettant de prédire la structure native d'une protéine à partir de la séquence de ces acides aminés. Dans ce domaine, le gros avantage des modèles *gros grain* [40] sur les modèles tout atome est de posséder un nombre de degrés de liberté beaucoup plus faible et une hypersurface d'énergie potentielle dont la topologie est beaucoup moins complexe. Ces deux propriétés rendent possible la minimisation de l'énergie potentielle du modèle de polypeptide pour accéder à sa conformation native.

Pour concevoir un modèle minimaliste, un protocole envisageable peut être le suivant :

- Choisir le mode de représentation de la chaîne principale du polypeptide et des chaînes latérales des résidus : cette représentation peut aller d'un seul site d'interaction par résidu à plusieurs atomes unifiés par résidu.
- Choisir de limiter l'espace conformationnel de la chaîne polypeptidique à un réseau bi ou tridimensionnel ou de travailler dans un espace continu. Il existe une grande variété de modèles de protéines sur réseau, qui part de modèles très simples sur réseau cubique à des modèles permettant de reproduire une géométrie de la chaîne peptidique comparable à la structure secondaire d'une protéine.
- Le choix du champ de force utilisé pour décrire les interactions est en grande partie dicté par la représentation géométrique. Si un seul résidu est représenté par site d'interaction, le potentiel mis en jeu doit pouvoir reproduire simultanément l'influence d'interactions de nature et d'origine physique très variées. En revanche, si la chaîne peptidique est représentée avec plus de détails, chaque type d'interaction peut être décrit individuellement.
- Mise en place d'un protocole pour l'exploration de l'espace configurationnel du modèle. La dynamique moléculaire est mal adaptée à l'exploration de l'espace des phases d'un modèle sur réseau. Les méthodes les plus utilisées sont les simulations de type Monte-Carlo. De plus pour des modèles sur réseau suffisamment simples, il peut être possible de dénombrer de manière exhaustive l'ensemble des configurations accessibles par le modèle de chaîne polypeptidique.

Le terme modèle minimaliste ou *gros grain* regroupe un ensemble de modèles [136]

allant des simples modèles de polymères sur réseau aux modèles de polypeptides représentés par des atomes unifiés dans un espace continu. Dans ces modèles, le solvant n'est, le plus souvent, pas représenté explicitement. Ses effets sont pris en compte par des potentiels de champ moyen et sont, parfois, inclus dans les termes décrivant les interactions entre monomères distants

2.3 Modèle MB d'acides aminés

2.3.1 Topologie

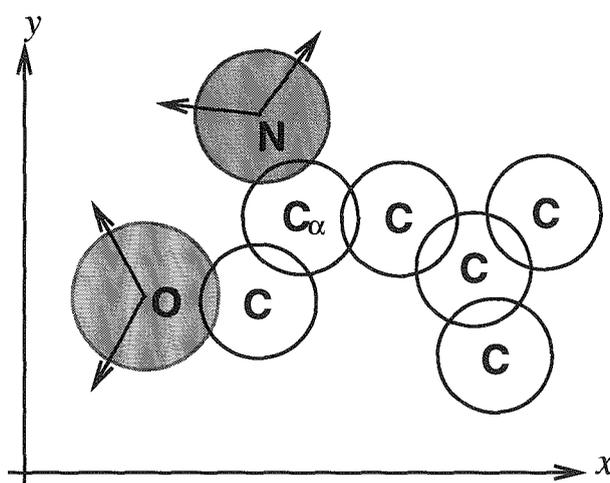


FIG. 2.4 – Une conformation de la leucine représentée avec le modèle MB.

Les acides aminés étudiés sont modélisés dans l'esprit du modèle MB sans tenir compte explicitement des atomes d'hydrogène. Les autres atomes sont représentés par des disques en deux dimensions. La connectivité entre les atomes des solutés est celle qui existe naturellement. La longueur des liaisons entre atomes est fixe.

Les atomes d'oxygène et d'azote des acides aminés peuvent former des liaisons hydrogène avec les molécules d'eau du solvant. Ils sont toujours en fin de chaîne et ils sont représentés par des disques pouvant créer deux liaisons hydrogène orientées à $\pm 120^\circ$ de l'unique liaison chimique de cet atome. Comme pour les molécules d'eau, aucune distinction n'est faite entre groupes donneurs ou accepteurs de liaison hydrogène.

Les atomes de carbone n'ont pas la possibilité de former de liaison hydrogène. Ils sont donc simplement modélisés par des disques dépourvus des bras simulant les liaisons hydrogène.

Le rayon d'un disque est fonction de la nature chimique de l'atome qu'il représente. Le rayon de van der Waals de l'atome d'oxygène $r_{\text{vdW}}^{\text{O}}$ est le même que celui de la molécule d'eau du modèle MB. Puis les rayons de l'azote et du carbone ont été affectés

en respectant l'ordre des numéros atomiques. On a donc : $r_{\text{vdW}}^O = 0,9$, $r_{\text{vdW}}^N = 0,8$ et $r_{\text{vdW}}^C = 0,7$.

2.3.2 Degrés de liberté internes

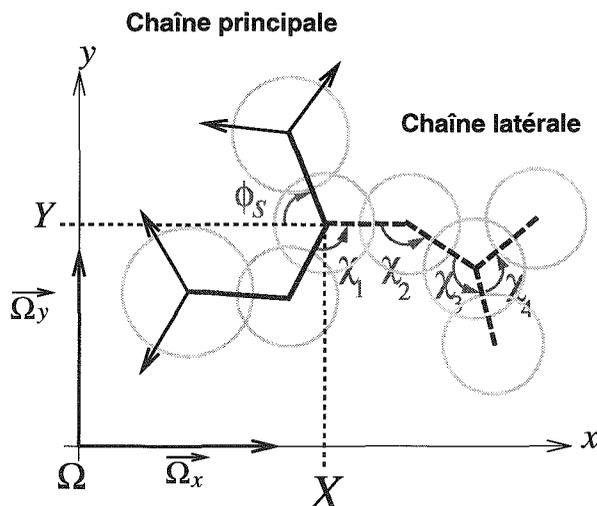


FIG. 2.5 – La leucine est choisie comme exemple pour illustrer les définitions des coordonnées des amino-acides. X et Y sont les coordonnées cartésiennes du carbone C_α . ϕ_s indique l'orientation de la chaîne principale par rapport au vecteur $\vec{\Omega}_x$. χ_1 , χ_2 , χ_3 et χ_4 sont les quatre angles de valence de la chaîne latérale.

Un modèle en $2D$ d'une chaîne moléculaire ne permet pas de représenter les angles dièdres des liaisons chimiques. Une liaison chimique représentée en $3D$ est caractérisée par sa longueur, les angles de valence et son angle dièdre. Si les longueurs et les angles de valence fluctuent peu autour de leur valeur moyenne, les angles dièdres constituent les degrés de liberté principaux de la conformation. Les atomes $N - C_\alpha - CO$ constituant la chaîne principale d'un peptide sont supposés rigides dans ce modèle. Les degrés de liberté du modèle de soluté sont donc uniquement les angles de valence des liaisons chimiques de la chaîne latérale notés χ_j . Cela permet de reproduire les propriétés de flexibilité de la chaîne latérale des acides aminés. Ainsi une conformation du soluté est décrite par l'ensemble des coordonnées $\Phi_{\text{sol}} = \{X, Y, \phi_s, \chi_j\}$. La définition de X , Y , ϕ_s et χ_j est illustrée sur la figure 2.5.

2.3.3 Paramétrisation

Les paramètres énergétiques de van der Waals, $\varepsilon_{\text{vdW}}^{(i)}$, sont choisis indépendants de la nature des atomes. En revanche, la distance d'équilibre du potentiel de Lennard Jones, $r_{\text{vdW}}^{(i)}$ est fonction de la nature chimique de l'atome i .

Les paramètres de van der Waals des atomes de différentes natures sont combinés en respectant la règle suivante : $r_{\text{vdW}}^{(ij)} = (r_{\text{vdW}}^{(i)} r_{\text{vdW}}^{(j)})^{1/2}$. L'ensemble des paramètres énergétique et topologiques sont regroupés dans le tableau 2.4 pour chacun des différents types d'atome.

	$\varepsilon_{\text{vdW}}^i$	r_{vdW}^i	$\varepsilon_{\text{HB}}^i$	r_{HB}^i
Molécule d'eau	-0,1	0,9	-1,0	1,0
Atome d'oxygène <i>O</i>	-0,1	0,9	-2,0	1,0
Atome d'azote <i>N</i>	-0,1	0,8	-1,5	1,0
Atome de carbone <i>C</i>	-0,1	0,7	-	-

TAB. 2.4 – Profondeur du puits du potentiel de van der Waals $\varepsilon_{\text{vdW}}^{(i)}$ et rayon de van der Waals $r_{\text{vdW}}^{(i)}$ de chacun des types des atomes composant les acides aminés. $\varepsilon_{\text{HB}}^{(i)}$ est la valeur de l'énergie résultant de la formation d'une liaison hydrogène optimale entre l'atome *i* et une molécule d'eau, $r_{\text{HB}}^{(i)}$ est la longueur d'une telle liaison.

La longueur des bras modélisant les liaisons hydrogène des atomes d'oxygène et d'azote avec une molécule d'eau est fixée à la même valeur que celle de l'eau. En revanche, l'intensité maximale de cette interaction dépend du type d'atome impliqué dans l'interaction. Des calculs de chimie théorique [137, 138] montrent que l'énergie résultant de la formation d'une liaison hydrogène entre une molécule d'eau et un atome d'azote ou un atome d'oxygène est plus basse que l'énergie issue de l'association de deux molécules d'eau toujours par liaison hydrogène. Ainsi les différents paramètres énergétiques relatifs aux liaisons hydrogène de ce modèle ont été choisis de telle sorte à reproduire ce phénomène.

2.3.4 Les acides aminés étudiés

L'objectif de ce travail est d'effectuer une étude comparative en fonction de la température des mécanismes de solvation d'amino-acides hydrophobes et d'amino-acides hydrophiles. Dans ce but, nous nous intéressons au transfert en solution, d'acides aminés possédant des chaînes latérales ayant un caractère soit polaire, soit apolaire et présentant différentes tailles et formes.

Nous nous sommes intéressés au transfert en milieu aqueux de la glycine, dont la représentation avec le modèle MB est montrée sur la figure 2.6. Cette chaîne ne présente pas de degré de liberté interne.

Les chaînes latérales de l'alanine, de la valine, de la leucine et de l'isoleucine⁴, représentées sur la figure 2.7, constituées uniquement d'atomes de carbone, sont choisies comme modèles de solutés hydrophobes.

⁴Ces chaînes sont de différentes longueurs. La leucine et l'isoleucine sont des chaînes isomères.

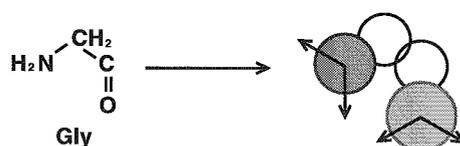


FIG. 2.6 – Glycine représentée avec le modèle MB à droite et sa formule chimique à gauche. La glycine n'a pas de chaîne latérale.

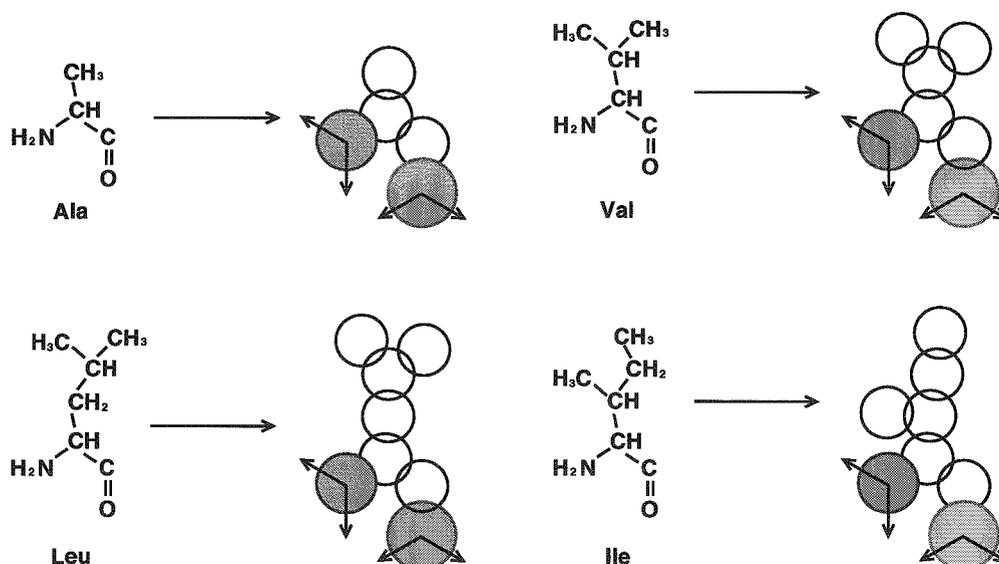


FIG. 2.7 – Alanine, valine, leucine et isoleucine représentées avec le modèle MB et leur formule chimique. Les chaînes latérales de ces résidus sont hydrophobes.

L'asparagine et la glutamine sont les résidus hydrophiles étudiés dans cette thèse. Les atomes d'azote et d'oxygène situés à l'extrémité de leur chaîne latérale leur confèrent ce caractère hydrophile. Les chaînes latérales de ces deux acides aminés sont très semblables. Elles diffèrent, seulement par la présence d'un groupe CH_2 surnuméraire dans la glutamine. Ces amino-acides sont représentés sur la figure 2.8.

Nous nous sommes aussi intéressés au transfert en milieu aqueux de composés formés à partir de la chaîne latérale des amino-acides de notre ensemble d'étude. La coupure entre la chaîne principale d'un acide aminé et sa chaîne latérale est faite entre le C_α et le C_β . (voir sur la figure 2.5 à la page 66 l'illustration prenant pour exemple la leucine.) Ces composés sont appelés homologues (voir la note 3 à la page 63) de la chaîne latérale de l'acide aminé considéré. L'étude du transfert en solution des chaînes latérales permet, d'une part, de comprendre l'influence de la chaîne principale d'un peptide sur les mécanismes de solvatation et, d'autre part, d'inclure dans notre ensemble d'étude des solutés purement hydrophobes (homologues des chaînes latérales de l'alanine, de la valine, de la leucine et de l'isoleucine.)

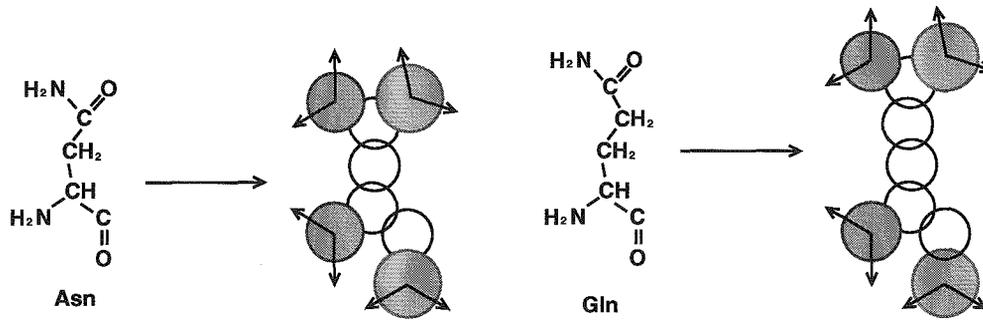


FIG. 2.8 – Formule chimique et représentation de l'asparagine et de la glutamine avec le modèle MB. Les chaînes latérales de ces acides aminés présentent un caractère hydrophile apporté par les atomes d'azote et d'oxygène pouvant former des liaisons hydrogène avec l'eau.

2.3.5 Énergie des amino-acides en solution

Nous étudions les phénomènes de solvation des amino-acides décrits ci-dessus, transférés séparément en solution aqueuse.

L'énergie potentielle totale de la solution s'écrit :

$$E_1(\Phi, \Phi_{sol}) = E_0(\Phi) + E_s(\Phi, \Phi_{sol}) \quad (2.1)$$

où Φ est la configuration des N molécules de solvant et Φ_{sol} la conformation du résidu. Le terme $E_0(\Phi)$ est le terme des interactions solvant-solvant a déjà été discuté à la page 35.

L'énergie du soluté est la somme d'une contribution de liaison hydrogène et d'une contribution de van der Waals entre le soluté et l'eau et d'une contribution de van der Waals entre les atomes du résidu :

$$E_s(\Phi, \Phi_{sol}) = E_{r-w}^{HB}(\Phi, \Phi_{sol}) + E_{r-w}^{vdW}(\Phi, \Phi_{sol}) + E_{r-r}^{vdW}(\Phi_{sol}) \quad (2.2)$$

où l'indice $r-w$ est pour l'interaction résidu eau et l'indice $r-r$ pour l'interaction résidu résidu.

La contribution des liaisons hydrogène à l'énergie de solvation est :

$$E_{r-w}^{HB}(\Phi, \Phi_{sol}) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{N_s} E_{ij}^{HB} \quad (2.3)$$

où la première somme est effectuée sur les N molécules de solvant et la deuxième sur les N_s atomes du soluté. E_{ij}^{HB} est l'énergie de la liaison hydrogène entre la molécule d'eau numéro i et l'atome du soluté numéro j . Cette énergie est calculée suivant le même principe que l'énergie d'une liaison hydrogène entre deux molécules d'eau :

$$E_{ij}^{HB} = \varepsilon_{HB} G(r_{ij} - r_{hb}^{(j)}) \sum_{\alpha_i=1}^3 \sum_{\alpha_j=1}^2 G(\vec{i}_{\alpha_i} \cdot \vec{u}_{ij} - 1) G(\vec{j}_{\alpha_j} \cdot \vec{u}_{ij} + 1) \quad (2.4)$$

Les vecteurs \vec{v}_{α_i} (fig. 2.9) représentent les directions des bras de la molécule d'eau au nombre de 3 et les vecteurs \vec{j}_{α_j} représentent les bras de l'atome du soluté au nombre de 2.

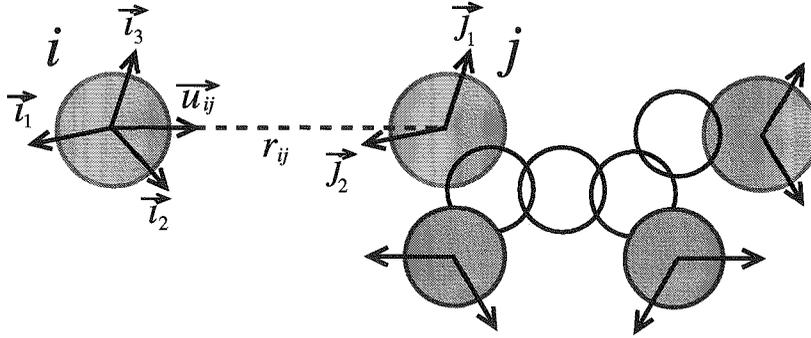


FIG. 2.9 – Sur cet exemple une molécule d'eau i est en interaction avec un atome d'oxygène de l'asparagine noté j . Les vecteurs unitaires $\vec{v}_1, \vec{v}_2, \vec{v}_3, \vec{j}_1$ et \vec{j}_2 , indiquent les directions privilégiées selon lesquelles la molécule d'eau ou l'atome du résidu peuvent former des liaisons hydrogène. Le vecteur unitaire \vec{u}_{ij} est défini selon le segment liant le centre de la molécule d'eau au centre de l'atome du résidu. La distance entre ces deux centres est notée r_{ij} .

Les interactions entre les molécules d'eau et les atomes de l'acide aminé apportent une contribution de type énergie de van der Waals à l'énergie de solvation :

$$E_{r-w}^{\text{vdW}}(\Phi, \Phi_{\text{sol}}) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{N_s} \varepsilon_{\text{vdW}}^{(ij)} \left[2 \left(\frac{r_{\text{vdW}}^{(ij)}}{r_{ij}} \right)^6 - \left(\frac{r_{\text{vdW}}^{(ij)}}{r_{ij}} \right)^{12} \right] \quad (2.5)$$

L'énergie de van der Waals intramoléculaire du soluté a pour origine les interactions entre les différentes paires d'atomes de ce résidu :

$$E_{r-r}(\Phi_{\text{sol}}) = \sum_{i=1}^{N_s} \sum_{j>i}^{N_s} \varepsilon_{\text{vdW}}^{(ij)} \left[2 \left(\frac{r_{\text{vdW}}^{(ij)}}{r_{ij}} \right)^6 - \left(\frac{r_{\text{vdW}}^{(ij)}}{r_{ij}} \right)^{12} \right] \quad (2.6)$$

2.4 Méthodes et algorithmes

2.4.1 Calcul des grandeurs thermodynamiques

Dans le cas de la solution, la valeur moyenne d'une quantité A à la température T et la pression P est donnée par :

$$\langle A \rangle_1 = \frac{\int A(\Phi, \Phi_{\text{sol}}) \exp \left(-\frac{E_1(\Phi, \Phi_{\text{sol}}) + PV(\Phi, \Phi_{\text{sol}})}{T} \right) d\Phi d\Phi_{\text{sol}}}{\int \exp \left(-\frac{E_1(\Phi, \Phi_{\text{sol}}) + PV(\Phi, \Phi_{\text{sol}})}{T} \right) d\Phi d\Phi_{\text{sol}}} \quad (2.7)$$

En reprenant la valeur moyenne de A pour le solvant pur donnée par l'équation 1.18 (p. 42), La variation de la quantité A résultant du transfert en solution du soluté est exprimée :

$$\Delta\langle A \rangle = \langle A \rangle_1 - \langle A \rangle_0 \quad (2.8)$$

2.4.2 Simulation de type Monte-Carlo dans l'ensemble NPT

Les propriétés des résidus en solution sont obtenues grâce à des moyennes statistiques calculées à l'équilibre thermodynamique en utilisant la méthode MC et l'algorithme de Metropolis [42,82]. Pour chaque température et pression auxquelles le transfert dans l'eau d'un soluté est étudié, une simulation est réalisée dans l'ensemble NPT.

La méthode générale utilisée pour effectuer une simulation de MC de la solution est la même que celle présentée au paragraphe 1.3.8 à la page 42 et en annexe A à la page 175.

Toutefois, aux degrés de liberté de l'eau pure, il faut ajouter les degrés de liberté du résidu qui peuvent être perturbés à chaque pas de MC selon le même principe et avec la même probabilité que les degrés de liberté des molécules d'eau :

$$\chi_j \rightarrow \chi_j + \xi \delta\chi_j. \quad (2.9)$$

Les modifications de volume sont également effectuées selon le même protocole que dans le cas de l'eau pure.

2.4.3 Calcul de l'enthalpie libre de transfert

Les enthalpies libres d'hydratation des amino-acides et de leur chaîne latérale sont calculées en fonction de la température. Le processus d'hydratation d'un composé est défini comme le transfert de ce composé d'une phase gazeuse hypothétique infiniment diluée vers le solvant aqueux. La valeur de la variation de l'enthalpie libre associée à ce transfert en solution est calculée par intégration thermodynamique (IT), méthode dont le principe est décrit en annexe B à la page 177.

Chapitre 3

Validation du modèle

Dans ce chapitre, nous allons présenter et discuter les résultats des simulations de transfert des acides aminés complets ou de leurs chaînes latérales dans l'eau. Nous comparerons les résultats théoriques obtenus avec notre modèle à des données expérimentales ce qui nous permettra de valider le modèle de soluté.

3.1 Enthalpie libre de transfert

3.1.1 Protocole de simulation

Le système étudié est composé du soluté (un acide aminé ou une chaîne latérale de l'ensemble d'étude) et du solvant formé de 120 molécules d'eau. Le volume initial de la boîte utilisée est $V = 225$. Cette boîte est répliquée dans l'espace pour obtenir des conditions limites périodiques. Dans les calculs d'énergie d'interaction, aucun rayon de coupure n'intervient à l'exception de celui imposé par la convention de l'image minimum.

Toutes les simulations de transfert d'un soluté dans le solvant aqueux, ont été effectuées dans l'ensemble isotherme isobare, NPT . La pression est constante $P = 0,19$. Les températures sont comprises entre 0,19 et 0,30 avec un pas de 0,01. Nous avons choisi de travailler à cette pression et à ces températures, car c'est dans ces conditions que le modèle MB reproduit les propriétés thermodynamiques de l'eau liquide avec un bon accord qualitatif.

Pour déterminer l'enthalpie libre de transfert de chaque soluté, nous avons réalisé une série de 9 simulations, avec des configurations initiales différentes, afin de pouvoir estimer l'erreur statistique. Chaque configuration initiale est générée aléatoirement, en excluant les conformations qui n'ont pas de sens physique.

Pendant l'intégration thermodynamique, la valeur du paramètre λ (voir annexe B à la page 177) évolue de 0 à 1 en 26 étapes ou fenêtres. Au début de chaque fenêtre, le système est thermalisé pendant les $3 \cdot 10^6$ premiers pas et l'échantillonnage statistique est effectué sur les $12 \cdot 10^6$ pas suivants.

3.1.2 Chaînes latérales hydrophobes

L'évolution en fonction de la température de l'enthalpie libre d'hydratation des chaînes latérales de l'alanine, de la valine, de l'isoleucine de la leucine est représentée sur la courbe 3.1.

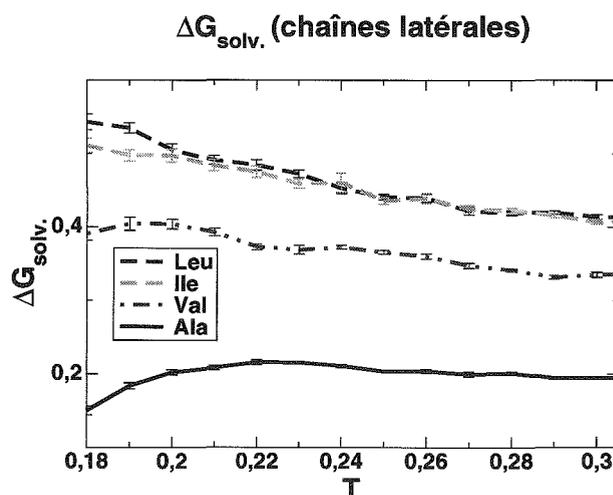


FIG. 3.1 – Enthalpie libre d'hydratation en fonction de la température de composés homologues des chaînes latérales hydrophobes.

L'étude préliminaire de ces courbes nous permet d'énoncer les résultats suivants :

- À haute température, les enthalpies libres convergent toutes vers 0. Ce résultat montre que l'hydrophobicité diminue avec la température.
- Les enthalpies libres d'hydratation des chaînes latérales sont positives quelle que soit la température.
- Elles sont proportionnelles à leur taille.
- Celles des chaînes latérales de l'isoleucine et de la leucine sont très proches.

Le premier point, qui est en accord avec le caractère hydrophobe de ces composés, et les deux suivants nous permettent d'écrire les relations suivantes quelle que soit la température :

$$\Delta G_{\text{solv}}^{\text{Ile}} \approx \Delta G_{\text{solv}}^{\text{Leu}}$$

$$0 < \Delta G_{\text{solv}}^{\text{Ala}} < \Delta G_{\text{solv}}^{\text{Val}} < \Delta G_{\text{solv}}^{\text{Ile}}$$

En considérant plus en détail les enthalpies libres de solvation, il est possible de distinguer deux groupes de solutés différents. Pour le premier groupe constitués des chaînes latérales de l'isoleucine et de la leucine, ΔG_{solv} est une fonction décroissante de la température. Pour le deuxième groupe constitué de la chaîne latérale de l'alanine et de la valine, ΔG_{solv} passe par un maximum. On a donc :

- $\frac{d\Delta G_{\text{solv}}}{dT} < 0$ pour les chaînes latérales de Leu et Ile.

- $\frac{d\Delta G_{\text{solv}}}{dT} > 0$ pour les chaînes latérales de de Ala et Val à basse température.
- $\frac{d\Delta G_{\text{solv}}}{dT} < 0$ pour les chaînes latérales de de Ala et Val à haute température.
- La température pour laquelle ΔG_{solv} est maximum est plus basse pour la chaîne latérale de Val que pour celle de Ala.

D'après les lois de la thermodynamique, on a la relation donnant l'entropie de solvation :

$$\Delta S_{\text{solv}} = - \left(\frac{\partial \Delta G_{\text{solv}}}{\partial T} \right)_P$$

Nous pouvons d'ores et déjà constater que le transfert des chaînes latérales de la leucine et de l'isoleucine dans l'eau est accompagné d'une augmentation de l'entropie quelle que soit la température. L'apparition d'un extremum dans l'évolution de ΔG_{solv} de l'alanine et de la valine correspond à l'annulation de l'entropie de solvation. L'origine de ces phénomènes sera étudiée plus en détails plus loin.

Cette différence de comportement dans l'évolution en fonction de la température de ΔG_{solv} entre la chaîne latérale de l'alanine et les autres chaînes latérales hydrophobes peut s'expliquer par leurs très nettes différences de taille, (voir tableau 3.1) de nombre de degrés de liberté et de topologie.

Acide aminé	$V_{\text{a a}}$	$V_{\text{hom. ch. lat.}}$
Gly	1,616	0,000
Ala	1,933	0,385
Val	2,568	1,020
Ile	2,886	1,337
Leu	2,886	1,337
Asn	3,164	1,616
Gln	3,482	1,933

TAB. 3.1 – Volumes des différents acides aminés $V_{\text{a a}}$ et de composés homologues $V_{\text{hom. ch. lat.}}$ de leur chaîne latérale exprimés en r_{HB}^2

Les modèles des chaînes latérales de la valine, de la leucine sont de tailles plus importantes que l'alanine. Ils peuvent aussi se trouver dans différentes conformations. Les mécanismes et la thermodynamique de solvation de ces modèles sont certainement bien plus riches des mécanismes de solvation d'un composé hydrophobe réel que ceux intervenant lors de l'introduction dans le solvant d'un disque qui représente la chaîne latérale de l'alanine dans le modèle MB. En effet, un soluté réel tel qu'un hydrocarbure ou un acide aminé sera une molécule de taille significativement plus importante que la taille des molécules d'eau et pourra se trouver dans de nombreuses conformations dont

le nombre est directement lié au nombre de ses degrés de liberté.

3.1.3 Chaînes latérales hydrophiles

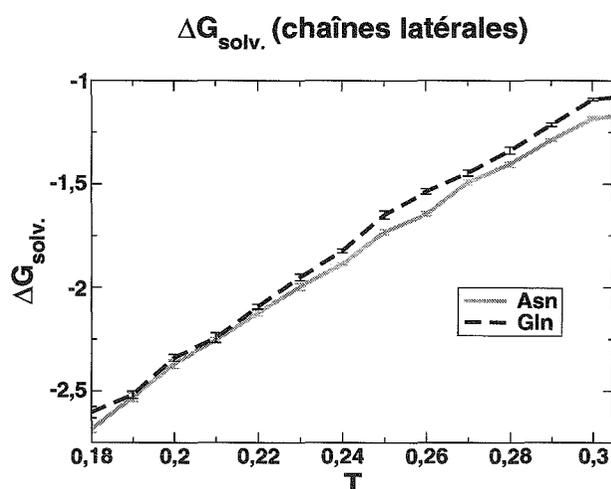


FIG. 3.2 – Enthalpie libre d'hydratation en fonction de la température de composés homologues des chaînes latérales hydrophiles.

Les évolutions en fonction de la température des enthalpies libres d'hydratation des chaînes latérales de l'asparagine et la glutamine sont reportées sur la figure 3.2.

Ces enthalpies sont toujours négatives. Cela traduit l'hydrophilie de ces deux solutés. De plus on a toujours :

$$\Delta G_{\text{solv.}}^{\text{Asn}} < \Delta G_{\text{solv.}}^{\text{Gln}} < 0.$$

Comme la chaîne latérale de la glutamine compte un atome de carbone de plus que celle de l'asparagine, elle est donc légèrement moins hydrophile. Bien que relativement proches, les valeurs des enthalpies libres de solvatation de ces deux composés sont en accord avec cette donnée.

De plus, on a toujours :

$$\Delta S_{\text{solv.}} = -\frac{d\Delta G_{\text{solv.}}}{dT} < 0$$

pour les chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine, ce qui sera commenté plus loin.

Ces résultats montrent que l'hydrophilie apportée par les atomes d'oxygène et d'azote prédomine sur l'hydrophobicité des atomes de carbone de la chaîne.

3.1.4 Importance du paramétrage

Ces résultats sont très sensibles au jeu de paramètres utilisés.

3.1. Enthalpie libre de transfert

Dans un premier temps, nous avons choisi d'utiliser les paramètres de l'interaction eau-eau pour le calcul des interactions de van der Waals et de liaisons hydrogène entre soluté et solvant, c'est à dire :

$$\epsilon_{\text{vdW}}^{\text{C}} = \epsilon_{\text{vdW}}^{\text{N}} = \epsilon_{\text{vdW}}^{\text{O}} = 0,1$$

et

$$\epsilon_{\text{HB}} = \epsilon_{\text{HB}}^{\text{N}} = \epsilon_{\text{HB}}^{\text{O}} = 1,0.$$

Avec ces valeurs, les enthalpies libres de solvation de l'asparagine et de la glutamine étaient négatives à basse température et positives à haute température. De plus, l'enthalpie libre de solvation de l'alanine était positive quelle que soit la température, quand bien même le caractère hydrophile apporté par la chaîne principale de cet acide aminé est prépondérant sur le caractère hydrophobe de sa chaîne latérale. Ces premiers résultats étaient en contradiction avec le caractère hydrophile des amino-acides telles que l'asparagine ou la glutamine et montraient que le choix de la valeur des paramètres énergétiques devait être affiné.

Comme des résultats expérimentaux [139] d'enthalpie libre de solvation des chaînes latérales des amino-acides étaient disponibles à $T = 298\text{K}$, nous avons ajusté les paramètres énergétiques afin que les valeurs calculées avec notre modèle des enthalpies libres de solvation des chaînes latérales à la température, $T = 0, 20$, soient en bon accord qualitatif avec les données expérimentales. Nous avons choisi de travailler à la température $T = 0, 20$ car, au voisinage de cette température, le modèle MB reproduit qualitativement les propriétés thermodynamiques de l'eau liquide à basse température au dessus de 4°C .

Dans le cas des chaînes latérales hydrophobes, l'accord entre données expérimentales à $T = 298\text{K}$ et valeurs calculées à $T = 0, 20$ était déjà très satisfaisant. En revanche, les enthalpies libres d'hydratation de l'alanine et de la glutamine, bien que négatives, avaient des valeurs bien trop faibles.

Comme les résultats obtenus sur les chaînes latérales hydrophobes étaient satisfaisants, nous avons conservé les paramètres énergétiques du potentiel de Lennard-Jones et nous avons ajusté les paramètres énergétiques décrivant les liaisons hydrogène entre soluté et solvant pour améliorer la qualité des résultats obtenus avec les chaînes latérales hydrophiles.

Ce choix est justifié expérimentalement par la faible variation de l'intensité des interactions de van der Waals (quelques dixièmes de kcal.mol^{-1}) dans les interactions impliquant des atomes de carbone, d'azote ou d'oxygène.

À l'opposé, la force de la liaison hydrogène entre le carboxyle d'une amide et une molécule d'eau est plus importante que la force d'une liaison hydrogène entre le groupe amine de cette même amide et une molécule d'eau. Ces liaisons hydrogène sont toutes les

deux plus fortes qu'une liaison hydrogène entre deux molécules d'eau. L'énergie de ces liaisons a été déterminée par des calculs quantiques [138] en vue de la paramétrisation du champ de force *MM4*. Ces résultats sont regroupés dans le tableau tab. 3.2.

Liaison hydrogène	ϵ_{HB} (kcal.mol ⁻¹)
$H_2O \cdots H - OH$	-5,4
$H_2O \cdots H - N$	-5,7
$HO - H \cdots O = C$	-7,0

TAB. 3.2 – Énergie de la liaison hydrogène entre deux molécules d'eau, entre une molécule d'eau et un groupe amide et entre une molécule d'eau et un groupe carboxyle. L'énergie du dimère de l'eau provient de la référence [137]. Les deux autres sont issues de la référence [138].

Il est donc nécessaire de donner aux paramètres énergétiques des liaisons hydrogène des valeurs respectant la force relative des liaisons décrites. Ainsi, nous avons choisi ces valeurs de telle sorte que les paramètres vérifient :

$$\epsilon_{\text{HB}} > \epsilon_{\text{HB}}^{\text{N}} > \epsilon_{\text{HB}}^{\text{O}}$$

Nous avons gardé ϵ_{HB} provenant du modèle MB de l'eau. Après essais de plusieurs jeux de paramètres différents, nous avons choisi : $\epsilon_{\text{HB}}^{\text{N}} = -1,5$ et $\epsilon_{\text{HB}}^{\text{O}} = -2,0$ car, de toutes les valeurs essayées, ce sont celles qui permettent d'obtenir le meilleur accord qualitatif entre les valeurs des enthalpies libres de solvation des chaînes latérales calculées et les données expérimentales.

3.1.5 Comparaison avec l'expérience

Nous avons relevé dans la littérature [139] des données expérimentales donnant les enthalpies libres d'hydratation d'homologues des chaînes latérales des acides aminés à la température $T = 298\text{K}$. Ces données sont regroupées dans le tableau de la figure 3.3. Nous avons tracé les valeurs des enthalpies libres d'hydratation calculées en fonction de la valeur expérimentale pour toutes les chaînes latérales étudiées. Ces courbes ont été tracées pour toutes les températures. La température de 0,23, montrée sur la fig. 3.3, est celle qui présente la meilleure corrélation entre les valeurs calculées et les données expérimentales à $T = 298\text{K}$. Ce très bon accord entre l'expérience et des valeurs issues de calculs permet de valider le modèle MB appliqué aux chaînes latérales d'acide aminé¹.

¹Précédemment, nous avons vu que la transition solide-liquide de l'eau apparaît à $T = 0,17$. De plus, nous constatons que les résultats expérimentaux obtenus à la température $T = 298\text{K}$ semblent être simulés correctement à $T = 0,23$. Une correspondance peut être établie entre la température expérimentale et celle utilisée dans le modèle, au moins dans cette région de $T = 0,17$ à $T \approx 0,30$: et on a :

$$0,01 \text{ unité de temp.} \approx 4,17\text{K}$$

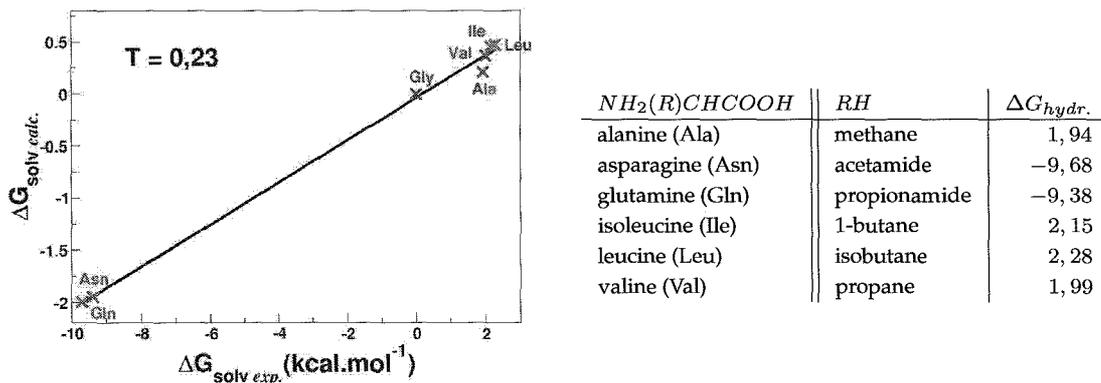


FIG. 3.3 – Le tableau regroupe les données expérimentales des enthalpies libres d’hydratation des chaînes latérales des acides aminés. Ces valeurs correspondent à l’énergie libre de transfert de la phase gazeuse vers une solution aqueuse diluée tamponnée à $pH = 7$ et à $T = 298K$. Le graphe présente les enthalpies libres d’hydratation calculées avec le modèle MB à la température réduite $T = 0,23$ en fonction des valeurs expérimentales du tableau.

3.1.6 Acides aminés

Nous allons étudier maintenant le transfert des acides aminés complets dans l’eau.

La figure 3.4 montre l’évolution de l’enthalpie libre de solvatation des acides aminés en fonction de la température.

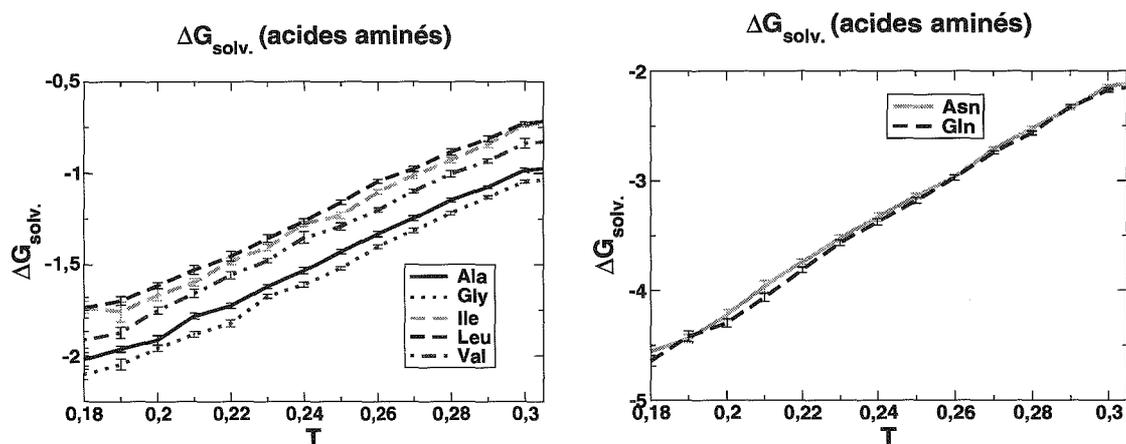


FIG. 3.4 – Enthalpie libre d’hydratation en fonction de la température des amino-acides dont la chaîne latérale est apolaire (à gauche) ou polaire (à droite).

Dans notre modèle les atomes d’hydrogène n’étant pas représentés, la partie à ajouter

aux chaînes latérales n'est autre que l'acide aminé glycine.

Toutes les enthalpies libres de transfert sont négatives et croissantes avec la température.

L'asparagine et la glutamine sont de loin les acides aminés les plus hydrophiles.

Viennent ensuite, la glycine, l'alanine, la valine, l'isoleucine et la leucine. Le caractère hydrophile diminue avec l'augmentation de la taille de la chaîne latérale hydrophobe. Toutefois, l'effet qui prédomine est l'affinité pour le milieu aqueux apportée par la chaîne principale $NH - C_{\alpha} - CO$. Cela montre que la capacité des atomes d'azote et d'oxygène à former des liaisons hydrogène avec l'eau joue un rôle prédominant dans la solvation.

Repliement des protéines

Ici, il faut se poser la question du repliement des protéines. En effet, dans notre modèle, tous les acides aminés ont une enthalpie libre d'hydratation négative. Il semblerait donc que les protéines aient une prédilection à adopter des conformations étendues. En fait, il faut s'intéresser aux propriétés de la chaîne latérale des acides aminés. Dans une protéine globulaire, ce sont les acides aminés qui ont la plus faible enthalpie libre d'hydratation qui se trouvent préférentiellement à l'intérieur de la structure, c'est-à-dire ceux dont la chaîne latérale est hydrophobe et non pas des acides aminés dont l'enthalpie libre d'hydratation serait positive.

La configuration prise par une chaîne polypeptidique en milieu aqueux dépend de l'équilibre entre plusieurs énergies résultat des mécanismes d'hydratation des différents types de chaînes latérales (polaires et non polaires, chargées ou neutres) :

- minimisation des contacts entre l'eau et les chaînes latérales aliphatiques ou aromatiques au profit d'interactions hydrophobes entre résidus,
- diminution de l'intensité des interactions entre charges par la forte permittivité de l'eau,
- l'eau peut remplir des cavités internes dans la protéine et stabiliser des structures, notamment en formant un réseau de liaisons hydrogène.

Rose [140] a analysé les surfaces accessibles au solvant de 4410 résidus appartenant à 23 protéines. Il a réalisé des histogrammes représentant le pourcentage en nombre des résidus de chaque type en fonction du pourcentage de leur surface non accessible au solvant dans la protéine par rapport à une situation de référence. Pour un résidu X , l'état de référence est la surface accessible au solvant dans le tripeptide $Gly - X - Gly$. Ces histogrammes montrent qu'un certain nombre des résidus dont la chaîne latérale est hydrophobe tels que la leucine, l'isoleucine, l'alanine ou la valine ont, au sein d'une protéine, une fraction de leur surface accessible au solvant. De la même façon, des résidus dont la chaîne latérale présente un caractère hydrophile, comme l'asparagine ou la glutamine peuvent être en partie enfouis. Ainsi, l'aire de la surface au solvant d'une protéine repliée est plus grande que celle de l'ellipsoïde qui l'envelopperait complètement, mais

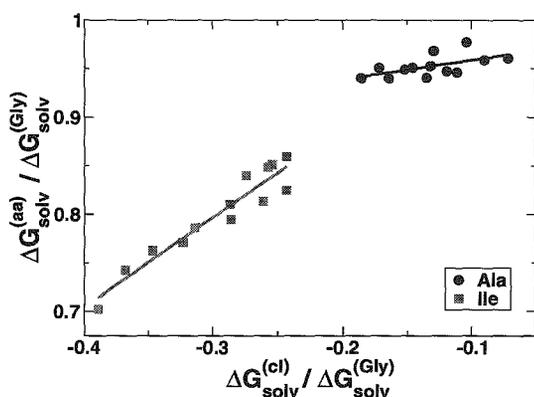
elle est nettement plus petite que la surface qui correspondrait à la même chaîne étendue. L'idée selon laquelle l'extérieur d'une protéine est *tout polaire* et l'intérieur *tout non polaire* est trop réductrice [47]. Le repliement d'une protéine est gouverné par les propriétés des chaînes latérales de chaque résidu formant la chaîne polypeptidique et par la séquence de ces résidus. Le repliement est un mécanisme concerté dont la compréhension nécessite la prise en compte simultanée de chacun des acides aminés formant la protéine.

Non-additivité de l'enthalpie libre d'hydratation

On peut aussi vérifier que l'enthalpie libre de solvation de l'acide aminé n'est pas une simple somme des enthalpies libres de la chaîne latérale et de la partie formant la chaîne principale du polypeptide. Si cette hypothèse d'additivité était fondée l'enthalpie libre de transfert d'un acide aminé pourrait être écrite :

$$\Delta G_{\text{solv}}^{(\text{aa})} = a\Delta G_{\text{solv}}^{(\text{cl})} + b\Delta G_{\text{solv}}^{(\text{Gly})} \quad (3.1)$$

où $\Delta G_{\text{solv}}^{(\text{cl})}$ est l'enthalpie libre d'hydratation de la chaîne latérale et $\Delta G_{\text{solv}}^{(\text{Gly})}$ celle de la glycine. Pour chaque acide aminé les valeurs des paramètres a et b sont calculées par régression linéaire grâce aux enthalpies libres obtenues aux différentes températures. Les



	a	b	r
Ala	0,20	0,98	0,584
Val	0,78	1,05	0,905
Leu	0,97	1,67	0,955
Ile	0,93	1,07	0,955

TAB. 3.3 – Tableau donnant les valeurs des coefficients a et b de l'équation 3.1 pour chacun des acides aminés dont la chaîne latérale est apolaire. À gauche, à titre illustratif, les droites de régression de $\frac{\Delta G_{\text{solv}}^{(\text{aa})}(T)}{\Delta G_{\text{solv}}^{(\text{Gly})}(T)} = f\left(\frac{\Delta G_{\text{solv}}^{(\text{cl})}(T)}{\Delta G_{\text{solv}}^{(\text{Gly})}(T)}\right)$ obtenues pour Ala et Ile.

résultats (tab. 3.3) montrent clairement que l'enthalpie libre d'hydratation d'un composé ne peut pas forcément s'écrire comme une somme des contributions de sous-parties. Or, il existe des modèles de calcul d'énergies libres de solvation de protéines qui s'appuient sur cette hypothèse. Par exemple, Lee et Richards [141] ont introduit une méthode de calcul de l'énergie libre de solvation d'une protéine pour chaque conformation (n), en

écrivaint :

$$\Delta G_{\text{hyd}}^{(n)} = \sum_i \sigma_i A_i^{(n)}$$

où $A_i^{(n)}$ est l'aire de la surface accessible (*ASA*) au solvant de l'atome i et σ_i est un paramètre de solvation qui ne dépend que de la nature chimique de l'atome i . Un effort considérable a été fait pour calibrer les valeurs de σ_i [142] Cependant les résultats [143] obtenus avec ce modèle n'ont jamais pu être comparés avec des résultats où tous les atomes du solvant sont représentés [144].

Chapitre 4

Les chaînes latérales

Dans ce chapitre, nous porterons un intérêt particulier à la compréhension des différents mécanismes physico-chimiques intervenant lors de la solvataion de chaînes latérales hydrophiles ou hydrophobes. Nous montrerons que ces processus peuvent être différents pour la même chaîne selon la température du système.

4.1 Les contributions à l'enthalpie libre

Nous allons maintenant étudier l'origine thermodynamique (enthalpique *vs.* entropique) des effets hydrophobes et hydrophiles en fonction de la température. Puis, nous étudierons l'influence des différentes contributions (solvant, interactions entre solvant et soluté, soluté) sur ces effets.

En s'intéressant plus en détail aux différentes grandeurs thermodynamiques qui interviennent dans ΔG_{solv} , il devient possible de savoir si l'hydrophilie ou l'hydrophobie d'un composé a des origines énergétiques ou des origines entropiques. L'enthalpie libre de transfert est la somme de deux termes :

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta H_{\text{solv}} - T\Delta S_{\text{solv}}.$$

ΔH_{solv} est l'enthalpie de transfert qui est la somme de deux contributions :

$$\Delta H_{\text{solv}} = \Delta E_{\text{solv}} + P\Delta V_{\text{solv}},$$

où ΔE_{solv} est la contribution énergétique et $P\Delta V_{\text{solv}}$ la contribution relative à la variation de volume de la solution lors de l'introduction du soluté.

Nous allons nous intéresser à ces grandeurs pour chacun des acides aminés et chacune des chaînes latérales.

Pour calculer les valeurs moyennes des grandeurs thermodynamiques de transfert (enthalpie, énergie, volume...), connaître la structure du solvant (fonctions de distribution radiale), et les propriétés conformationnelles moyennes du soluté (rayon de giration...), nous avons réalisé une série de 4 simulations de Monte Carlo différentes. Cela a permis

d'estimer l'erreur statistique commise sur les valeurs moyennes. Au cours de ces simulations le système, constitué du soluté et de 120 molécules d'eau MB, est relaxé pendant les 10^8 premiers pas de simulation et l'échantillonnage statistique est effectué sur les 10^9 pas suivants.

4.2 Enthalpie de transfert

Les évolutions en fonction de la température de l'enthalpie de transfert des chaînes latérales hydrophobes ou hydrophiles sont reportées sur la figure 4.1.

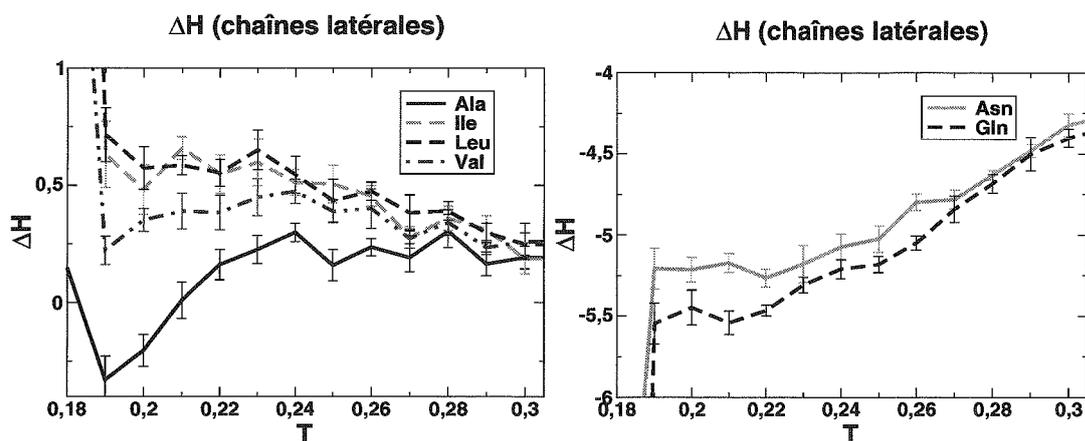


FIG. 4.1 – Enthalpie de transfert des chaînes latérales hydrophobes (à gauche) et des chaînes latérales hydrophiles (à droite) en fonction de la température.

Pour les chaînes latérales et les acides aminés, dont les enthalpies de transfert seront présentées au chapitre suivant (p.101), Les courbes des enthalpies de transfert (ΔH_{solv}) en fonction de la température suivent les mêmes tendances que celles des énergies de transfert (ΔE_{solv}) qui seront présentées plus loin. Cela s'explique par le fait que dans ΔH_{solv} , le terme relatif à la contribution de volume ne joue quasiment qu'un rôle correctif, puisque la valeur de $P\Delta V_{\text{solv}}$ est de l'ordre du dixième de la valeur de ΔE_{solv} . Nous examinerons par la suite chacune des contributions énergétiques à ΔH_{solv} quand nous arriverons à l'étude de l'évolution en fonction de la température des énergies de transfert.

4.2.1 Chaînes latérales hydrophobes

Le comportement en fonction de la température des enthalpies de transfert des chaînes latérales hydrophobes (voir fig. 4.1) est fonction de leur taille.

Chaîne latérale de l'alanine

- ΔH_{solv} est négative à basse température, s'annule à $T \approx 0,21$ et est positive au delà de cette température.
- ΔH_{solv} est croissante à basse température jusqu'à $T \approx 0,24$ où sa valeur atteint un maximum positif. Lorsque la température tend vers l'infini, ΔH_{solv} tend vers 0.

Chaîne latérale de la valine

- ΔH_{solv} est positive quelle que soit la température.
- ΔH_{solv} est croissante à basse température et tend vers 0 quand la température tend vers l'infini.
- La valeur de ΔH_{solv} est maximum pour $T \approx 0,24$.

Chaînes latérales de la leucine et de l'isoleucine

- Les valeurs des enthalpies de transfert de ces deux composés sont très proches.
- ΔH_{solv} est positive, décroissante avec l'augmentation de la température et tend vers 0 quand la température tend vers l'infini.

Pour un soluté hydrophobe de petite taille, (chaîne latérale de l'alanine) ΔH_{solv} est croissante avec la température à basse et moyenne température (jusqu'à $T \approx 0,24$ ici) et est négative à basse température. Pour un soluté hydrophobe de plus grande taille, (chaîne latérale de la leucine) ΔH_{solv} est positive et décroissante avec la température. Pour la chaîne latérale de la valine, qui est de taille intermédiaire entre les deux chaînes latérales précédentes, l'évolution de l'enthalpie de transfert en fonction de la température présente un comportement intermédiaire : ΔH_{solv} est croissante à basse et moyenne température, mais reste positive quelle que soit la température.

Les résultats obtenus ici pour l'alanine sont comparables à ceux de Southall [109]. Il a étudié le transfert dans l'eau MB de disques de Lennard Jones de différentes tailles en fonction de la température. L'évolution du comportement de ΔH_{solv} en fonction de la température qu'il a obtenu lorsque le diamètre du disque transféré en solution est augmenté est comparable à l'évolution observée en transférant en solution des chaînes latérales de taille de plus en plus importante. Toutefois, ces résultats ne sont pas directement comparables, car les chaînes latérales possèdent des degrés de liberté internes dont sont dépourvus les disques étudiés par Southall.

4.2.2 Chaînes latérales hydrophiles

L'enthalpie de transfert de la chaîne latérale de l'asparagine et l'enthalpie de transfert de la chaîne latérale de la glutamine (voir fig. 4.1) ont le même type de comportement en fonction de la température. Elles sont négatives quelle que soit la température et sont

croissantes avec l'augmentation de la température. Elles tendent vers 0, quand la température tend vers l'infini.

À toutes les températures, la valeur de l'enthalpie de transfert de la chaîne latérale de l'asparagine est supérieure à la valeur de l'enthalpie de transfert de la chaîne latérale de la glutamine. On retrouve le résultat observé avec les chaînes latérales hydrophobes : ΔH_{solv} augmente avec la taille du composé transféré en solution. L'écart entre $\Delta H_{\text{solv}}^{\text{Asn}}$ et $\Delta H_{\text{solv}}^{\text{Gln}}$ décroît avec l'augmentation de la température et à haute température : $\Delta H_{\text{solv}}^{\text{Asn}} \approx \Delta H_{\text{solv}}^{\text{Gln}}$.

En valeur absolue, ΔH_{solv} des chaînes latérales hydrophiles est de l'ordre de 10 fois supérieures à ΔH_{solv} des chaînes latérales hydrophobes de taille comparable.

Cette très faible valeur de ΔH_{solv} a pour origine la formation de liaisons hydrogène entre les chaînes latérales et les molécules d'eau. Lorsque la température diminue pour la chaîne latérale de l'asparagine comme pour la chaîne latérale de la glutamine, la valeur de ΔH_{solv} diminue jusqu'à atteindre un plateau entre $T = 0,21$ et $T = 0,19$. Il est probable qu'à ces températures, l'énergie de transfert atteint un minimum, cependant que la contribution de volume est maximum pour les composés hydrophiles.

4.3 Volume de transfert

Nous nous intéressons à la quantité $P\Delta V_{\text{solv}}$ où P est la pression du système ($P = 0,19$). La grandeur étudiée a ainsi la dimension d'une énergie.

Les courbes donnant l'évolution de la quantité $P\Delta V_{\text{solv}}$ pour les chaînes latérales sont représentées sur la figure 4.2.

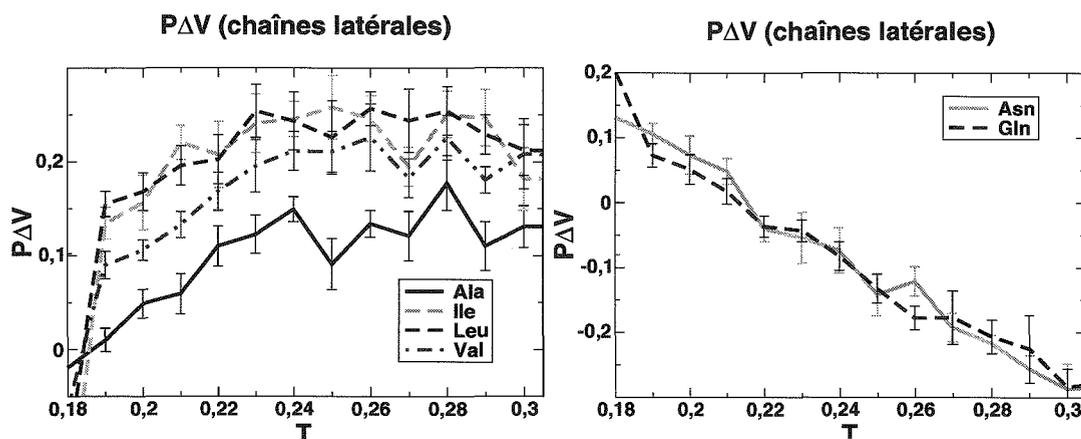


FIG. 4.2 – $P\Delta V_{\text{solv}}$ en fonction de la température de composés homologues des chaînes latérales apolaires (à gauche) et de composés homologues des chaînes latérales polaires (à droite).

Pour chaque chaîne latérale et chaque acide aminé, nous avons également calculé la quantité Pv (voir tab. 4.1). v est le volume du composé considéré, c'est-à-dire la somme

du volume de van der Waals de chaque atome à laquelle est soustraite les volumes de recouvrement des atomes liés.

Nom	Pv	
	Chaîne latérale	Acide aminé
Gly	0,00	0,31
Ala	0,07	0,37
Val	0,19	0,49
Ile	0,25	0,55
Leu	0,25	0,55
Asn	0,31	0,60
Gln	0,37	0,66

TAB. 4.1 – Volume, v , de chacun des acides aminés et de leur chaîne latérale multiplié par la pression, $P = 0,19$, à laquelle le transfert en solution est étudié.

4.3.1 Chaînes latérales hydrophobes

- Pour chaque chaîne latérale hydrophobe, la quantité $P\Delta V_{\text{solv}}$ est croissante jusqu'à une température comprise entre $T = 0,23$ et $T = 0,24$. À cette température $P\Delta V_{\text{solv}}$ atteint un maximum. La valeur de la température du maximum de $P\Delta V_{\text{solv}}$ est croissante avec la taille du composé transféré.
- La valeur du maximum de $P\Delta V_{\text{solv}}$ est très proche de la valeur de la quantité Pv de chacune des chaînes latérales.
- Pour chaque chaîne latérale hydrophobe, au delà de la température du maximum, $P\Delta V_{\text{solv}}$ reste relativement constante. À haute température ; $P\Delta V_{\text{solv}}$ tend vers 0.
- La valeur de $P\Delta V_{\text{solv}}$ est proportionnelle à la taille du composé transféré, ainsi :

$$\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Ala}} < \Delta V_{\text{solv}}^{\text{Val}} < \Delta V_{\text{solv}}^{\text{Ile}}$$

- Les valeurs des volumes de transfert de l'isoleucine et de la leucine sont très proches si l'on excepte les erreurs statistiques :

$$\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Ile}} \approx \Delta V_{\text{solv}}^{\text{Leu}}$$

- À $T = 0,19$, le volume de transfert de la valine est nul.

Lors du transfert en solution de chaînes latérales hydrophobes, on observe essentiellement un effet de taille sur le volume de transfert. La valeur maximum du volume de transfert est atteinte pour une température supérieure à la température de maximum de densité de l'eau MB.

4.3.2 Chaînes latérales hydrophiles

Les courbes donnant l'évolution de la quantité $P\Delta V_{\text{solv}}$ pour les chaînes latérales sont représentées sur la figure 4.2.

- Quelle que soit la température, les valeurs de $P\Delta V_{\text{solv}}$ pour la chaîne latérale de l'asparagine et la chaîne latérale de la glutamine sont assez proches :

$$\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Asn}} \approx \Delta V_{\text{solv}}^{\text{Gln}}.$$

- Pour les deux chaînes latérales $P\Delta V_{\text{solv}}$ est décroissant avec l'augmentation de température et lorsque la température tend vers l'infini, $P\Delta V_{\text{solv}}$ tend vers 0.
- Pour les deux chaînes latérales hydrophiles, la valeur de $P\Delta V_{\text{solv}}$ est toujours inférieure à Pv . Quelle que soit la température :

$$\begin{aligned} P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Asn}} &< Pv^{\text{Asn}} \\ P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Gln}} &< Pv^{\text{Gln}}. \end{aligned}$$

- $P\Delta V_{\text{solv}}$ est positif à basse température et négatif à haute température. $P\Delta V_{\text{solv}} = 0$ à la température $T = 0, 21$.

À la différence du cas des chaînes latérales hydrophobes, on n'observe pas d'effet de taille. Pourtant la chaîne latérale de la glutamine possède un atome de carbone supplémentaire par rapport à la chaîne latérale de l'asparagine. Dans le cas des chaînes latérales hydrophobes de la valine et de la leucine cet atome de carbone supplémentaire est suffisant pour induire une augmentation significative de la valeur de $P\Delta V_{\text{solv}}$ en passant de la chaîne latérale de la valine à celle de la leucine.

4.4 Énergie de transfert

4.4.1 Chaînes latérales hydrophobes

Sur la figure 4.3, on voit que l'énergie de transfert des chaînes latérales étudiées présente deux types de comportements en fonction de la température.

Les principaux résultats sont les suivants :

- les valeurs de ΔE_{solv} tendent toujours vers 0 à haute température.
- La valeur de l'énergie de solvatation augmente avec la taille du soluté.

On a donc :

$$\begin{aligned} 0 < \Delta E_{\text{solv}}^{\text{Ala}} < \Delta E_{\text{solv}}^{\text{Val}} < \Delta E_{\text{solv}}^{\text{Leu}} \\ \Delta E_{\text{solv}}^{\text{Ile}} &\approx \Delta E_{\text{solv}}^{\text{Leu}}. \end{aligned}$$

Leucine, isoleucine et valine

- Pour les chaînes latérales de l'isoleucine et de la leucine ΔE_{solv} est positive et décroissante lorsque la température augmente.

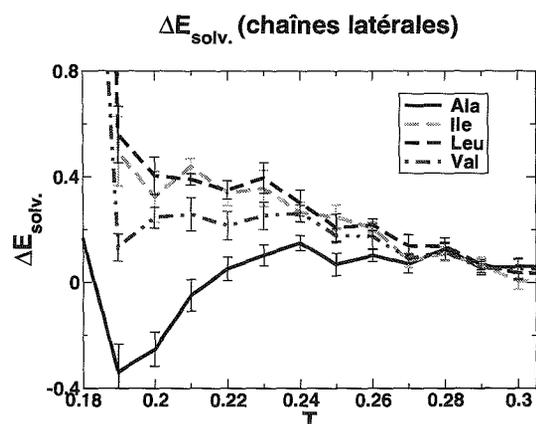


FIG. 4.3 – Énergie d'hydratation en fonction de la température de composés homologues des chaînes latérales hydrophobes.

- Pour la chaîne latérale de la valine, ΔE_{solv} est positive quelle que soit la température, comme dans le cas des chaînes latérales de leucine et de l'isoleucine. En revanche à basse température, entre $T = 0,19$ et $T = 0,21$, pour la chaîne latérale de la valine ΔE_{solv} est croissante avec la température, comme dans le cas de la chaîne latérale de l'alanine comme nous le verrons au point suivant.
- Les chaînes latérales de l'isoleucine et de la leucine présentent des énergies de solvation dont les valeurs sont quasiment identiques.

La chaîne latérale de la valine est un composé de taille plus petite que les chaînes latérales de la leucine et de l'isoleucine. Ainsi, elle présente une énergie de transfert dont l'évolution avec la température présente des points communs avec la chaîne latérale de l'alanine, plus petite.

Alanine

- ΔE_{solv} est négative pour $T < 0,22$.
- ΔE_{solv} est croissante avec la température pour $T < 0,24$
- pour $T > 0,24$, ΔE_{solv} à une évolution en fonction de la température tout à fait comparable à celle des énergies de solvation des solutés hydrophobes de taille plus importante.

Ce caractère particulier de la chaîne latérale de l'alanine a déjà été observé pour son enthalpie libre de solvation. Il a certainement pour origine, le fait que cette chaîne latérale n'est en fait qu'un simple disque de van der Waals de diamètre plus petit que celui des molécules d'eau ($r_{\text{vdW}}^{\text{C}} = 0,7$ pour le disque de van der Waals modélisant la chaîne latérale de l'alanine contre $r_{\text{vdW}}^{\text{O}} = 0,9$ pour les molécules d'eau) et qu'il n'y a pas de degré de liberté interne. À l'opposé, les autres solutés de taille plus importante que les molécules de solvant sont des chaînes ramifiées pouvant exister en solution dans plusieurs conformations.

4.4.2 Chaînes latérales hydrophiles

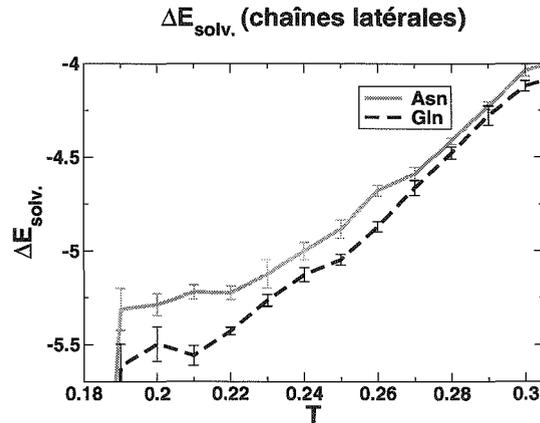


FIG. 4.4 – Énergie d'hydratation en fonction de la température de composés homologues des chaînes latérales hydrophiles.

La figure 4.4 montre les énergies de solvatation des chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine :

- Elles sont négatives.
- Elles sont croissantes avec la température.
- Elles tendent vers 0 pour les très hautes températures (pas visible sur la figure). On a donc :

$$\Delta E_{\text{solv}}^{\text{Gln}} < \Delta E_{\text{solv}}^{\text{Asn}} < 0$$

Pour les chaînes latérales hydrophobes nous avons constaté que la valeur de l'énergie de transfert augmentait avec la taille du composé transféré en solution. Les chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine ont un volume supérieur à celui des chaînes latérales hydrophobes dont nous avons étudié le transfert en solution. (Les volumes des solutés sont regroupés dans le tableau 3.1 présenté à la page 75.) En se référant à cette observation, on devrait s'attendre à une énergie de transfert de l'asparagine et de la glutamine supérieure à celle des chaînes latérales hydrophobes, or ces énergies de transfert sont négatives et inférieures à celles des chaînes latérales apolaires.

De plus, comme la chaîne latérale de la glutamine possède un atome de carbone supplémentaire par rapport à la chaîne latérale de l'asparagine, une augmentation de la valeur de l'énergie de transfert devrait être conservée. Nos résultats contredisent cette observation, étant donné que sur l'ensemble de la gamme de températures où leur transfert en solution a été étudié la valeur de $\Delta E_{\text{solv}}^{s-c\text{Gln}}$ est inférieure à la valeur de $\Delta E_{\text{solv}}^{s-c\text{Asn}}$.

Nous allons étudier les différentes contributions de ΔE_{solv} afin de mieux comprendre l'origine de ces mécanismes aux différentes températures.

4.5 Les contributions à l'énergie totale

Dans l'état initial du processus de transfert, noté i où le soluté se trouve dans la phase gazeuse à distance du solvant : son énergie interne est $E_{int.}^{(i)}$, celle du solvant est $E_{wat.}^{(i)}$. Dans l'état initial, l'énergie totale du système est donc :

$$E^{(i)} = E_{wat.}^{(i)} + E_{int.}^{(i)}$$

Dans l'état final, une contribution supplémentaire à l'énergie doit être prise en compte. Il s'agit de l'énergie d'interaction entre le soluté et les molécules de solvant, $E_{w./s.}$. L'énergie totale du système dans l'état final est :

$$E^{(f)} = E_{wat.}^{(f)} + E_{int.}^{(f)} + E_{w./s.}$$

Finalement, la variation d'énergie totale du système au cours du processus de transfert, s'écrit :

$$\Delta E_{solv} = \Delta E_{wat.} + \Delta E_{int.} + E_{w./s.}$$

où les premiers termes sont définis comme suit :

$$\begin{aligned} \Delta E_{wat.} &= E_{wat.}^{(f)} - E_{wat.}^{(i)} \\ \Delta E_{int.} &= E_{int.}^{(f)} - E_{int.}^{(i)} \end{aligned}$$

La signification physique des trois termes de ΔE_{solv} peut être interprétée comme suit :

- La conformation d'un composé est influencée par le milieu (vide, phase gazeuse, solution aqueuse, solvant organique...) dans lequel il se trouve. Cette influence du solvant sur la conformation du soluté évolue avec la température. Cette évolution se traduit dans la variation de l'énergie interne du soluté, $\Delta E_{int.}$, qui est fonction de sa conformation.
- Lors du transfert en solution d'un composé, une cavité de taille suffisante pour l'accueillir est formée dans le solvant. Les molécules d'eau situées dans le voisinage de cette cavité doivent s'écarter les unes des autres pour laisser la place au soluté. L'interaction entre deux molécules de solvant est affaiblie lorsque leur distance augmente. De plus, la création d'un espace 'vide' parmi les molécules d'eau, dans lequel vient se placer un composé, induit des réorganisations dans le solvant dont les effets se font parfois sentir à assez longue distance. L'ensemble des variations d'énergie résultant du réarrangement des molécules de solvant pour former un espace est regroupé sous le nom d'énergie de cavitation. Dans notre étude, elle représente l'essentiel des variations de l'énergie interne de l'eau $\Delta E_{wat.}$.
- Le dernier terme de l'énergie de transfert, $E_{w./s.}$, provient des interactions entre le soluté et le solvant.

4.5.1 Variation de l'énergie interne des solutés

Des trois contributions à l'énergie de transfert, la variation de l'énergie interne du soluté est donc la plus faible en valeur absolue. elle n'atteint qu'au mieux le centième de la variation d'énergie totale. La variation de l'énergie interne des résidus ou de leur chaîne latérale lors de leur transfert en solution traduit l'influence du solvant sur la conformation moyenne de ces composés. Les conformations dont le poids statistique est le plus important ne sont pas les mêmes dans la phase gazeuse et dans le milieu aqueux.

La variation en fonction de la température de l'énergie interne des chaînes latérales apolaires est représentée sur la figure 4.5.

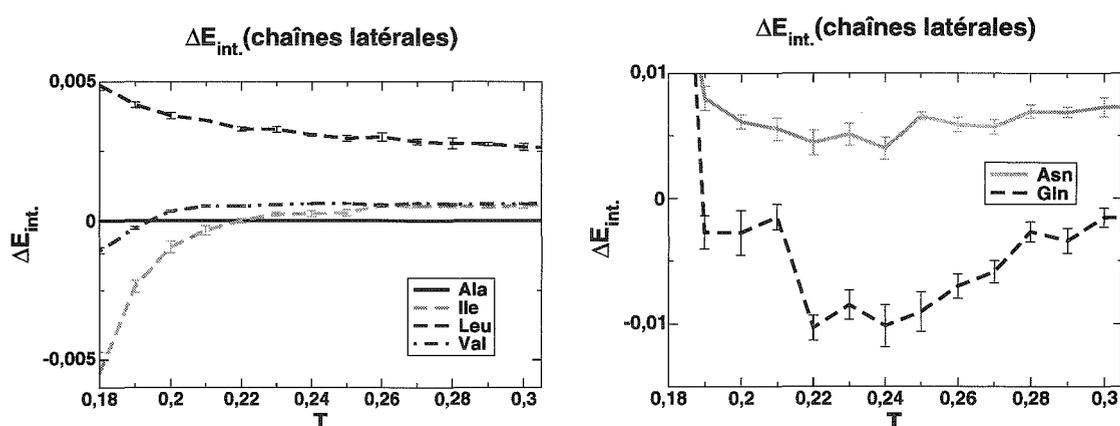


FIG. 4.5 – Variation en fonction de la température de l'énergie interne des chaînes latérales hydrophobes (à gauche) et des chaînes latérales hydrophiles (à droite).

La chaîne latérale de l'alanine est constituée d'un seul atome de carbone, son énergie interne est donc nulle quelle que soit la température.

Les variations de l'énergie interne des chaînes latérales de la valine et de l'isoleucine sont croissantes avec la température. Elles sont négatives à basse température et positives à plus haute température.

À l'opposé, la variation de l'énergie interne de la chaîne latérale de la leucine est positive, décroissante avec la température.

Toutes ces variations tendent vers 0 à haute température.

Lors du transfert en solution, l'énergie interne de la chaîne latérale de l'asparagine augmente, $\Delta E_{int.}^{S-c \text{ Asn}} > 0$, cependant que celle de la chaîne latérale de la glutamine diminue, $\Delta E_{int.}^{S-c \text{ Gln}} < 0$. Toutefois, comme dans le cas des composés homologues des chaînes latérales apolaires, des problèmes de convergence dans les calculs de Δs^2 n'ont pas permis d'expliquer ces variations d'énergie internes par l'influence du solvant sur les conformations des chaînes latérales lors de leur transfert en solution.

4.5.2 Énergie d'interaction entre les chaînes et le solvant

La figure 4.6 montre la valeur de l'énergie d'interaction entre les différentes chaînes latérales et le solvant en fonction de la température.

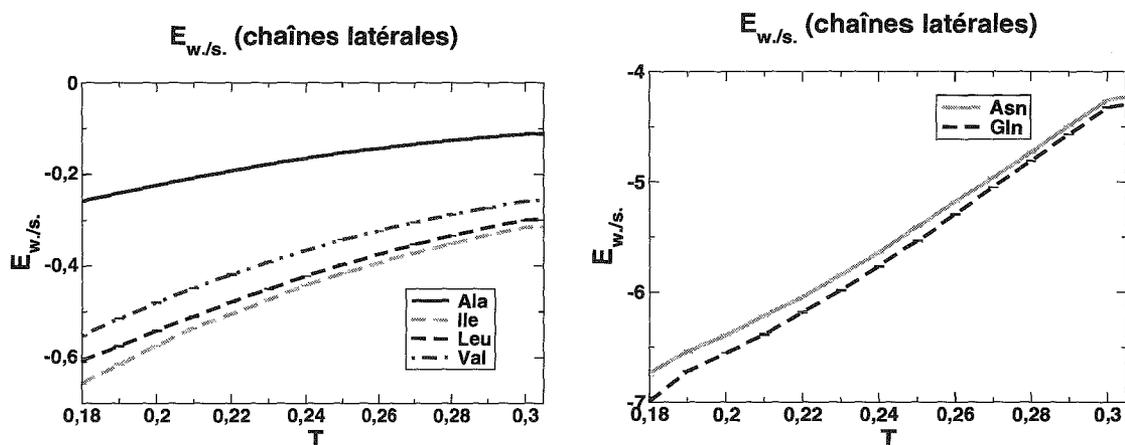


FIG. 4.6 – Énergie d'interaction entre soluté et solvant, $E_{w./s.}$, en fonction de la température des chaînes latérales, apolaires (à gauche) et polaires (à droite), de chacun des acides aminés.

Pour l'ensemble des composés étudiés, l'énergie d'interaction entre le solvant et le soluté est croissante avec la température. Elle est également négative et tend vers 0 pour les hautes températures. Toutes les contributions sont négatives car il s'agit d'interactions entre atomes et non de différences d'énergie.

Les chaînes latérales hydrophiles ont une énergie d'interaction avec l'eau bien plus basse que celles des chaînes latérales hydrophobes, à cause de la possibilité de formation de liaisons hydrogène entre leurs atomes d'azote et d'oxygène et les molécules d'eau.

De plus, aux plus basses températures, l'énergie $E_{w./s.}$ calculée pour les chaînes latérales hydrophiles atteint une valeur proche de $-7,00$ et révèle ainsi que les atomes d'azote et d'oxygène (voir fig. 4.7) de ces deux composés forment autant de liaisons hydrogène avec les molécules d'eau qu'il leur est possible¹.

4.5.3 Variation de l'énergie interne du solvant

La variation de l'énergie interne du solvant en fonction de la température résultant du transfert en solution des chaînes latérales est représentée sur la figure 4.8. La variation d'énergie interne de l'eau est positive et décroissante avec l'augmentation de la tempé-

¹Dans le modèle, une liaison hydrogène entre une molécule d'eau et un atome d'oxygène du soluté a une contribution de $-2,00$ à l'énergie totale, une liaison hydrogène avec un atome d'azote, une contribution de $-1,50$. L'atome d'azote et l'atome d'oxygène des chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine peuvent, chacun, former deux liaisons hydrogène.

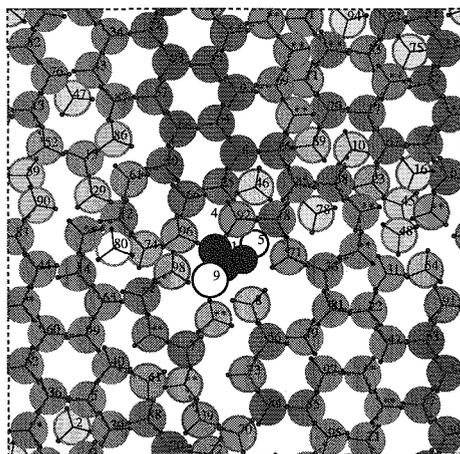


FIG. 4.7 – Configuration présentant la chaîne latérale de la glutamine en solution à la température $T = 0,19$. L'atome d'azote et l'atome d'oxygène forment chacun deux liaisons hydrogène avec des molécules d'eau.

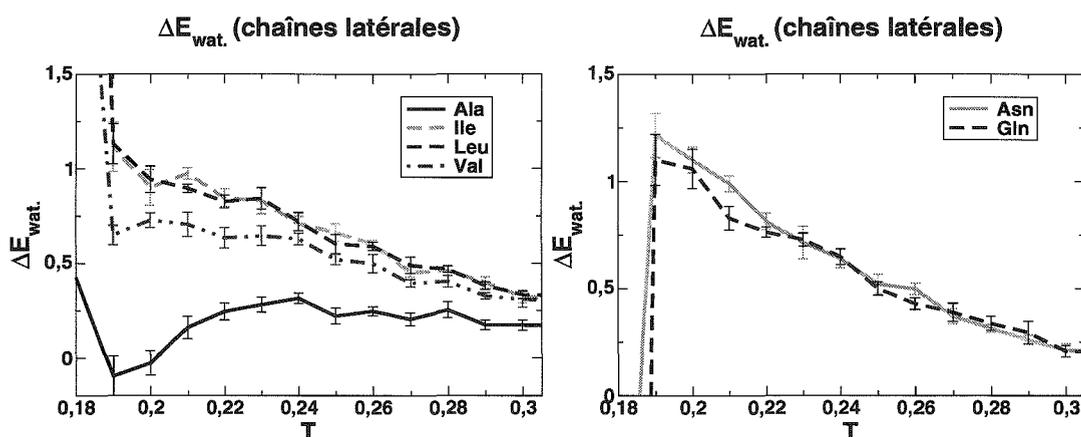


FIG. 4.8 – Variation de l'énergie interne de l'eau, $\Delta E_{wat.}$, en fonction de la température lors du transfert en solution de composés homologues des chaînes latérales, apolaires (à gauche) et polaires (à droite), de chacun des acides aminés.

rature pour l'ensemble des solutés à l'exception de la chaîne latérale l'alanine. Elle tend vers 0 aux hautes températures.

L'introduction en solution des chaînes latérales de la leucine, de l'isoleucine, de l'asparagine et de la glutamine, qui occupent un volume comparable, entraînent des variations de l'énergie interne de l'eau d'amplitude comparable. En revanche, pour l'alanine cette contribution est plus faible. Le fait que des solutés de nature hydrophile et des solutés de nature hydrophobe de même volume influent de façon similaire sur l'énergie du solvant montre que les effets mis en jeu sont des effets de volume et non une conséquence de la nature des interactions entre le composé considéré et les molécules d'eau.

Cette contribution est l'énergie de cavitation. Elle résulte du travail réversible qu'il faut fournir au solvant pour écarter des molécules de sorte à créer une cavité pour y loger le soluté. Le voisinage des molécules à l'interface entre le vide de la cavité et le solvant a été modifié lors de la création de la cavité. Cette absence de molécule dans toute une région du proche voisinage de chaque molécule à l'interface induit donc une augmentation de l'énergie du solvant.

De façon générale, cette augmentation est d'autant plus importante que la température est basse car, dans ce cas, chaque molécule d'eau a une basse énergie en solution.

Aux basses températures, il faut nécessairement briser des liaisons hydrogène pour former la cavité qui va recevoir le soluté. En revanche, à température moyenne, il suffira d'écarter des molécules de solvant en contact de van der Waals. À très haute température, le solvant étant dilué, la création d'une cavité peut se faire avec un travail très faible. C'est pour ces raisons que la valeur de l'augmentation de l'énergie interne de l'eau est d'autant plus importante que la température est basse et le soluté de volume important.

À la différence des autres composés, la variation de l'énergie interne de l'eau lors de l'introduction de la chaîne latérale de l'alanine en solution présente un caractère singulier. Elle présente un maximum (pour $T = 0,24$) et est négative à basse température. Ensuite, pour des températures supérieures à $0,24$, pour la chaîne latérale de l'alanine, $\Delta E_{wat.}$ retrouve un comportement comparable aux autres acides aminés. À basse température, le disque de van der Waals, formant la chaîne latérale de l'alanine, est de diamètre suffisamment petit pour se placer au centre de cages formées par des molécules d'eau liées par des liaisons hydrogène (voir fig. 4.9). De la sorte, la chaîne latérale de l'alanine peut être

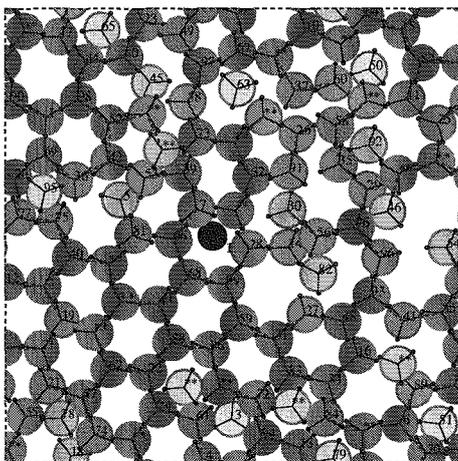


FIG. 4.9 – Configuration présentant la chaîne latérale de l'alanine en solution à la température $T = 0,19$. Le disque de van der Waals formant la chaîne latérale de l'alanine est situé dans une cavité laissée vide au centre de six molécules d'eau placées au sommet d'un hexagone.

introduite en solution sans augmenter l'énergie interne du solvant à basse température.

Le phénomène semble même être stabilisant pour les cages formées par les molécules d'eau ($\Delta E_{wat.} < 0$). Quand la température augmente, de plus en plus de molécules d'eau se trouvent en contact de van der Waals. La solution est plus dense et les espaces laissés vacants parmi les molécules d'eau sont de plus en plus rares. Ainsi, pour les températures supérieures à $T = 0, 20$, l'introduction en solution de la chaîne latérale de l'alanine nécessite d'écarter de plus en plus de molécules d'eau les unes des autres pour laisser libre un espace de taille suffisante. L'énergie de cavitation devient alors positive et au fur et à mesure que la température augmente acquiert un comportement comparable à celui des autres chaînes latérales.

4.5.4 Synthèse

En considérant en parallèle, l'évolution en fonction de la température de l'énergie de transfert avec celles de ses deux principales composantes, la variation de l'énergie interne de l'eau et l'énergie d'interaction entre soluté et solvant, il est possible de distinguer l'origine des différences entre composés hydrophiles et composés hydrophobes. En effet, dans le cas des chaînes latérales apolaires, c'est $\Delta E_{wat.}$ qui impose son comportement à $\Delta E_{solv.}$ L'énergie d'interaction négative entre soluté et solvant ne fait qu'apporter une correction qui diminue légèrement la valeur de l'énergie de transfert. En revanche, pour les chaînes latérales polaires, le comportement de l'énergie de transfert est clairement celui de l'énergie d'interaction entre soluté et solvant : négatif et croissant avec la température. Ainsi, dans le cas des chaînes latérales hydrophiles, le coût énergétique de la formation de la cavité recevant le soluté est largement contrebalancé par l'énergie d'interaction entre soluté et solvant. En revanche, les chaînes latérales, uniquement composées d'atomes de carbone, n'ont pas la possibilité de compenser l'augmentation de l'énergie interne du solvant engendrée par leur transfert en solution par des interactions avec les molécules d'eau qui diminueraient de manière significative l'énergie totale de la solution. Cette comparaison montre le rôle prépondérant des liaisons hydrogène sur les interactions de van der Waals sur le plan énergétique dans les mécanismes de solvation. Pour les chaînes latérales, leur contribution à l'énergie de transfert est bien plus importante que les variations d'énergie interne du solvant.

4.6 Entropie de transfert

Outre l'énergie de transfert, dont les différentes composantes viennent d'être présentées, l'entropie de transfert est la seconde contribution importante à l'enthalpie libre de transfert. L'entropie de transfert, ΔS_{solv} apporte des informations relatives à l'influence du transfert du soluté sur la structure du solvant, à l'évolution du nombre de micro-états accessibles par le solvant et à la variation du nombre de conformations prises par le soluté.

Cette quantité est déterminée en effectuant une différence entre les contributions d'enthalpie et d'enthalpie libre :

$$\Delta S_{\text{solv}} = \frac{\Delta H_{\text{solv}} - \Delta G_{\text{solv}}}{T}$$

4.6.1 Chaînes latérales hydrophobes

La figure 4.10 montre les entropies de transfert de leurs chaînes latérales multipliées par la température, $T\Delta S_{\text{solv}}$, en fonction de cette dernière.

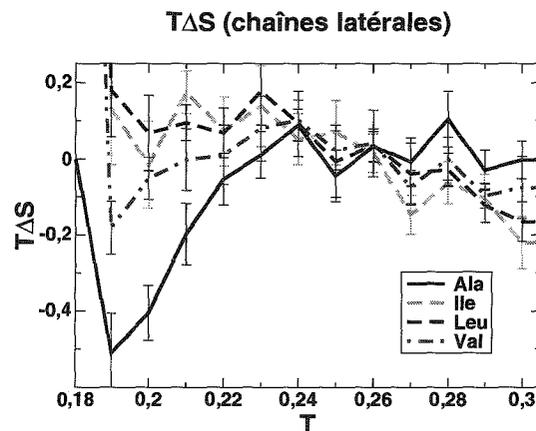


FIG. 4.10 – Contribution entropique, $T\Delta S_{\text{solv}}$ à l'enthalpie libre d'hydratation en fonction de la température des chaînes latérales apolaires.

On note tout d'abord que l'amplitude de variation de $T\Delta S_{\text{solv}}$ est du même ordre de grandeur que celle de ΔH_{solv} (voir fig. 4.1, p. 84).

En considérant l'évolution de $T\Delta S_{\text{solv}}$ de chacune des chaînes hydrophobes, il est une nouvelle fois possible de distinguer deux types de comportements qui apparaissent en fonction de la taille de ces chaînes.

Alanine et valine La chaîne latérale de l'alanine présente une entropie de transfert croissante jusqu'à $T = 0,23$. Elle est négative pour $T < 0,23$ et quasi nulle pour $T > 0,23$. L'évolution en fonction de la température de $T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Ala}}$ apparaît, ainsi, en accord avec celle de $\Delta G_{\text{solv}}^{\text{Ala}}$ puisque il a été vu plus haut que la valeur de cette grandeur atteignait un maximum à une température proche de $T \approx 0,23$. Il apparaît donc que le transfert en solution de l'alanine est entropiquement défavorable à basse température et favorable à haute température.

L'évolution en fonction de la température de $T\Delta S_{\text{solv}}$ dans le cas de la chaîne latérale de la valine présente des caractéristiques comparables à ce qui a été observé dans le cas de la chaîne latérale de l'alanine. $T\Delta S_{\text{solv}}$ s'annule à la température $T \approx 0,21$, ce qui est proche de l'extremum observé pour ΔG_{solv} à $T = 0,20$.

Isoleucine et leucine Les chaînes latérales de l'isoleucine et de la leucine présentent une entropie de transfert décroissante de manière monotone avec l'augmentation de la température. Cette entropie de transfert apparaît nettement positive aux températures inférieures à $T = 0,26$, ce qui est cohérent avec une enthalpie libre d'hydratation dont la valeur est décroissante avec l'augmentation de température pour ces deux composés. Toutefois, au delà de cette température, on ne voit pas apparaître d'extremum dans la courbe donnant $\Delta G_{\text{solv}}^{\text{Ile ou Leu}}$ en fonction de la température, cependant que $T\Delta S_{\text{solv}}$ semble s'annuler et changer de signe. L'incertitude sur le calcul de ΔS_{solv} étant importante et les valeurs étant faibles à haute température, il semble que celles-ci soient légèrement positives, contrairement à ce qui est observé sur la courbe (fig. 4.10).

De plus, aux basses températures, il semble que les valeurs prises par l'entropie de transfert soient proportionnelles à la taille des solutés. En effet, pour les températures inférieures à $T \approx 0,25$, on a :

$$\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Ala}} < \Delta S_{\text{solv}}^{\text{Val}} < \Delta S_{\text{solv}}^{\text{Ile}} \approx \Delta S_{\text{solv}}^{\text{Leu}}.$$

Aux hautes températures, elles deviennent inversement proportionnelles à la taille du composé introduit en solution. Pour les températures supérieures à $T \approx 0,27$, il devient possible d'écrire :

$$\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Ala}} > \Delta S_{\text{solv}}^{\text{Val}} > \Delta S_{\text{solv}}^{\text{Ile}} \approx \Delta S_{\text{solv}}^{\text{Leu}}$$

4.6.2 Chaînes latérales hydrophiles

Les évolutions en fonction de la température des quantités $T\Delta S_{\text{solv}}$ pour les chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine sont représentées sur la figure 4.11.

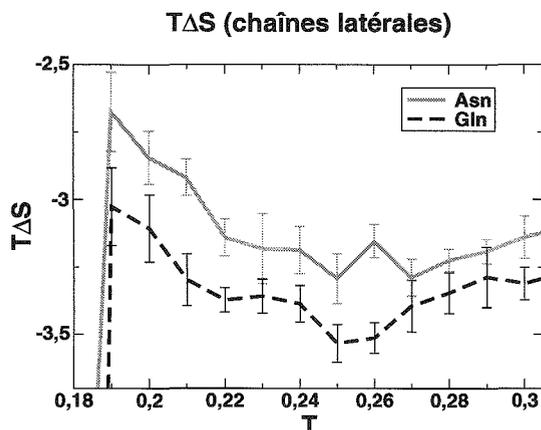


FIG. 4.11 – Contribution entropique, $T\Delta S_{\text{solv}}$ à l'enthalpie libre d'hydratation en fonction de la température des chaînes latérales polaires.

Les entropies de transfert de ces chaînes latérales sont négatives sur l'ensemble de l'intervalle de températures où elles ont été calculées. Cette propriété est en accord avec le fait que les enthalpies libres de transfert de ces deux composés soient croissantes avec la température.

De plus, dans le cas des chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine, la grandeur $T\Delta S_{\text{solv}}$ prend des valeurs négatives très basses, de l'ordre de $-2,5$ à $-3,5$, comparé à ce qui est observé pour les chaînes latérales de la leucine et de l'isoleucine, de taille comparable, mais composées uniquement d'atomes de carbone. Pour ces derniers, la quantité $T\Delta S_{\text{solv}}$ varie dans l'intervalle $-0,2$ à $+0,2$. Ainsi, le transfert en solution de composés comprenant des atomes d'azote et d'oxygène entraîne une diminution de l'entropie bien plus importante que celle qui peut être observée lors du transfert en solution de composés formés uniquement d'atomes de carbone. Cette forte diminution de l'entropie, lors de l'introduction en solution des chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine a donc pour origine les liaisons hydrogène formées entre leur tête polaire et les molécules du solvant. En effet, la formation d'une liaison hydrogène impose non seulement, une distance précise entre chacune des molécules impliquées, mais aussi, que ces deux molécules aient une orientation bien déterminée l'une par rapport à l'autre. Ainsi, les interactions de type liaisons hydrogène entre soluté et solvant entraînent une diminution de l'entropie de la solution.

De plus, la chaîne latérale de l'asparagine, tout comme celle de la glutamine peut former quatre liaisons hydrogène distinctes avec des molécules d'eau, quand les chaînes latérales formées uniquement d'atomes de carbone n'ont avec le milieu aqueux que des interactions de type van der Waals, bien moins exigeantes, quant à la position et l'orientation relative des molécules mises en jeu.

Par ailleurs, l'introduction en solution, de la chaîne latérale de la glutamine induit une plus forte diminution de l'entropie que celle de l'asparagine, ($T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Gln}} < T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Asn}} < 0$) or, la chaîne latérale de la glutamine possède un atome de carbone et, donc, un degré de liberté supplémentaire. Dans le cas de ces deux solutés, il apparaît, donc, que la valeur de l'entropie de transfert est d'autant plus basse que la taille du composé transféré en solution est importante.

De plus, l'écart entre $T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Gln}}$ et $T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Asn}}$ est bien plus important, en valeur absolue, que l'écart entre $T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Leu}}$ et $T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Val}}$ qui diffèrent également d'un atome de carbone et d'un degré de liberté. Il apparaît donc que l'influence sur la valeur de l'entropie de transfert d'un degré de liberté supplémentaire de la chaîne latérale soit différente suivant que le composé considéré est, soit apolaire, soit muni d'une tête polaire.

Dans l'intervalle de températures considéré, les entropies de solvation des chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine atteignent un minimum à une température comprise entre $T \approx 0,25$ et $T \approx 0,26$.

Chapitre 5

Les acides aminés

5.1 Enthalpie de transfert

Les enthalpies de transfert des acides aminés dont les chaînes latérales sont hydrophobes ou hydrophiles sont représentées en fonction de la température sur la figure 5.1.

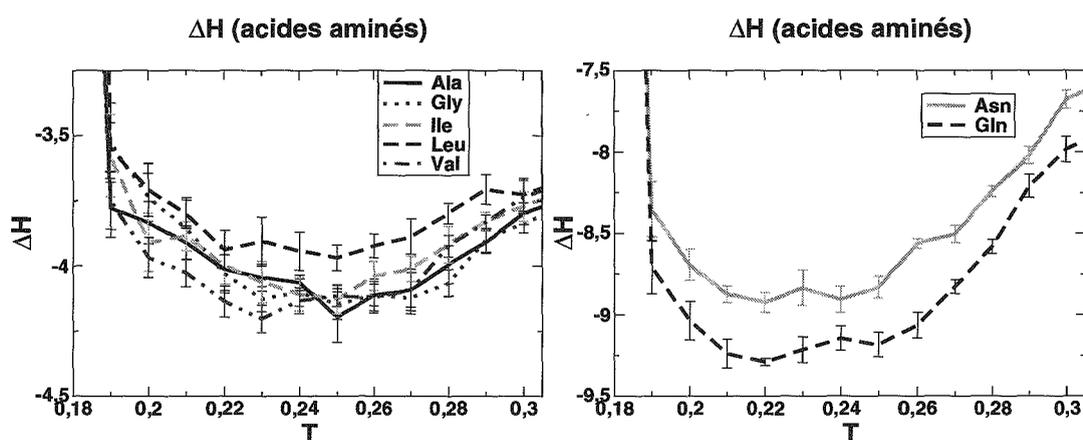


FIG. 5.1 – Enthalpie de transfert des acides aminés dont la chaîne latérale est hydrophobe (à gauche) et des acides aminés dont la chaîne latérale est hydrophile (à droite) en fonction de la température.

5.1.1 Acides aminés hydrophobes

Dans le cas des acides aminés dont la chaîne latérale est hydrophobe, (voir fig. 5.1) les enthalpies de transfert sont négatives quelle que soit la température et tendent vers 0 quand la température tend vers l'infini. Pour chacun des acides aminés, la valeur de ΔH_{solv} passe par un minimum à une température proche de $T \approx 0,24$. Le fait que l'enthalpie de transfert soit négative est apporté par le caractère hydrophile de la liaison

hydrogène. Les fluctuations importantes de la valeur de ΔH_{solv} avec la température rend difficile d'établir un lien entre la topologie ou la taille de la chaîne latérale et la valeur relative des enthalpies de transfert de chacun des acides aminés.

5.1.2 Acides aminés hydrophiles

Les enthalpies de transfert de l'asparagine et de la glutamine sont négatives. Leur valeur passe par un minimum à $T \approx 0,23$ et elle tend vers 0 quand la température tend vers l'infini.

La valeur de ΔH_{solv} de l'asparagine et de la glutamine est bien plus basse que la valeur de ΔH_{solv} de leur chaîne latérale respective. En effet, les acides aminés peuvent former plus de liaisons hydrogène avec le solvant que les chaînes latérales

5.2 Volume de transfert

La courbe donnant l'évolution de la quantité $P\Delta V_{\text{solv}}$ pour les acides aminés est représentée sur la figure 5.2.

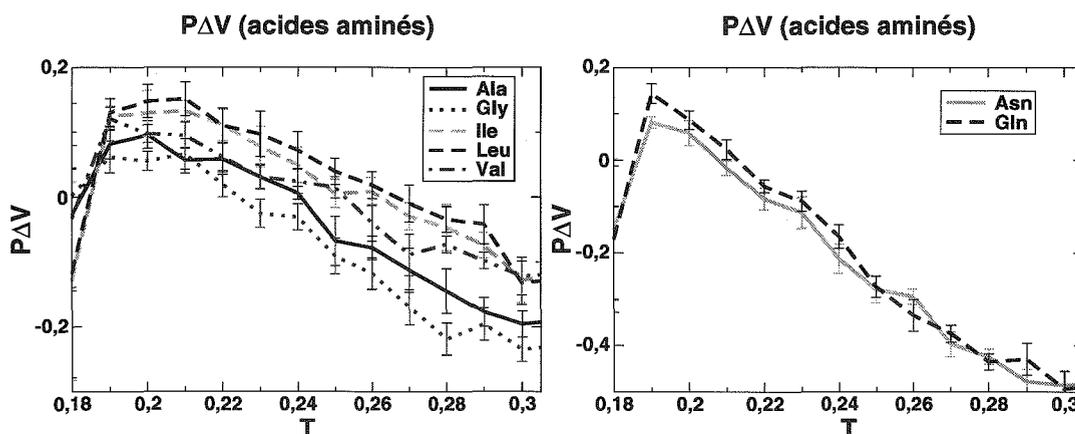


FIG. 5.2 – $P\Delta V_{\text{solv}}$ en fonction de la température des acides aminés dont la chaîne latérale est apolaire (à gauche) et des acides aminés dont la chaîne latérale est polaire (à droite).

5.2.1 Acides aminés hydrophobes

Pour les acides aminés, le comportement de $P\Delta V_{\text{solv}}$ en fonction de la température est comparable à celui observé pour les chaînes latérales hydrophiles.

- $P\Delta V_{\text{solv}}$ est décroissant avec l'augmentation de la température. Positif à basse température, $P\Delta V_{\text{solv}}$ s'annule, devient négatif à haute température et tend vers 0, lorsque la température tend vers l'infini.
- La valeur de $P\Delta V_{\text{solv}}$ est proportionnelle à la taille de l'acide aminé :

$$P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Gly}} < P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Ala}} < P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Val}} < P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Ile}} < P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Leu}}.$$

- Le volume de transfert de la leucine est supérieur au volume de transfert de l'isoleucine. Ces deux composés ont le même volume ($v^{\text{Ile}} = v^{\text{Leu}}$), mais leur chaîne latérale carbonée n'a pas la même topologie et cette différence influe sur la valeur du volume de transfert. Cela montre que ΔV_{solv} ne dépend pas uniquement de la taille du composé transféré en solution mais est aussi fonction des différentes conformations accessibles à ce composé. Ainsi, pour étudier les mécanismes d'hydratation de composés hydrophobes, il est important de tenir compte de la flexibilité de ces composés et de ne pas se limiter à un disque.
- La température T_0 pour laquelle la $P\Delta V_{\text{solv}} = 0$ est proportionnelle au volume de l'acide aminé :

$$T_0^{\text{Gly}} < T_0^{\text{Ala}} < T_0^{\text{Val}} < T_0^{\text{Ile}},$$

et dépend de sa topologie. En effet, pour deux acides aminés isomères, on a :

$$T_0^{\text{Ile}} < T_0^{\text{Leu}}.$$

- Pour tous les acides aminés hydrophobes, quelle que soit la température, $P\Delta V_{\text{solv}}$ est inférieure à Pv .

5.2.2 Acides aminés hydrophiles

- L'évolution de $P\Delta V_{\text{solv}}$ avec la température pour l'asparagine et la glutamine présente le comportement déjà observé pour les chaînes latérales hydrophiles et les acides aminés hydrophobes. $P\Delta V_{\text{solv}}$ est décroissant avec l'augmentation de la température, positif à basse température et négatif à haute température.
- Pour l'asparagine et la glutamine, la valeur maximale de $P\Delta V_{\text{solv}}$ est inférieure à Pv .
- Aux températures inférieures à $T = 0,25$ on a :

$$P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Gln}} > P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Asn}}.$$

Au delà de cette température, les valeurs de $P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Asn}}$ et $P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Gln}}$ fluctuent de manière trop importante pour permettre l'établissement d'un ordre.

- Les températures aux-quelles $P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Asn}} = 0$ et $P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Gln}} = 0$ sont plus basses que les températures aux-quelles les volumes de transfert des chaînes latérales hydrophiles et les volumes de transfert des acides aminés hydrophobes s'annulent.
- À basse température, ($T = 0,19$) les augmentations de volume induites par l'introduction en solution de l'asparagine ou de la glutamine sont du même ordre de grandeur que celles observées lors du transfert en solution d'acides aminés hydrophobes de taille comparable comme l'isoleucine.
- À haute température, ($T = 0,29$) les diminutions de volume induites par le transfert en solution de l'asparagine et de la glutamine sont quatre fois supérieures à celles résultant du transfert en solution de l'isoleucine et elles sont encore deux fois

supérieures si on les compare à la diminution de volume faisant suite au transfert en solution de la glycine qui ne possède pas de chaîne carbonée hydrophobe à la différence de l'isoleucine.

5.2.3 Synthèse

Le transfert en solution de composés purement hydrophobes comme les chaînes latérales de l'alanine, de la valine, de l'isoleucine ou de la leucine entraîne une augmentation du volume de la solution dont l'importance est fonction de la taille du soluté transféré. Ce phénomène atteint son maximum à moyenne température vers $T = 0,24$.

Pour deux solutés de taille comparable, cette effet dépend de leur topologie et des conformations qui leur sont accessibles dans le solvant. Ainsi, l'augmentation de volume induite par l'introduction en solution de la leucine est supérieure à celle induite par l'introduction en solution de l'isoleucine.

La capacité pour un soluté, à former des liaisons hydrogène entraîne un effet de diminution du volume lors du transfert en milieu aqueux qui se superpose à l'effet de taille observé avec les composés purement hydrophobes.

Cet effet de diminution du volume se fait d'autant plus ressentir que le nombre de liaisons hydrogène entre soluté et solvant est important et que la température est élevée ($T = 0,30$ ici).

Lors du transfert en solution d'un composé hydrophile, à basse température, ($T = 0,10 ; 0,20$, cette température est d'autant plus basse que la capacité à former des liaisons hydrogène est importante) on retrouve l'effet de taille qui induit une augmentation de volume. L'effet des liaisons hydrogène de la chaîne principale est observable lors du transfert en solution des acides aminés dont la chaîne latérale hydrophobe est la plus longue. Ainsi, dans la cas de la leucine, à basse température, ($T < 0,27$) on a toujours $P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Leu}} < P v^{\text{Leu}}$ et $P\Delta V_{\text{solv}}^{\text{Leu}}$ est négatif après $T = 0,28$.

La flexibilité et la topologie de la chaîne jouent également un rôle dans l'effet des liaisons hydrogène. En effet, à haute température la diminution du volume est plus importante dans le cas de la chaîne latérale de la glutamine que dans le cas de la glycine. Ces deux composés sont formés des mêmes atomes mais l'un peut changer de conformation et l'autre est rigide.

5.3 Variation d'énergie

Les courbes des énergies de transfert des acides aminés dans l'eau en fonction de la température sont reportées sur la figure 5.3.

On remarque les points suivants :

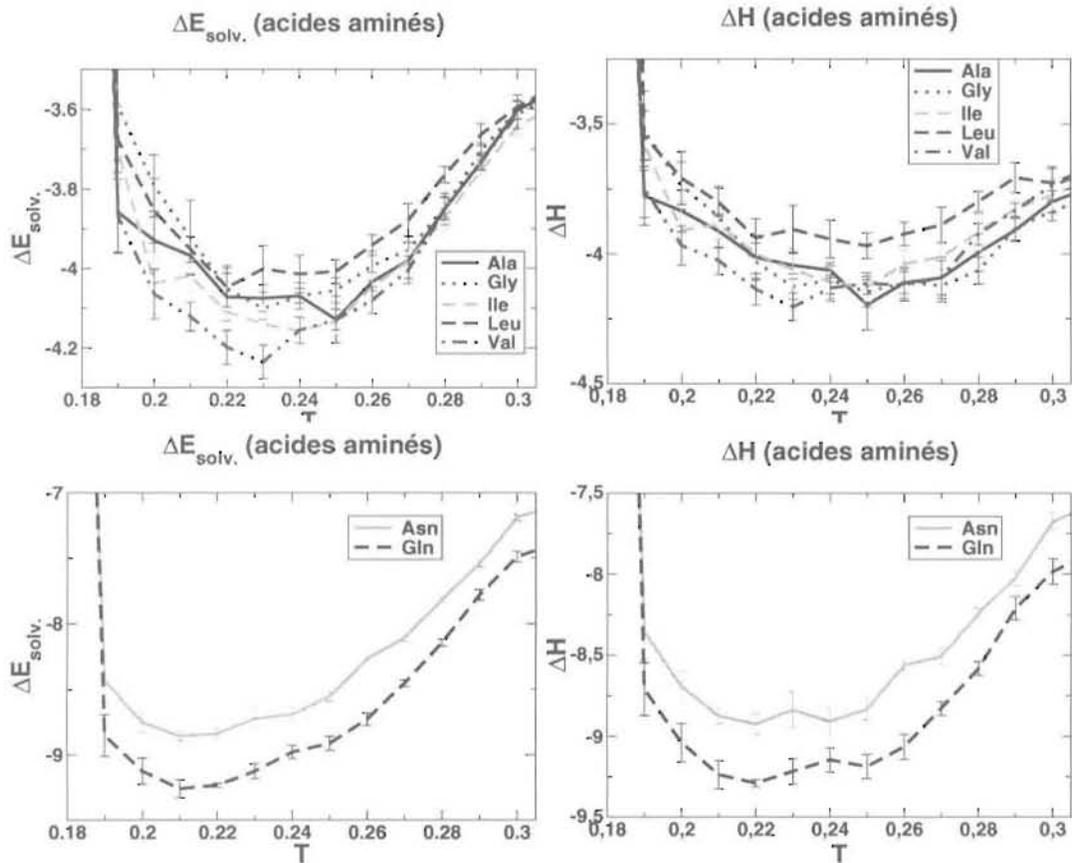


FIG. 5.3 – Énergie (à gauche) et enthalpie (à droite) d'hydratation en fonction de la température des amino-acides dont la chaîne latérale est apolaire (en haut) ou polaire (en bas)

- L'énergie de solvation des amino-acides est toujours négative.
- Elle tend vers 0 aux hautes températures. (non visible sur la figure)
- L'énergie de solvation de la glutamine est inférieure à celle de l'asparagine.

En revanche, pour la glycine, l'alanine, la valine, l'isoleucine et la leucine, il est plus difficile de trouver un lien entre la taille de la chaîne latérale carbonée et la valeur de l'énergie de transfert.

La courbe de l'énergie de transfert des amino-acides en solution en fonction de la température n'a pas le même comportement que celle de l'énergie de solvation des chaînes latérales hydrophiles. En effet, pour chaque acide aminé, la valeur de ΔE_{solv} passe par un minimum qui se situe aux environs de $T_m = 0,21; 0,22$ pour l'asparagine et la glutamine et dans la région comprise entre $T = 0,22$ et $T = 0,24$ pour les résidus avec une chaîne latérale hydrophobe. Ce phénomène sera expliqué un peu plus loin en considérant les différentes contributions à l'énergie de transfert et leur importance relative pour chacun

des solutés.

5.3.1 Variation de l'énergie interne des résidus

Résidus à chaîne latérale carbonée

La variation en fonction de la température de l'énergie interne des acides aminés dont la chaîne latérale est apolaire est représentée sur la figure 5.4.

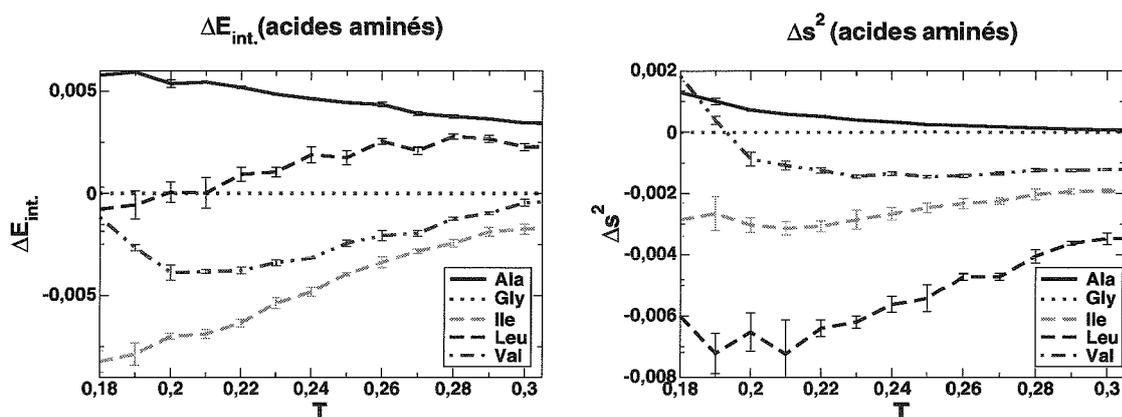


FIG. 5.4 – Variation en fonction de la température de l'énergie interne des acides aminés dont la chaîne latérale est apolaire (à gauche) et variation en fonction de la température du rayon de giration de ces mêmes composés (à droite).

- Pour la glycine $\Delta E_{int.} = 0$ quelle que soit la température, parce que dans notre modèle, la glycine est un composé rigide.
- Pour l'alanine, $\Delta E_{int.}$ est positive décroissante avec l'augmentation de la température.
- Pour les autres acides aminés, le comportement de $\Delta E_{int.}$ en fonction de la température est différent. Dans le cas de l'isoleucine, de la valine et la leucine, $\Delta E_{int.}$ est croissante avec la température. Les variations d'énergie interne de la valine et de l'isoleucine sont négatives. En revanche, celle de la leucine est positive.
- Pour tous les acides aminés, $\Delta E_{int.} = 0$ à haute température.
- Entre les différents résidus la hiérarchie est la suivante :

$$\Delta E_{int.}^{Ile} < \Delta E_{int.}^{Val} < \Delta E_{int.}^{Leu} < \Delta E_{int.}^{Ala}.$$

Le transfert en solution de composés possédant une longue chaîne hydrophobe entraîne une diminution de leur énergie interne, comme c'est le cas de la leucine et de la valine. Cependant, la leucine, qui possède une chaîne latérale isomère de celle de l'isoleucine voit son énergie augmenter.

Une grandeur permettant de caractériser la conformation d'une chaîne est le carré de son rayon de giration s^2 [145]. Il est défini comme la moyenne des carrés des distances des atomes constituant la chaîne au barycentre :

$$s^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n s_i^2$$

pour une conformation d'une chaîne formée de n atomes, s_i est la distance de l'atome i au centre de gravité. Le centre de gravité des solutés est déterminé en attribuant la même masse à chacun de ses atomes. Le rayon de giration est une mesure de la compacité de la conformation d'une chaîne. Plus la chaîne est repliée sur elle-même, plus les atomes sont proches du centre de gravité, cela se traduit par une faible valeur du carré du rayon de giration. À l'opposé, si la conformation de la chaîne est étendue, les distances entre les différents atomes seront importantes et la valeur du carré du rayon de giration sera plus importante.

Les variations de l'énergie interne des résidus peuvent s'expliquer en considérant la variation en fonction de la température de leur rayon de giration représentée sur la figure 5.4.

Pour chacun des acides aminés, Δs^2 tend vers 0 à haute température. L'effet du solvant sur la conformation du soluté se fait essentiellement ressentir à basse température. C'est pour cette raison, qu'à haute température, la variation d'énergie interne des solutés est également nulle.

La variation du carré du rayon de giration de l'alanine est positive et est décroissante avec l'augmentation de la température, ce qui signifie que le solvant a pour effet d'éloigner le groupe CH_3 de la chaîne principale et donc d'augmenter l'énergie interne.

Pour les autres acides aminés, la variation du carré du rayon de giration est négative, croissante avec la température. Cela signifie que la chaîne latérale se replie sur elle-même ou bien qu'elle se replie vers la chaîne principale. Nous verrons plus loin que l'hypothèse correcte est la seconde. Les interactions de van der Waals entre chaîne latérale et chaîne principale augmentent et l'énergie interne du résidu diminue.

L'ordre entre les différents composés est le suivant :

$$\Delta s_{\text{Leu}}^2 < \Delta s_{\text{Ile}}^2 < \Delta s_{\text{Val}}^2 < \Delta s_{\text{Ala}}^2$$

Si l'on excepte le cas de la leucine, il apparaît une nette corrélation entre le signe et l'amplitude de la variation du rayon de giration et le signe et l'amplitude de la variation de l'énergie interne. Plus les chaînes latérales sont de taille importante, plus l'amplitude de la diminution de s^2 est importante et plus leur énergie interne diminue lors de leur transfert en solution.

La situation de l'alanine est un peu particulière car sa chaîne latérale ne possède qu'un degré de liberté et elle ne peut se trouver dans une conformation qui accroît significativement les interactions intrachaînes entre atomes de carbone.

Finalement, en milieux aqueux, la chaîne latérale apolaire d'un acide aminé se trouve dans des conformations, en moyenne, plus compactes que dans la phase gazeuse. Cela a pour effet de réduire la surface de contact entre la chaîne latérale hydrophobe et le solvant et de diminuer l'énergie interne de l'acide aminé.

Résidus dont la chaîne latérale est polaire

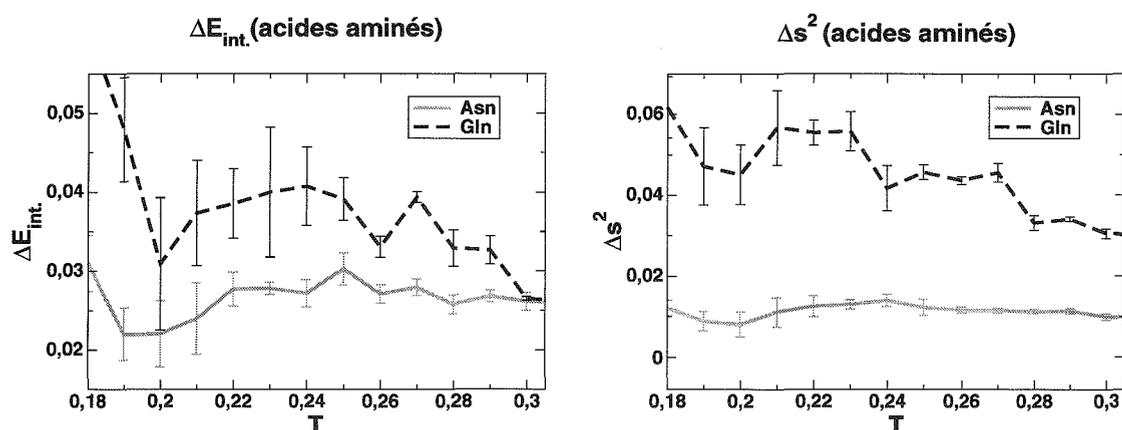


FIG. 5.5 – Variation en fonction de la température de l'énergie interne des acides aminés dont la chaîne latérale est polaire (à gauche) et variation en fonction de la température du rayon de giration de ces mêmes composés (à droite).

La variation en fonction de la température de l'énergie interne des acides aminés dont la chaîne latérale est polaire est représentée sur la figure 5.5.

La variation d'énergie interne est positive et tend vers 0 à haute température. De plus la variation d'énergie interne de la glutamine est supérieure à celle de l'asparagine.

Les variations du carré du rayon de giration (fig. 5.5) de l'asparagine et de la glutamine sont, elles aussi, positives et tendent vers 0 à haute température. Cette augmentation de la valeur du rayon de giration montre que les chaînes latérales de la glutamine et de l'asparagine se trouvent dans des conformations beaucoup moins compactes en solution que dans la phase gazeuse. Ce qui se traduit par une augmentation de l'énergie interne de l'asparagine et de la glutamine lors de leur transfert en solution. Comme la chaîne latérale de la glutamine possède un atome de carbone supplémentaire par rapport à la chaîne latérale de l'asparagine, lorsque celle-ci passe à des conformations moins compactes, la variation de son énergie interne est plus importante.

Finalement, lors de leur transfert en solution, l'énergie interne des acides aminés dont la chaîne latérale est polaire augmente, car, en moyenne, cette chaîne latérale se trouve dans des conformations plus ouvertes que dans le vide qui augmentent les distances intrachânes entre atomes et favorisent les interactions de la partie polaire avec le solvant.

5.3.2 Énergie d'interaction entre les résidus et le solvant

L'énergie d'interaction des différents résidus avec le solvant est représentée sur la figure 5.6.

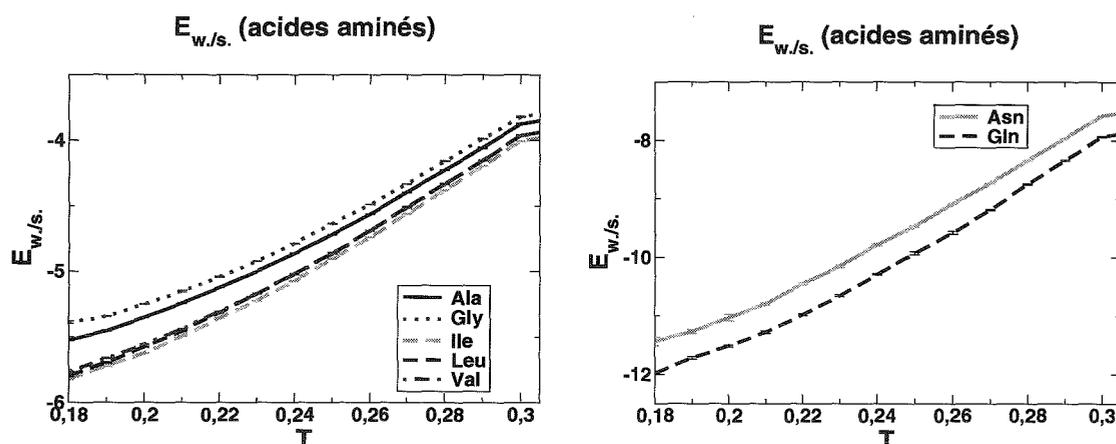


FIG. 5.6 – Énergie d'interaction entre soluté et solvant, $E_{w./s.}$, en fonction de la température des amino-acides dont la chaîne latérale est apolaire (à gauche) ou polaire (à droite)

La chaîne principale apporte au résidu la possibilité de former avec le solvant des liaisons hydrogène supplémentaires, puisqu'elle comprend, en plus de deux atomes de carbone, un atome d'azote et un atome d'oxygène.

Pour chacun des acides aminés, l'énergie d'interaction avec l'eau est négative et croissante avec la température. Elle est plus basse que l'énergie d'interaction de leur chaîne latérale respective avec l'eau. En comparant, les valeurs de $E_{w./s.}$ de la glycine avec celle de la valine, de l'alanine, de la leucine et de l'isoleucine, il apparaît qu'une contribution importante à l'interaction entre amino-acides et solvant provient des liaisons hydrogène formées entre les molécules d'eau et les atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne principale et non des interactions entre solvant et chaîne latérale pour ces acides aminés.

L'asparagine et la glutamine, qui possèdent une chaîne latérale ayant la possibilité de former des liaisons hydrogène, présentent une énergie d'interaction avec le solvant encore plus basse que les résidus dont la chaîne latérale ne comporte que des atomes de carbone. La figure 5.6 montre que :

$$E_{w./s.}^{\text{Gln}} < E_{w./s.}^{\text{Asn}}$$

de la même façon :

$$E_{w./s.}^{\text{Ile}} < E_{w./s.}^{\text{Leu}} < E_{w./s.}^{\text{Ala}} < E_{w./s.}^{\text{Gly}}$$

et

$$E_{w./s.}^{\text{Leu}} \approx E_{w./s.}^{\text{Val}}$$

L'augmentation du nombre d'atomes de carbone de la chaîne latérale, augmente les interactions de van der Waals avec les molécules d'eau et, ainsi, plus la chaîne latérale du soluté compte d'atomes de carbone, plus $E_{w./s.}$ est basse.

Toutefois, cette contribution des interactions de van der Waals est de faible amplitude par rapport à l'énergie résultant de la formation de liaisons hydrogène. De plus, cette constatation liant simplement l'amplitude des interactions de van der Waals au seul nombre d'atomes de la chaîne latérale doit être nuancée. La leucine présente une énergie d'interaction avec l'eau dont la valeur est plus importante que celle de l'isoleucine, bien que ces deux composés soient isomères. Pour des températures supérieures à $T = 0,22$, $E_{w./s.}^{\text{Val}}$ est quasiment égale à $E_{w./s.}^{\text{Leu}}$, quand bien même la valine possède un atome de carbone de moins que la leucine. Cela montre l'importance de la topologie de la chaîne latérale, du nombre de ses degrés de liberté et de l'accessibilité de ses atomes au solvant.

5.3.3 Variation de l'énergie interne du solvant

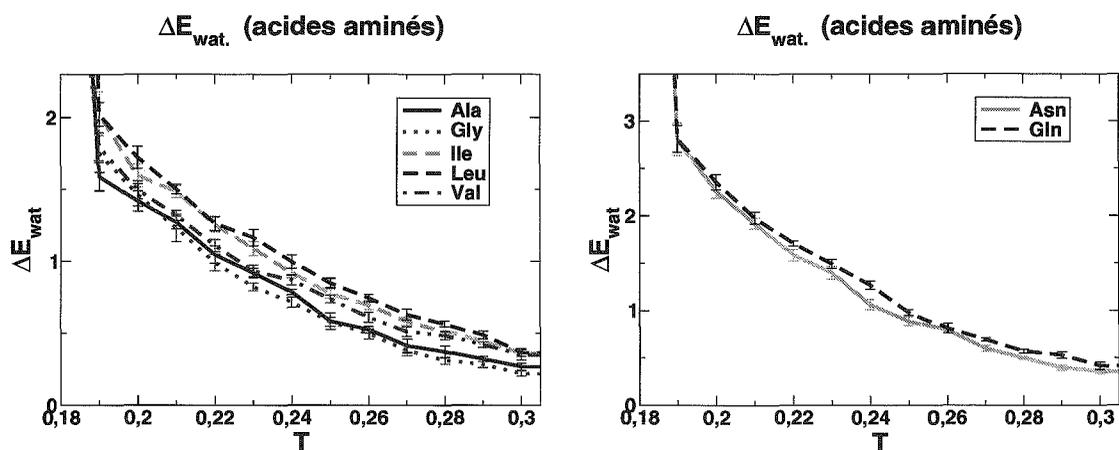


FIG. 5.7 – Variation de l'énergie interne de l'eau, $\Delta E_{\text{wat.}}$, en fonction de la température lors du transfert en solution des amino-acides dont la chaîne latérale est apolaire (à gauche) ou polaire (à droite)

La variation de l'énergie interne du solvant en fonction de la température résultant du transfert en solution des acides aminés est représentée sur la figure 5.7. L'introduction d'un résidu en milieu aqueux entraîne une augmentation de l'énergie interne de l'eau d'autant plus importante que la température est basse ($\Delta E_{\text{wat.}}$ est positive décroissante avec l'augmentation de température et tend vers 0 aux grandes températures). Ce comportement de $\Delta E_{\text{wat.}}$ est tout a fait comparable à celui qui a été observé pour les chaînes latérales les plus volumineuses, c'est-à-dire celles de l'isoleucine, de la leucine, de l'asparagine et de la glutamine.

5.3.4 Synthèse

Le transfert en solution des acides aminés entraîne une augmentation de l'énergie interne de l'eau bien plus importante que celui des seules chaînes latérales et ce particulièrement à basse température. C'est pour cette raison que l'énergie de transfert des amino-acides est croissante avec la diminution de température aux basses températures. Cependant dans le cas des acides aminés, ΔE_{solv} reste négative car la contribution à $E_{w./s.}$ de l'énergie provenant de la formation des liaisons hydrogène est suffisante pour compenser l'augmentation de l'énergie interne de l'eau.

5.4 Entropie de transfert

Les courbes donnant l'évolution de $T\Delta S_{\text{solv}}$ en fonction de la température lors du transfert en solution des acides aminés, sont représentées sur la figure 5.8. Dans le cas des

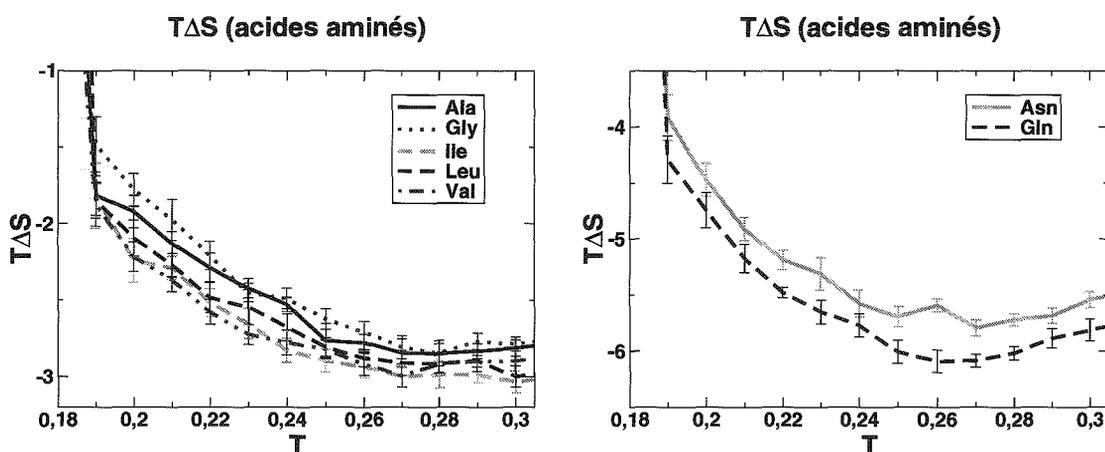


FIG. 5.8 – Contribution entropique, $T\Delta S_{\text{solv}}$ à l'enthalpie libre d'hydratation en fonction de la température des amino-acides dont la chaîne latérale est apolaire (à gauche) ou polaire (à droite).

solutés hydrophobes, la quantité $T\Delta S_{\text{solv}}$ prend des valeurs relativement faibles comparées au cas des solutés hydrophiles.

Pour l'ensemble des acides aminés, la quantité $T\Delta S_{\text{solv}}$ est négative. Son évolution en fonction de la température présente le même type de comportement que celui qui a été observé pour les chaînes latérales hydrophiles de l'asparagine et de la glutamine. La chaîne principale des acides aminés comprend, en plus d'atomes de carbone, un atome d'azote et un atome d'oxygène qui apportent aux acides aminés la capacité de former des liaisons hydrogène comme c'est le cas pour les chaînes latérales de la glutamine et de l'asparagine. Une entropie de transfert des amino-acides négative est bien en accord avec une enthalpie libre de solvation croissante avec la température sur le même intervalle de température.

Dans le cas des chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine, $T\Delta S_{\text{solv}}$ passait par un minimum à la température $T \approx 0,25; 0,26$. Pour les résidus, la courbe donnant $T\Delta S_{\text{solv}}$ en fonction de T présente également un minimum. Toutefois, cette extremum apparaît à une température supérieure : $T \approx 0,26; 0,27$ pour l'asparagine et la glutamine et au-delà de $T = 0,27$ pour les acides aminés dont la chaîne latérale est uniquement formée d'atomes de carbone. Plus la chaîne latérale est de taille importante et présente donc des degrés de liberté plus nombreux, plus $T\Delta S_{\text{solv}}$ prend des valeurs basses. Ainsi, on peut écrire :

$$T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Asn}} < T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Gln}},$$

$$T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Ile}} \approx T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Leu}} \approx T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Val}}$$

et

$$T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Val}} < T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Ala}} < T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Gly}}.$$

Toutefois, il est, a priori, difficile de déterminer si ce phénomène est dû à l'augmentation de la taille du composé transféré en solution ou à l'augmentation des interactions de van der Waals entre soluté et solvant, car ces deux événements sont liés et l'étude du transfert en solution des chaînes latérales carbonées ne permet pas de conclure précisément.

De plus, les entropies de transfert des chaînes latérales de l'asparagine et de la glutamine sont inférieures aux entropies de transfert de la glycine et des acides aminés dont la chaîne latérale n'est formée que d'atomes de carbone. Dans le modèle, la glycine est composée des mêmes atomes que la chaîne latérale de l'asparagine et présente le même volume que cette chaîne latérale. Cependant, $T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{Gly}}$ est supérieure à $T\Delta S_{\text{solv}}^{\text{ss-cAsn}}$. Dans la chaîne latérale de l'asparagine, les atomes d'azote et d'oxygène forment une même et unique tête polaire, quand ils se situent chacun à une extrémité différente de la chaîne principale de la glycine. La capacité de ces deux composés à former des liaisons hydrogène avec les molécules d'eau n'agira donc pas de la même façon sur la structure du solvant et sur la variation d'entropie de ce dernier causée par le transfert en solution. De plus, la chaîne latérale de l'asparagine est flexible et peut accéder à différentes conformations, tandis que la chaîne principale de la glycine est rigide. Ainsi, le solvant peut avoir des effets sur la conformation et l'entropie de la chaîne latérale de l'asparagine, mais pas sur celles de la glycine. La glycine étant rigide, son entropie n'évoluera pas au cours du transfert en solution. Pour la glycine, ΔS_{solv} a uniquement pour origine la variation d'entropie du solvant.

Chapitre 6

Influence de Ile et Gln sur la structure du solvant

Jusqu'à présent nous avons considéré l'aspect thermodynamique du transfert en solution des acides aminés. Dans cette partie, nous nous proposons de l'aborder sur le plan microscopique, c'est-à-dire d'étudier l'influence des amino-acides sur la structure du solvant dans leur voisinage.

Cette étude porte sur la distribution des molécules de solvant autour des différents atomes constituant l'isoleucine et la glutamine. Ces deux solutés sont choisis comme paradigmes des acides aminés à chaîne latérale apolaire et polaire respectivement. Cela va donc permettre de comparer l'influence sur la structure du solvant de composés présentant un caractère hydrophobe et de composés possédant un caractère hydrophile.

Nous avons porté notre attention sur la structure du solvant à plusieurs températures afin de comprendre l'origine de l'évolution avec la température des mécanismes de solvation déjà observée par l'intermédiaire des grandeurs thermodynamiques de transfert.

6.1 Protocole de simulation

Pour chacun des atomes de l'isoleucine et de la glutamine, nous avons calculé les fonctions de distribution de paires atome du soluté-molécule d'eau par des simulations de MC à basse température ($T = 0, 20$ qui correspond à la description de l'eau liquide peu au-dessus de la température du maximum de densité pour le modèle MB.), moyenne température ($T = 0, 24$) et haute température ($T = 0, 28$).

Ces simulations ont été réalisées en suivant la même procédure que celle déjà présentée aux paragraphes 1.3.8 (p. 42), et 2.4.2 (p. 71) et en annexe A (p. 175). La configuration initiale est générée de manière aléatoire en rejetant les configurations de très haute énergie où des molécules s'interpénètrent. Les 2.10^7 premiers pas de MC sont consacrés à la thermalisation du système. L'échantillonnage statistique est effectué sur les 5.10^7 pas

suivants.

Le système étudié est constitué d'un acide aminé, l'isoleucine ou la glutamine, et de 120 molécules d'eau.

En suivant le même protocole, nous avons également obtenu les fonctions de distribution molécule d'eau-molécule d'eau pour le solvant pur, afin de s'assurer que les caractéristiques observées sur les fonctions de distribution atome de l'acide-amino-molécule d'eau avaient bien pour origine la présence de l'acide-amino. Les simulations ont été conduites aux trois températures (0, 20, 0, 24 et 0, 28) sur un système composé de 60 molécules d'eau MB.

Dans tous les cas, le pas de résolution en distance des fonctions de distribution est 0,025.

6.2 Définition de différents types de molécules d'eau

Dans un premier temps, comme indiqué plus haut, nous nous intéressons à l'évolution de la distribution des molécules autour de chacun des atomes de l'isoleucine et de la glutamine en fonction de la température sans faire de distinction particulière entre les molécules de solvant.

Cependant, afin d'effectuer une comparaison plus approfondie de l'influence d'un acide aminé à chaîne latérale polaire et d'un acide aminé à chaîne latérale apolaire sur la structure du solvant, nous avons également considéré la distribution des molécules d'eau en fonction du nombre de liaisons hydrogène qu'elles forment avec d'autres molécules de solvant.

Pour cela, quatre classes de molécules d'eau ont été définies. Les molécules d'eau notées w_0 ne forment aucune liaison hydrogène avec une autre molécule d'eau mais peuvent très bien être liées à l'acide aminé par liaisons hydrogène. Les molécules des catégories w_1 , w_2 et w_3 forment une liaison hydrogène avec, respectivement 1, 2 et 3 autres molécules d'eau. Elles peuvent, dans le même temps, être liées par liaisons hydrogène à l'acide-amino.

Pour la détermination de la catégorie d'appartenance d'une molécule d'eau, une liaison hydrogène est considérée comme formée si la valeur de sa contribution à l'énergie totale du système atteint au moins 50% de la contribution d'une liaison hydrogène optimale.

Dans la suite du texte, deux types de fonctions de distribution de paires sont donc présentés :

- Celles donnant la distribution de toutes les molécules d'eau, quel que soit leur nombre de liaisons hydrogène, sont normées et convergent vers 1 à distance de l'atome de référence. Elles sont notées $g(r)$ où r désigne la distance à l'atome de référence.
- Celles donnant la distribution des molécules d'eau de chaque catégorie sont notées

$g_{w_0}(r)$, $g_{w_1}(r)$, $g_{w_2}(r)$ et $g_{w_3}(r)$. Elles ne sont pas normées. En revanche, à chaque distance r , il est possible d'écrire :

$$g(r) = g_{w_0}(r) + g_{w_1}(r) + g_{w_2}(r) + g_{w_3}(r).$$

L'ensemble des fonctions de distribution a été obtenu pour des distances r à l'atome de référence comprises entre 0 et 5. Toutefois, comme la valeur de chacune d'elles converge dès $r = 4$, nous avons choisi de représenter les fonctions de distribution de paires sur l'intervalle de distance compris entre 0 et 4.

6.3 Structure du solvant pur

6.3.1 Distribution des molécules d'eau en fonction de la température

Les courbes donnant la distribution des molécules d'eau dans le solvant pur à basse, moyenne et haute température, sont reportées sur la figure 6.1. Quelle que soit la tempé-

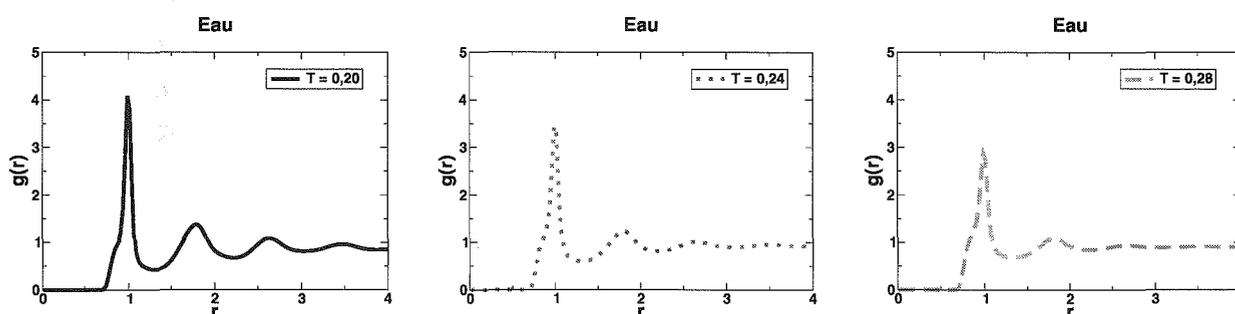


FIG. 6.1 – Fonctions de distribution molécule d'eau-molécule d'eau dans le solvant pur en fonction de la température.

érature, ces courbes possèdent deux premiers pics :

- un pic large qui débute dès $r = 0,8$.
- un pic fin et élevé localisé à la distance $r = 1$ dont la base est confondue avec celle du premier pic.

Ces deux premiers pics correspondent, respectivement, aux molécules associées par liaisons hydrogène et en contact de van der Waals.

À $T = 0,20$, il est possible d'observer des pics plus larges mais moins prononcés aux distances $r = 1,78$ et $r = 2,63$. Avec l'augmentation de température, ces pics s'estompent et, à $T = 0,28$, seul le premier des deux est encore visible. Avec l'élévation de la température, l'augmentation de l'agitation thermique détruit l'ordre du solvant à distance.

6.3.2 Distribution des molécules d'eau de chaque type

La figure 6.2 regroupe plusieurs graphes représentant les fonctions de distribution des molécules d'eau dans le solvant en fonction de la température et de leur type.

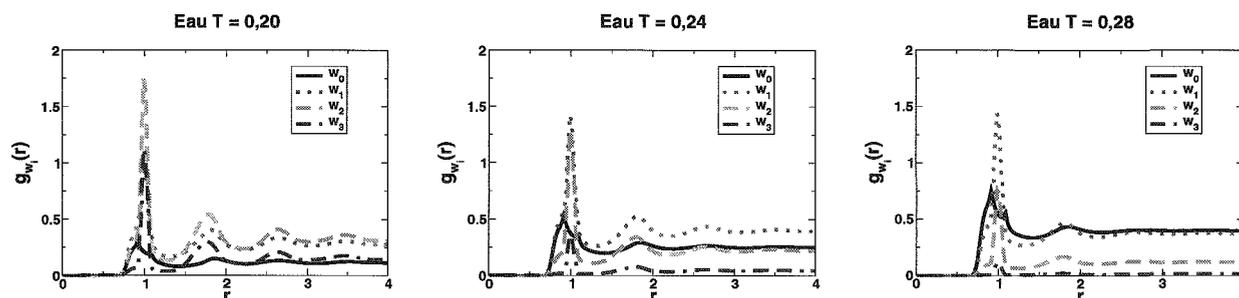


FIG. 6.2 – Fonctions de distribution molécule d'eau-molécule d'eau en fonction de la température et du nombre de liaisons hydrogène.

À basse température

À $T = 0,20$ la majorité des molécules d'eau forment au moins une liaison hydrogène. En effet, les molécules w_0 sont les moins nombreuses. On observe un pic fin, localisé à $r = 1$ dans les distributions des molécules w_1 , w_2 et w_3 , qui correspond à des molécules associées par liaisons hydrogène. De plus, on peut distinguer des maxima dans les fonctions de distribution $g_{w_1}(r)$, $g_{w_2}(r)$ et $g_{w_3}(r)$ à des distances voisines de 1,73, 2,65 et 3,46 qui correspondent à la localisation des deuxièmes, quatrièmes et sixièmes premiers voisins (légèrement visible dans $g_{w_2}(r)$) sur un réseau hexagonal de molécules formé par liaisons hydrogène, les molécules s'écartant de leur position d'équilibre en raison de l'agitation thermique. À $T = 0,20$, l'eau liquide présente donc une structure locale résultant des interactions de liaisons hydrogène qui était déjà visible sur la courbe de la figure 6.1.

À moyenne et haute température

Aux températures $T = 0,24$ et $T = 0,28$, il n'est plus possible d'observer une structure fine dans les fonctions de distribution à des distances supérieures à $r = 2$. Avec l'élévation de la température, les molécules w_0 voient leur nombre augmenter aux dépens des molécules w_2 et w_3 . Cependant, le nombre des molécules w_1 augmente en passant de la température $T = 0,20$ à la température $T = 0,24$ et il reste constant de $T = 0,24$ à $T = 0,28$. À $T = 0,24$ et $T = 0,28$ deux pics sont toujours visibles dans les fonctions $g_{w_1}(r)$ et $g_{w_2}(r)$ aux distances $r = 1$ et $r \approx 1,8$. À $T = 0,24$, ces deux pics sont également visibles dans $g_{w_3}(r)$; à $T = 0,28$, on ne voit plus que le premier dans $g_{w_3}(r)$. Ainsi, même à haute température, des liaisons hydrogène continuent à se former et très localement il

est encore possible d'observer des dimères formés par quelques molécules d'eau en dépit de l'agitation thermique.

6.4 Structure du solvant autour des différents atomes de Ile et Gln

6.4.1 Présentation des différents atomes de l'Ile et de la Gln

Les atomes composant un acide aminé sont désignés par un indice qui, suivant les cas, peut être composé d'un ou deux éléments. Le premier élément est une lettre grecque. Les atomes sont désignés par une lettre dans l'ordre alphabétique en partant de la fonction acide vers l'extrémité de la chaîne latérale. Ainsi, le premier carbone voisin de la fonction acide auquel est liée la fonction amine est appelé carbone α , le premier carbone de la chaîne latérale lié au carbone α est appelé carbone β . Le deuxième élément est un chiffre qui est ajouté pour lever l'ambiguïté si la chaîne latérale est ramifiée. Le chiffre le plus petit est utilisé pour la chaîne la plus longue. Ainsi dans l'isoleucine, le $C_{\gamma 2}$ se trouve à une extrémité de la chaîne et est lié au seul C_{β} , cependant que le $C_{\gamma 1}$ se trouve entre le C_{β} et le $C_{\delta 1}$.

Les schémas de la figure 6.3 présentent les noms de chacun des carbones des modèles MB de l'isoleucine et de la glutamine.

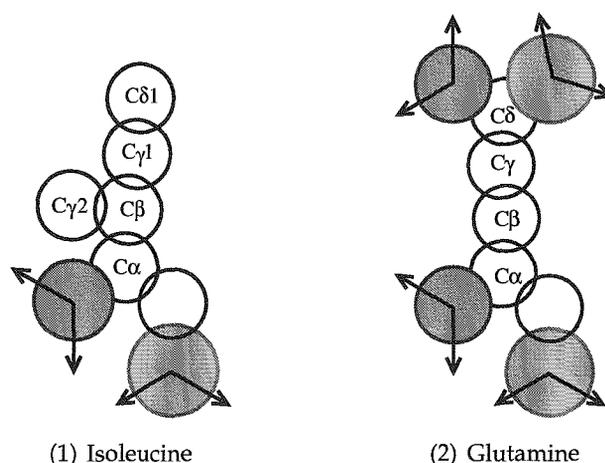


FIG. 6.3 – Modèles MB de l'isoleucine et de la glutamine sur lesquels sont présentés les noms des différents atomes de carbone.

Il est possible de regrouper les atomes de l'isoleucine et de la glutamine selon différents critères :

- Leur nature physico-chimique avec, d'une part, les atomes apolaires (atomes de carbone) et, d'autre part, les atomes polaires (atomes d'azote et d'oxygène).

- En se basant sur la topologie de l'acide aminé : atomes formant la chaîne principale, atomes de la chaîne latérale (exceptés ceux se trouvant à l'extrémité) et atomes situés à l'extrémité de la chaîne latérale.

Nous allons suivre le découpage présenté au deuxième point. Nous allons comparer l'influence sur la structure du solvant des chaînes principales de l'isoleucine et de la glutamine, puis nous passerons à leur chaîne latérale.

6.4.2 Fonctions de distribution des molécules d'eau à deux dimensions

Intérêts de ces fonctions de distribution à deux dimensions

Les fonctions de distribution de paires apportent une information sur la structure du solvant selon une seule dimension. La connaissance de la distribution des molécules de solvant suivant une seule direction est suffisante lorsque l'on étudie la structure du solvant autour de composés de symétrie sphérique (ou cylindrique en deux dimensions) comme les molécules d'eau MB.

L'isoleucine et la glutamine ne sont pas de symétrie sphérique et l'environnement des atomes qui les constituent n'est pas isotrope. De plus, en fonction de sa nature et de sa situation dans l'acide aminé, chaque atome va influencer de manière différente le solvant. Afin de pouvoir étudier avec finesse la structure du solvant dans le voisinage de l'acide aminé, il est utile de pouvoir repérer avec précision la position de chaque molécule d'eau.

Avec les fonctions de distribution de paires, une seule coordonnée permet de repérer la position dans le solvant par rapport à l'atome de soluté considéré. Il est donc mal aisé de situer avec précision une structuration (ou l'absence de structuration) du solvant qui peut apparaître d'après le comportement des fonctions de distribution radiale.

Pour pallier à ce problème, nous avons choisi d'étudier des fonctions de distribution à deux dimensions. Une telle fonction permet de visualiser la distribution des molécules en fonction de leurs distances à deux atomes du soluté et, ainsi, d'étudier avec précision la structuration du solvant autour de chaque partie des acides aminés.

Protocole suivi pour les obtenir

La distribution des molécules d'eau en fonction de la distance r à l'atome i et en fonction de la distance r' de l'atome j est obtenue selon la méthode suivante :

- On considère deux couronnes : une première de rayon r centrée sur l'atome i , une seconde de rayon r' centrée sur l'atome j . L'épaisseur de ces deux couronnes est dr .
- On s'intéresse ensuite à la surface dS d'intersection de ces deux couronnes :

$$dS \approx dr^2 \frac{1}{\sin \theta}. \quad (6.1)$$

Le calcul de l'aire de cet élément de surface est détaillé dans l'annexe C à la page 181.

- Soit $n(r, r')$, le nombre de molécules d'eau situées dans l'élément de surface dS . La valeur de la fonction de distribution aux distances r et r' est donnée par :

$$g(r, r') = \frac{n(r, r')}{dS}. \quad (6.2)$$

Comme dans le cas des fonctions de distribution de paires nous nous intéressons à la distribution des molécules d'eau à trois températures : $T = 0, 20 ; 0, 24$ et $0, 28$ et nous étudions la distribution des molécules de types w_0, w_1, w_2 et w_3 .

Caractéristiques de ces cartes de distribution

Considérer en parallèle les deux types de fonctions de distribution permet de localiser avec plus de précision par rapport aux atomes du soluté l'origine des pics et des maxima observés dans les fonctions de distribution à une dimension. Cela permet aussi de révéler le rôle complémentaire joué par plusieurs atomes dans la structuration du solvant tout en tenant compte de la flexibilité de de l'acide aminé.

Sur la figure 6.4 est présenté l'exemple du C_α et de l'atome d'oxygène de la chaîne principale de l'isoleucine. En abscisse, est reportée la distance des molécules d'eau au C_α ,

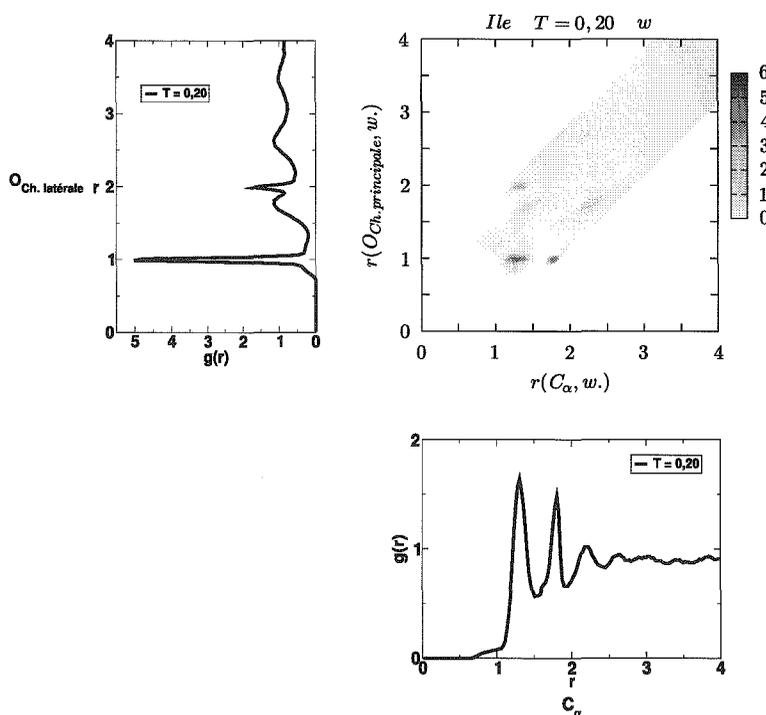


FIG. 6.4 – Carte de distribution des molécules d'eau autour du C_α et de l'atome d'oxygène de la chaîne principale de l'isoleucine avec, parallèle à l'axe des ordonnées, la fonction de distribution radiale des molécules d'eau autour de l'atome d'oxygène et, parallèle à l'axe des abscisses, la fonction de distribution radiale des molécules d'eau autour du C_α .

en ordonnée, la distance à l'atome d'oxygène. L'intensité de la coloration d'une région de la carte est proportionnelle à la probabilité de trouver une molécule d'eau dans cette région. Ainsi, une tache noire de petite taille correspond à une position où les molécules d'eau sont bien localisées ; une tache plus claire, plus diffuse et étendue correspond à une région où il est possible de trouver des molécules d'eau mais avec une plus grande liberté de mouvement ; une région blanche est une région où il est improbable de trouver des molécules d'eau.

Sur l'exemple, la carte en deux dimensions permet de voir que le pic à $r \approx 1,8$ de la fonction de distribution radiale autour du C_α a essentiellement pour origine les molécules d'eau liées par liaisons hydrogène à l'atome d'oxygène car il correspond à une tache bien localisée de coordonnées (1, 8; 1). En revanche, le pic situé à $r \approx 1,3$ est le résultat des molécules d'eau liées à l'atome d'oxygène (tache de coordonnées (1, 3; 1)) mais également de molécules associées à un autre atome car on voit apparaître une deuxième tache de coordonnées (1, 3; 2). Cette observation n'aurait pas pu être vérifiée avec les fonctions de distribution radiale à une seule dimension.

En considérant une carte de distribution comme celle de la figure 6.4, on s'aperçoit que ces cartes ne révèlent la présence de molécules d'eau que dans une bande plus ou moins large située selon la première bissectrice. Cette région est limitée par de grandes étendues blanches qui apparaissent vierges de toute molécule d'eau. Ceci est dû à la manière dont ces cartes sont réalisées. En effet, une molécule d'eau située à la distance r de l'atome i est obligatoirement à une distance comprise entre r'_m et r'_M de l'atome j , comme le montre la figure 6.5. Ainsi, les espaces blancs sur les cartes en dehors de la

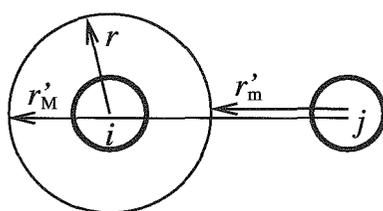


FIG. 6.5 – Une molécule située à une distance comprise entre 0 et r de l'atome i est obligatoirement à une distance comprise entre r'_m et r'_M de l'atome j .

première diagonale correspondent aux régions où la double condition : molécule d'eau située à la distance r de l'atome i et à la distance r' de l'atome j , ne peut pas être satisfaite. La largeur de la bande de présence possible de molécules d'eau le long de la première diagonale est fonction de la distance séparant les atomes i et j .

6.4.3 Distribution des molécules d'eau dans le voisinage des chaînes principales

Distribution des molécules d'eau autour de la chaîne principale de l'isoleucine en fonction de la température

Les fonctions de distribution de paires atome de la chaîne principale de l'isoleucine-molécules d'eau sont regroupées sur la figure 6.6. Il est important de remarquer que dans

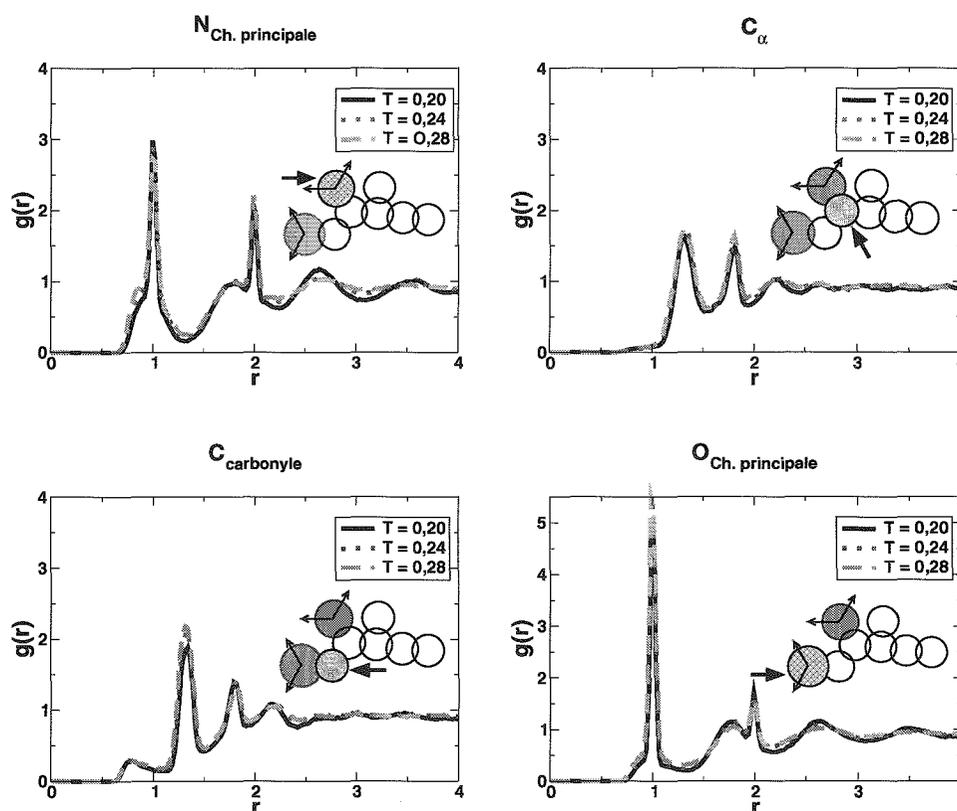


FIG. 6.6 – Distribution des molécules d'eau autour des atomes de la chaîne principale de l'isoleucine en fonction de la température.

le cas des atomes pouvant former des liaisons hydrogène avec les molécules d'eau, il a parfois été nécessaire d'utiliser une échelle plus grande en raison de l'amplitude des pics.

Sur ces fonctions de distribution, quel que soit l'atome considéré, on voit apparaître des pics localisés. Ces pics apparaissent aux distances suivantes :

- pour l'atome d'azote : $r \approx 1$ et $r \approx 2$.
- pour le C_α : $r \approx 1,3$ et $r \approx 1,8$.
- pour le carbone du carbonyle : $r \approx 1,3$ et $r \approx 1,8$.

- pour l'atome d'oxygène : $r \approx 1$ et $r \approx 2$.

À $T = 0,20$, il est possible d'observer une structure fine à plus grande distance des atomes de référence :

- maxima à $r \approx 2,7$ et $r \approx 3,5$ autour de l'atome d'azote.
- maximum à $r \approx 2,2$ autour du C_α .
- maximum à $r \approx 2,2$ autour du carbone du carbonyle.
- maxima à $r \approx 2,7$ et $r \approx 3,5$ autour de l'oxygène.

Aux plus hautes température, $T = 0,24$ et $T = 0,28$, les maxima à distance des atomes de l'acide aminé sont progressivement lissés et sont de moins en moins marqués avec l'augmentation de la température. En revanche, les pics bien localisés, sont toujours présents et leur amplitude n'évolue que très peu avec la température.

La chaîne principale de l'acide aminé induit donc dans son voisinage une structuration du solvant quelle que soit la température.

Dans le cas des atomes d'azote et d'oxygène, le premier pic à $r \approx 1,0$ est beaucoup plus fin et élevé pour l'oxygène que pour l'azote. L'atome d'oxygène présente une capacité plus importante à verrouiller la position des molécules d'eau que l'atome d'azote. L'épaule pour des distances $r < 1,0$ de ce premier pic des fonctions de distribution montre que des molécules d'eau peuvent se trouver en contact de van der Waals avec ces atomes.

À l'opposé, $g(r) \approx 0$ autour du C_α pour $r < 1,0$, cet atome est enfoui au centre de l'acide aminé. Une situation comparable est décelable autour du carbone de la fonction carbonyle : $g(r) < 0,5$ pour des distances $r < 1,0$; ce carbone apparaît très peu solvaté, quand bien même il ne se trouve pas autant enfermé au centre de la chaîne principale de l'acide aminé que le C_α .

Distribution des molécules w_i en fonction de la température

Les courbes donnant la distribution des molécules d'eau w_i autour des atomes de la chaîne principale de l'isoleucine sont regroupées sur les figures 6.43 (p. 151) et 6.44 (p. 152). Sur ces courbes on voit que le nombre relatif des molécules d'eau de chaque catégorie évolue avec la température. À $T = 0,20$, les molécules les plus nombreuses sont les w_1 et les w_2 . En passant à $T = 0,24$ et $T = 0,28$, le nombre de molécules w_0 augmente, cependant que le nombre des molécules w_2 et w_3 se réduit. Ceci est dû à l'agitation thermique qui, avec l'augmentation de la température, apporte suffisamment d'énergie pour briser de plus en plus de liaisons hydrogène.

À $T = 0,20$ et $T = 0,24$, $g_{w_3} \approx 0$ pour $r < 1,5$ autour de chacun des atomes de la chaîne principale ; les molécules w_3 sont moins nombreuses à proximité de l'acide aminé qu'au sein du solvant.

Les pics fins, bien localisés, observés dans les fonctions de distribution en fonction de la température de la figure 6.6, sont visibles dans g_{w_0} , g_{w_1} et g_{w_2} (pics localisés à $r \approx 1$ et

$r \approx 2$ autour des atomes d'azote et d'oxygène et pics localisés à $r \approx 1,3$ et $r \approx 1,8$ autour des atomes de carbone) mais sont absents de la fonction g_{w_3} . Ces pics ont pour origine des molécules d'eau qui forment au moins une liaison hydrogène avec l'atome d'azote ou l'atome d'oxygène comme nous le verrons par la suite.

La structure fine observée à $T = 0,20$ dans les $g(r)$ des atomes d'azote et d'oxygène à distance de l'acide aminé (maxima à $r \approx 2,7$ et $r \approx 3,5$) sont visibles dans g_{w_1} , g_{w_2} et g_{w_3} . La forme des ces maxima apparaît toujours à $T = 0,24$. Cependant la fonction de distribution g_{w_0} ne présente pas une telle structure fine. La liaison hydrogène impose une localisation précise aux molécules d'eau, ce qui n'est pas le cas des interactions de van der Waals.

Cartes de distribution des molécules d'eau en fonction de deux distances

Calcul des distances entre les atomes de la chaîne latérale et les molécules liées par liaisons hydrogène à l'atome d'azote ou à l'atome d'oxygène La chaîne principale de l'acide aminé étant rigide, nous avons calculé les distances séparant chacun de ses atomes à une molécule d'eau formant une liaison hydrogène optimale avec l'atome d'azote ou d'oxygène. Ces distances sont regroupées dans le tableau 6.1.

	Molécules liées à N		Molécules liées à O	
N	1,00	1,00	1,00	2,00
C_α	1,32	1,32	1,32	1,80
C du carbonyle	1,32	1,80	1,32	1,32
O	1,00	2,00	1,00	1,00
C_β^1	1,32	1,80	1,80	2,18

TAB. 6.1 – Distances entre certains atomes de l'acide aminé et les molécules d'eau qui formeraient une liaison hydrogène optimale avec les atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne principale.

¹ C_β n'appartient pas à la chaîne principale. Pour ce calcul de distance, on suppose que C_β est fixe et placé sur la bissectrice de l'angle $\widehat{NC_\alpha O}$.

Nous avons également calculé la distance aux premiers voisins à partir d'une molécule de référence lorsque les molécules d'eau MB sont associées par liaisons hydrogène pour former un réseau hexagonal en deux dimensions. Ces distances sont regroupées dans le tableau 6.2. La connaissance de ces distances facilite l'interprétation des fonctions de distribution.

Distribution des molécules d'eau autour des atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne principale La carte de distribution des molécules d'eau à $T = 0,20$ (voir fig. 6.7 (1)) présente une bande horizontale qui s'étend de $r \approx 0,8$ à $r \approx 1,8$ de l'atome d'azote et située à $r \approx 1$ de l'atome d'oxygène. Cette bande correspond à des molécules d'eau dont

premiers voisins	1,00
deuxièmes voisins	1,73
troisièmes voisins	2,00
quatrièmes voisins	2,65
cinquièmes voisines	3,00
sixièmes voisins	3,46

TAB. 6.2 – Distance aux premiers voisins sur un réseau hexagonal formé par des molécules d'eau MB liées par liaisons hydrogène.

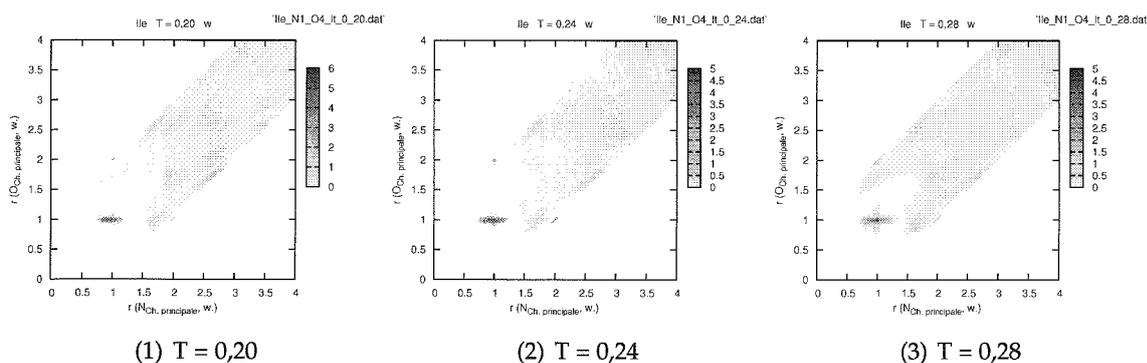


FIG. 6.7 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour des atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne principale de l'isoleucine.

la position est très bien localisée par rapport à l'atome d'oxygène mais qui gardent une certaine liberté de mouvement par rapport à l'atome d'azote.

Sur cette carte apparaît également une bande verticale d'intensité moins importante que la première, à $r \approx 1$ de l'atome d'azote et qui s'étend de $r \approx 0,85$ à $r \approx 1,22$ de l'atome d'oxygène. Cette bande verticale est plus marquée à $T = 0,28$ (voir fig. 6.7 (3)) : il s'agit cette fois de molécules d'eau dont la position est bien déterminée par rapport à l'atome d'azote mais qui gardent une liberté de mouvement vis à vis de l'oxygène.

À $T = 0,20$, $T = 0,24$ (voir fig. 6.7 (2)) et $T = 0,28$, des molécules sont également bien localisées aux coordonnées (1 ;2) et (2 ;1).

Ces positions sur les cartes correspondent aux pics situés à $r \approx 1$ et $r \approx 2$ sur les fonctions de distribution radiale (voir fig. 6.6) autour des atomes d'oxygène et d'azote. Les bandes fines à $r \approx 1$ de l'atome d'azote et $r \approx 1$ de l'atome d'oxygène sur les cartes se traduisent par un élargissement de la base des pics sur les fonctions de distribution radiale.

Ces taches et bandes fines révélant la présence de molécules d'eau bien localisées sont visibles sur les cartes donnant la distribution des molécules w_0 , w_1 et w_2 mais n'apparaissent pas sur les cartes de distribution des molécules w_3 (voir fig. 6.51, p. 159). Les

pics à $r \approx 1$ et $r \approx 2$ dans les fonctions de distribution radiale et les taches sur les cartes correspondent à des molécules bien localisées qui forment une liaison hydrogène avec l'atome d'azote ou l'atome d'oxygène. L'atome d'oxygène verrouille mieux les molécules d'eau par liaisons hydrogène que l'azote (amplitude du pic à $r \approx 1$ plus importante dans le cas de l'oxygène que de l'azote, mais aussi bande horizontale à $r \approx 1$ de l'atome d'oxygène plus foncée que la bande verticale à $r \approx 1$ de l'atome d'azote sur la carte) car son énergie de liaison hydrogène est plus basse.

De plus, la carte de distribution des molécules w_3 montre l'absence de molécules de ce type à une distance inférieure à $r \approx 1,5$ des atomes d'azote et d'oxygène. Les molécules d'eau situées dans cette région sont donc bien des molécules dont un des bras est engagé dans une liaison hydrogène avec l'acide aminé et elles ne peuvent former qu'au plus deux liaisons hydrogène avec d'autres molécules d'eau.

Les cartes de distribution des molécules w_2 à $T = 0,20; 0,24$ ou $0,28$ montrent des bandes à $r \approx 2,6$ et $r \approx 1,8$ des atomes d'azote et d'oxygène. Sur la carte de distribution des molécules w_3 à $T = 0,20$ on voit apparaître des bandes de façon symétrique à $r \approx 1,7$ et $r \approx 2,6$ et aussi à $r \approx 2,6$ et $r \approx 3,5$ des atomes d'azote et d'oxygène. Ces bandes sont encore visibles à $T = 0,24$, mais à $T = 0,28$, on ne voit plus que les bandes les plus proches à $r \approx 1,7$ et $r \approx 2,6$. Ces bandes traduisent la présence de molécules d'eau associées par liaisons hydrogène et bien localisées. Elles correspondent aux maxima à $r \approx 1,8; 2,7$ et $3,5$ dans les fonctions de distribution radiale des molécules w_1, w_2 et w_3 autour des atomes d'azote et d'oxygène.

Ainsi, autour de ces atomes se trouvent des molécules bien localisées à des distances correspondant à celles des plus proches voisins sur un réseau hexagonal (voir tab. 6.2, p. 124). Cette structuration du solvant est observable à basse, comme à haute température.

L'effet de l'atome d'oxygène sur sa première couche de solvation est plus important que celui de l'atome d'azote. Les molécules d'eau se trouvant à distance de liaison hydrogène sont mieux bloquées près de l'oxygène que de l'azote. La chaîne principale a pour effet de structurer le solvant à distance par l'intermédiaire d'un réseau de liaisons hydrogène dans lequel les atomes d'azote et d'oxygène sont partie prenante.

Distribution des molécules d'eau dans le voisinage du C_α et du carbone du groupe carbonyle

Carbone C_α

- Les cartes de distribution des molécules d'eau (voir fig. 6.8) autour de l'atome d'azote et du C_α de l'isoleucine montrent qu'il n'y a pas de molécules d'eau à moins de $r \approx 1,1$ de C_α .

On observe des molécules d'eau bien localisées par rapport à l'azote à $r \approx 2,0$ et situées à $r \approx 1,8$ du C_α . Une tache apparaît de $r \approx 0,8$ à $r \approx 1,3$ de l'atome d'azote

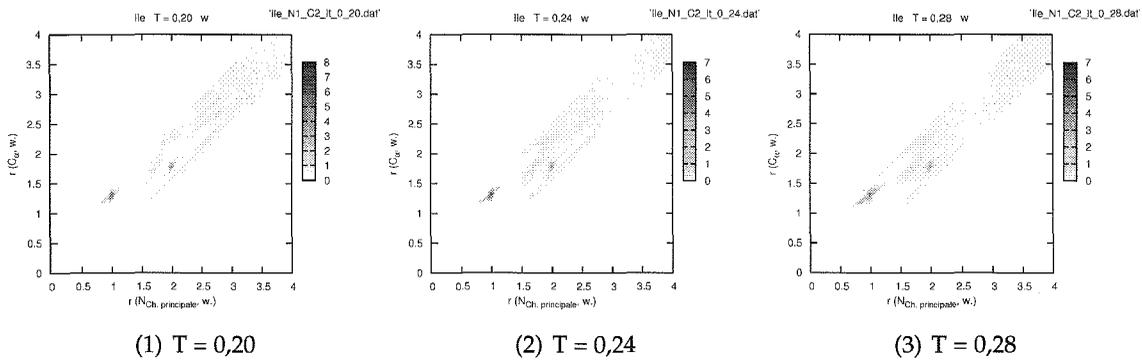


FIG. 6.8 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome d'azote et du C_α de la chaîne principale de l'isoleucine.

et de $r \approx 1,1$ à $r \approx 1,6$ de C_α . Le maximum de cette tache est situé à $r = 1$ de l'azote et $r = 1,3$ du C_α . Ces molécules bien localisées sont visibles sur les cartes de distribution des molécules w_0 , w_1 et w_2 à $T = 0,20$; $0,24$ et $0,28$ mais pas sur la carte de distribution des molécules w_3 (voir fig. 6.52, p. 160). Ce sont ces molécules que l'on retrouve à $r \approx 1,3$ et $r \approx 1,8$ dans les fonctions de distribution radiale autour de C_α .

Sur les cartes de distribution des molécules w_2 et w_3 , on peut voir des taches correspondant à des molécules bien localisées à plus grande distance. Nous n'avons pas cherché à situer avec précision ces molécules. Il s'agit certainement des molécules déjà observées sur la carte de distribution des molécules d'eau autour des atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne principale (voir fig. 6.7).

Les molécules d'eau situées à $r \approx 1$ de l'azote et $r \approx 1,3$ du C_α sont des molécules associées par liaisons hydrogène à l'atome d'azote ou à l'atome d'oxygène. Celles situées à $r \approx 2,0$ de l'azote et $r \approx 1,8$ du C_α sont liées à l'atome d'oxygène (voir tab. 6.1).

- Les cartes de distribution des molécules d'eau (voir fig. 6.9) autour du C_α et de l'atome d'oxygène de l'isoleucine montrent, elles aussi, qu'aucune molécule d'eau ne peut s'approcher du C_α à une distance inférieure à $1,1$.

À $T = 0,20$; $0,24$ et $0,28$, on voit apparaître trois taches présentant des molécules d'eau bien localisées. Ces molécules ont une position moins bien définie vis-à-vis de C_α que de l'atome d'oxygène. Leur position sont les suivantes :

- de $r \approx 1,2$ à $r \approx 1,4$ de C_α et à $r \approx 1$ de O .
- à $r \approx 1,3$ de C_α et $r \approx 2$ de O .
- à $r \approx 1,8$ de C_α et $r \approx 1$ de O .

Ces taches sont également visibles sur les cartes de distribution des molécules w_0 , w_1 et w_2 (voir fig. 6.53, p. 161).

Aux trois températures, les cartes de distribution des molécules w_3 montrent qu'il n'y a pas de molécules de ce type à des distances inférieures à $1,5$ de l'atome d'oxy-

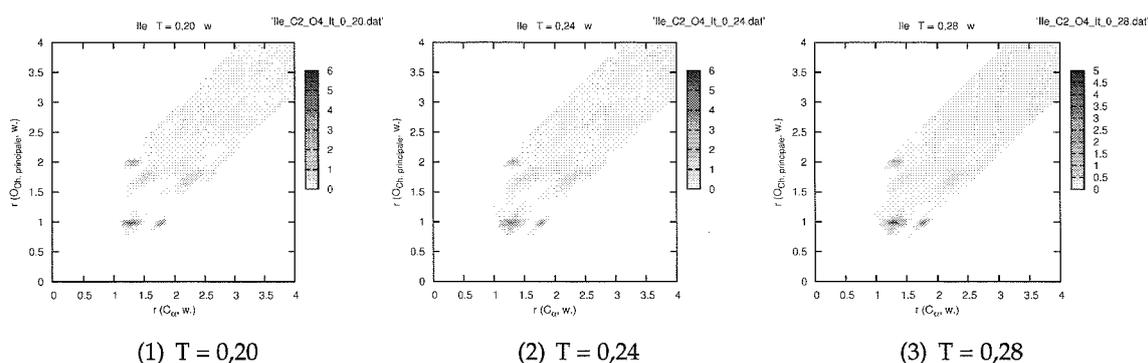


FIG. 6.9 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour du C_α et de l'atome d'oxygène de la chaîne principale de l'isoleucine.

gène et du C_α . Au delà de cette distance, ces cartes présentent des taches révélant la présence de molécules bien localisées.

Les taches observées sur les cartes de la figure 6.9 peuvent être attribuées, en fonction de leurs coordonnées, de la façon suivante :

- $r \approx 1,3$ de C_α et $r = 1$ de O : molécules d'eau liées à l'atome d'azote ou à l'atome d'oxygène.
- $r \approx 1,3$ de C_α et $r = 2$ de O : molécules d'eau liées à l'atome d'azote.
- $r \approx 1,8$ de C_α et $r = 1$ de O : molécules d'eau liées à l'atome d'oxygène.

Ainsi sur la fonction de distribution radiale autour du C_α , le pic à $r \approx 1,3$ correspond aux molécules associées à l'atome d'azote ou à l'atome d'oxygène et celui à $r \approx 1,8$ aux molécules liées à l'atome d'oxygène.

Le maximum à $r \approx 2,2$ dans cette même fonction de distribution correspond à des taches plus diffuses à $r \approx 2,2$ de C_α et $r \approx 1,7$ de l'atome d'oxygène qui sont visibles aux trois températures dans les cartes de distribution des molécules w_2 et w_3 (voir fig. 6.53, p. 161). Des molécules d'eau bien localisées à ces distances traduisent la formation de micro réseaux de molécules d'eau liées par liaisons hydrogène dans le voisinage de l'atome d'oxygène.

Carbone du groupe carbonyle L'analyse des cartes de distribution autour de l'atome de carbone du carbonyle suit le même principe que l'analyse des courbes de distribution autour du C_α .

- Les cartes de distribution des molécules d'eau (voir fig. 6.10) aux températures $T = 0,20 ; 0,24$ et $0,28$ ainsi que les cartes de distribution des molécules de type w_0 , w_1 et w_2 (voir fig. 6.54, p. 162) montrent des molécules bien localisées à :
 - $r \approx 1$ de l'atome d'azote et $r \approx 1,3$ de l'atome de carbone. Ce sont les molécules d'eau liées par liaisons hydrogène à l'atome d'azote ou à l'atome d'oxygène.
 - $r \approx 1$ de l'atome d'azote et $r \approx 1,8$ de l'atome de carbone. Ce sont les molécules liées à l'atome d'azote.

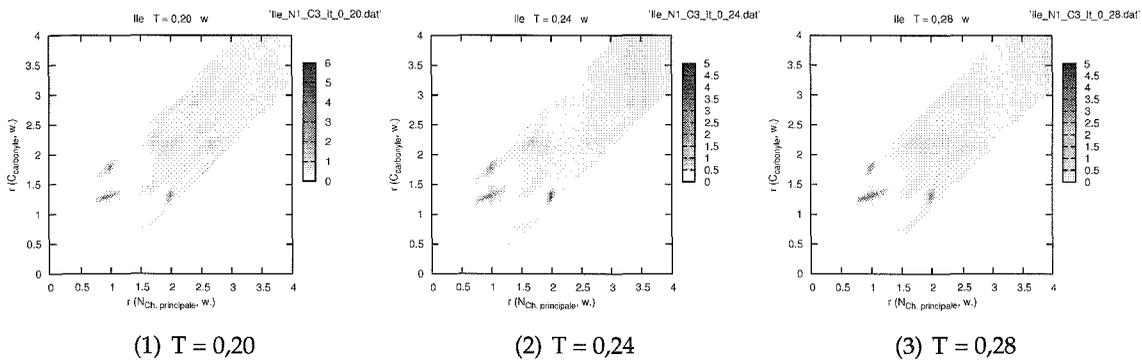


FIG. 6.10 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome d'azote et du carbone du carbonyle de la chaîne principale de l'isoleucine.

– $r \approx 2$ de l'atome d'azote et $r \approx 1,3$ de l'atome de carbone. Ce sont les molécules liées à l'atome d'oxygène.

Quasiment aucune molécule d'eau n'est visible à une distance inférieure à 1 de l'atome de carbone. Il n'y a pas non plus de molécules w_3 à des distances inférieures à 1,5 de l'atome d'azote et de l'atome d'oxygène. En revanche, sur les cartes de distribution des molécules w_3 , quelle que soit la température, à distance plus importante des taches sont formées par des molécules bien localisées.

- Sur les cartes de distribution des molécules d'eau aux températures $T = 0,20 ; 0,24$ et $0,28$ (voir fig. 6.11) et sur les cartes de distribution des molécules w_0, w_1 et w_2 , (voir fig. 6.55, p. 163) on voit apparaître deux taches correspondant à des molécules bien localisées dont les coordonnées sont les suivantes :

- à $r \approx 1,3$ de l'atome de carbone du carbonyle et à $r \approx 1$ de l'atome d'oxygène : il s'agit des molécules liées à l'atome d'oxygène ou à l'atome d'azote.
- à $r \approx 1,8$ de l'atome de carbone du carbonyle et à $r \approx 2$ de l'atome d'oxygène : il s'agit des molécules liées à l'atome d'azote.

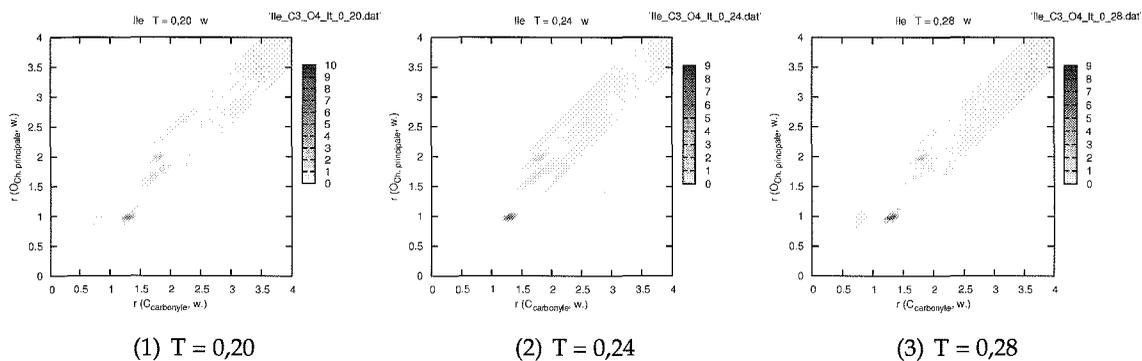


FIG. 6.11 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome de carbone du carbonyle et de l'atome d'oxygène de la chaîne principale de l'isoleucine.

L'attribution des différents pics des fonctions de distribution radiale autour du carbone du groupe carbonyle peut donc se faire de la manière suivante :

- pic à $r \approx 1,3$ molécules d'eau associées par liaisons hydrogène à l'atome d'azote ou à l'atome d'oxygène.
- pic à $r \approx 1,8$ molécules liées à l'atome d'azote.
- Le maximum à $r \approx 2,2$ a pour origine des molécules w_1 , w_2 et w_3 . Une partie de ces molécules est visible sur la carte de distribution des molécules w_3 quelle que soit la température : tache à $r \approx 2,2$ de l'atome de carbone et $r \approx 1,75$ de l'atome d'oxygène.

Distribution des molécules d'eau autour de la chaîne principale de la glutamine en fonction de la température

Les fonctions de distribution radiale des molécules d'eau en fonction de la température autour de la chaîne principale de la glutamine sont reportées sur les figures 6.12 et 6.46 (p. 154). On observe plusieurs points communs avec les distributions des molécules d'eau autour des atomes de la chaîne principale de l'isoleucine. Les cartes de distribution des molécules d'eau autour des différentes paires d'atomes présentent, elles aussi, une topologie du solvant assez proche autour des deux chaînes principales. (voir les cartes de distribution des molécules d'eau des figures 6.13, 6.14, 6.15, 6.16, et 6.17)

On retrouve les pics bien localisés traduisant la présence de molécules d'eau liées par liaisons hydrogène à l'atome d'azote ou à l'atome d'oxygène :

- pics à $r \approx 1$ et $r \approx 2$ autour de l'azote et de l'oxygène.
- pics à $r \approx 1,3$ et $r \approx 1,8$ autour des atomes de carbone.

On observe également les maxima qui correspondent à des molécules d'eau bien localisées formant un réseau par liaisons hydrogène à partir des atomes d'azote et d'oxygène :

- maxima à $r \approx 1,8$; $2,6$ et $3,5$ autour des atomes d'azote et d'oxygène.
- maximum à $r \approx 2,2$ autour des atomes de carbone.

Une différence apparaît entre les deux chaînes principales : dans le cas de la chaîne principale de la glutamine, les fonctions de distribution radiale autour des deux atomes de carbone traduisent une structuration du solvant à plus grande distance de ces atomes que dans le cas de la chaîne latérale de l'isoleucine. En effet, à $T = 0,20$, on voit apparaître un maximum à $r \approx 2,6$ autour de C_α et deux maxima à $r \approx 2,6$ et $r \approx 3,0$ autour du carbone du groupe carbonyle. À plus haute température, $T = 0,24$ et $0,28$, les deux maxima autour du carbone du carbonyle s'élargissent pour ne former qu'un seul plateau, autour du C_α , on ne voit plus apparaître de structure fine.

Les fonctions de distribution des molécules w_0 , w_1 , w_2 et w_3 (voir fig. 6.45, p. 153) ne permettent pas d'expliquer clairement l'origine de ces maxima. Toutefois, on observe tout de même un plateau dans la fonction de distribution radiale des molécules w_2 à $T = 0,20$ à une distance comprise entre $2,2$ et $2,6$, mais aussi dans les distributions des molécules

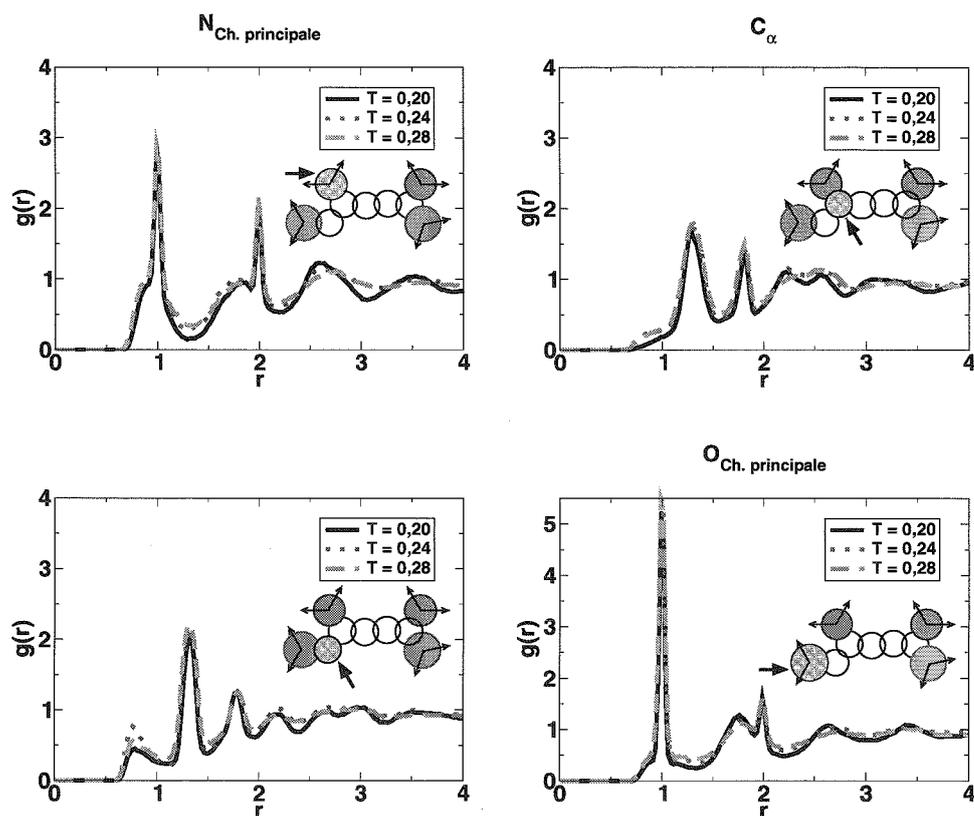


FIG. 6.12 – Distribution des molécules d'eau autour des atomes de la chaîne principale de la glutamine en fonction de la température

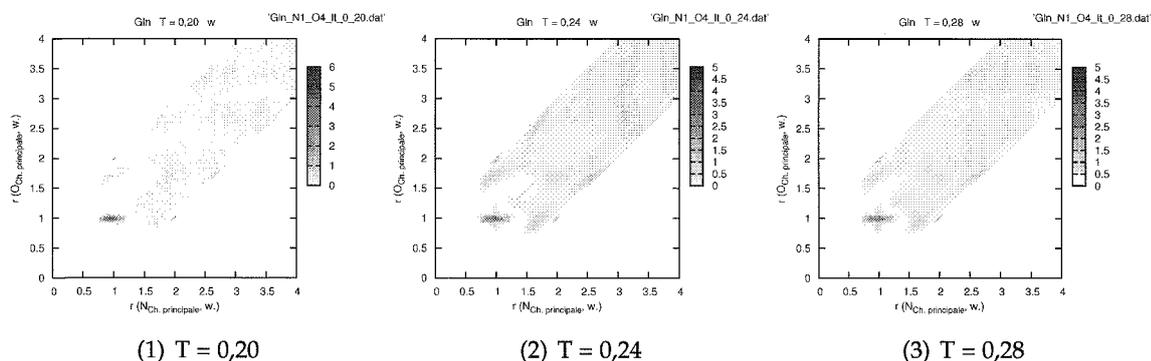


FIG. 6.13 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour des atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne principale de la glutamine.

w_1 et w_0 à $T = 0,24$ et w_0 à $T = 0,28$ autour du carbone du carbonyle.

En considérant la carte de distribution des molécules d'eau autour des deux atomes

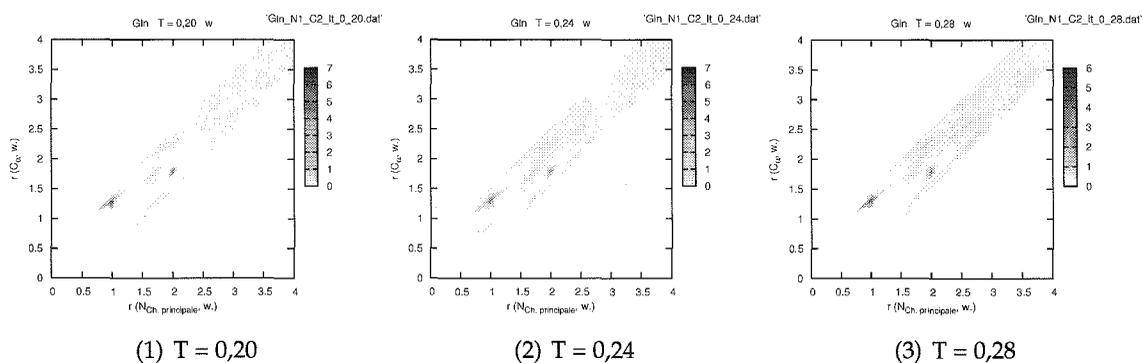


FIG. 6.14 – Cartes de distribution des molécules d’eau autour de l’atome d’azote et du C_α de la chaîne principale de la glutamine.

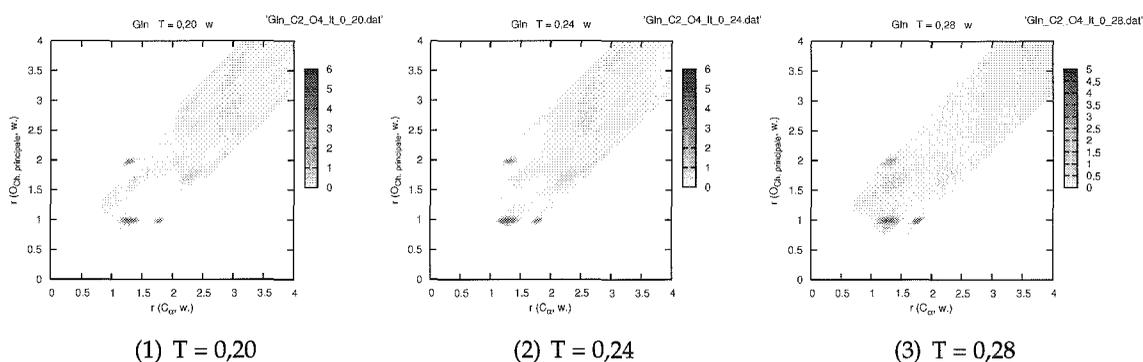


FIG. 6.15 – Cartes de distribution des molécules d’eau autour du C_α et de l’atome d’oxygène de la chaîne principale de la glutamine.

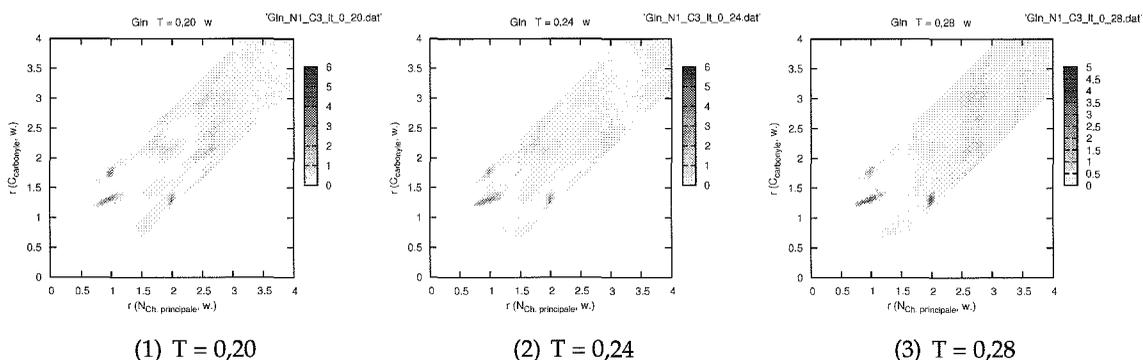


FIG. 6.16 – Cartes de distribution des molécules d’eau autour de l’atome d’azote et du carbone du carbonyle de la chaîne principale de la glutamine.

de carbone C_α et C_β de la glutamine, sur la figure 6.18, on retrouve la trace des maxima des fonctions de distribution radiale autour du C_α et en particulier de celui situé à $r \approx 2,6$ sur la fonction de distribution radiale de la figure 6.12.

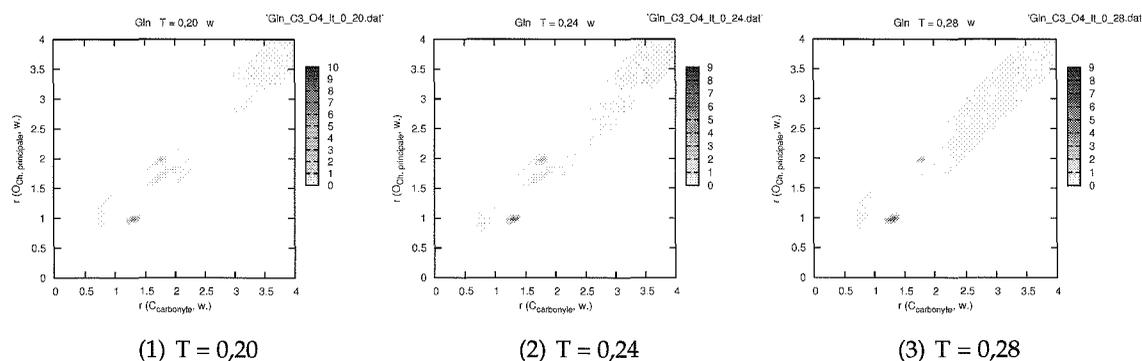


FIG. 6.17 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome de carbone du carbonyle et de l'atome d'oxygène de la chaîne principale de la glutamine.

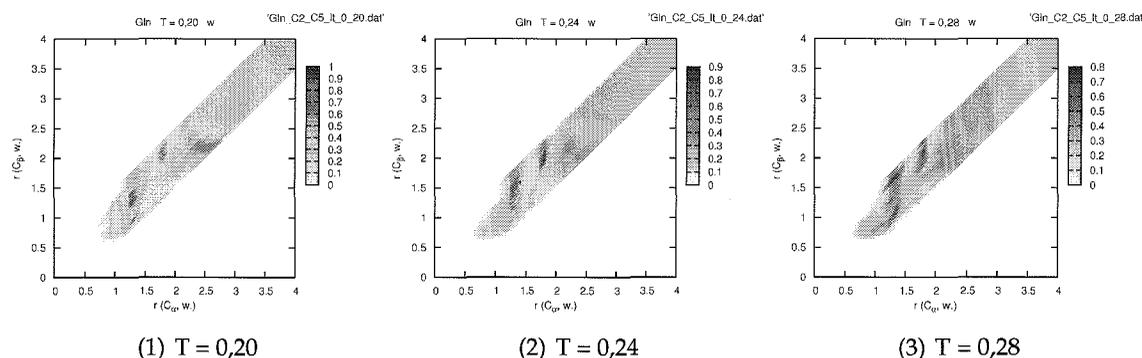


FIG. 6.18 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour du C_α et du C_β de la glutamine.

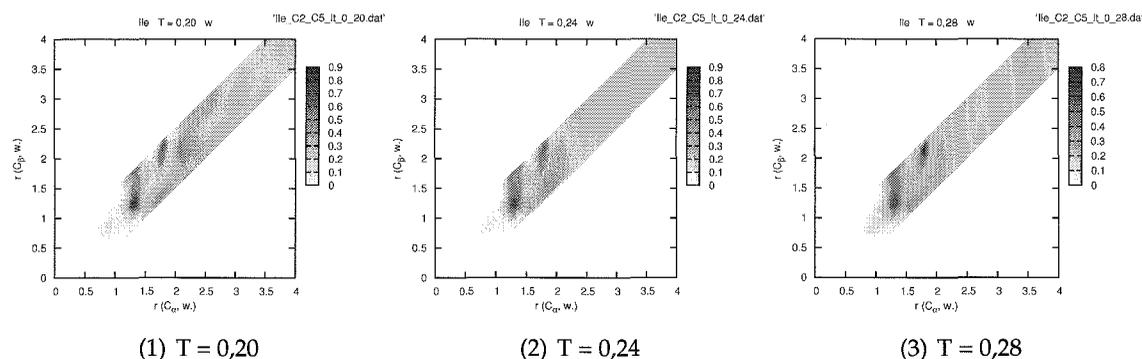


FIG. 6.19 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour du C_α et du C_β de l'isoleucine.

À $T = 0,24$, on observe une tache à la distance 2,6 de C_α et 2,2 du C_β (voir fig. 6.18) sur la carte de distribution des molécules d'eau autour de la glutamine, mais cette tache n'est pas visible dans la carte réalisée autour de l'isoleucine (voir fig. 6.19). Ces taches se

retrouvent dans les distributions des molécules w_0 et w_1 (voir fig. 6.56, p. 164), ce qui est en accord avec les maxima visibles dans les fonctions de distribution g_{w_i} (voir fig. 6.45, p. 153) à $T = 0,24$ autour du C_α . Ces taches révèlent une structuration du solvant dans le voisinage de la chaîne latérale de la glutamine qui n'apparaît pas autour de la chaîne latérale de l'isoleucine.

Il est plus difficile de localiser l'origine des maxima dans le voisinage du carbone de la fonction carbonyle qui apparaissent à des distances supérieures à $r \approx 2,5$ sur la fonction de distribution radiale de la figure 6.12.

De plus, les cartes de distribution des molécules d'eau autour des carbones C_α et C_β à $T = 0,20$ montrent que les molécules d'eau situées à la distance 1,3 du C_α sont bien localisées les unes par rapport aux autres dans le cas de la glutamine (chapelet de taches bien distinctes à $r \approx 0,9$ et $r \approx 1,7$ du C_β sur la figure 6.18), en revanche, elles ont une position bien floue dans le cas de l'isoleucine (une seule grande tache verticale sur la figure 6.19).

Conclusion

Les influences des chaînes principales de l'isoleucine et de la glutamine sur le solvant apparaissent assez proches. Les atomes d'azote et d'oxygène s'associent par liaisons hydrogène avec les molécules d'eau et leur imposent des positions localisées. Ces deux atomes favorisent l'apparition d'une structuration du solvant par liaisons hydrogène dans leur voisinage. On peut observer des molécules w_1 , w_2 et w_3 bien localisées à des distances allant au delà de 3 de la chaîne principale de l'acide aminé. Les molécules sont mieux bloquées par l'atome d'oxygène que par l'atome d'azote.

La structuration du solvant par liaisons hydrogène a pour résultat un effet de désolvation de l'atome de carbone du groupe carbonyle qui n'a pas de molécules d'eau en contact de van der Waals. La liaison hydrogène impose aux molécules d'eau des positions et des orientations qui les empêchent de s'approcher de l'atome de carbone.

Le carbone C_α est lui aussi peu solvato, ceci est en grande partie dû à sa situation dans l'acide aminé qui limite sa surface accessible au solvant. L'étude de la distribution des molécules d'eau dans son environnement a déjà permis de montrer que les influences sur le solvant de l'isoleucine et de la glutamine sont sensiblement différentes.

6.4.4 Distribution des molécules d'eau dans le voisinage des chaînes latérales

Conformations relatives des chaînes latérales par rapport à la chaîne principale dans le solvant

Afin de pouvoir étudier au mieux la distribution des molécules d'eau dans le voisinage des chaînes latérales, nous devons savoir comment elles se disposent par rapport à la chaîne principale de l'acide aminé. Cela permet de savoir si les chaînes latérales sont

accessibles au solvant sur toute leur périphérie, ou, si elles se replient vers la chaîne principale n'exposant au solvant qu'un seul côté.

Nous nous sommes donc intéressés à l'évolution en fonction de la température des distances entre les atomes situés à l'extrémité des chaînes latérales (c'est-à-dire les plus éloignés du C_α dans la chaîne latérale) et l'atome d'azote de la chaîne principale ou l'atome de carbone du carbonyle de la chaîne principale. Ces deux derniers atomes sont situés symétriquement de part et d'autre du C_α et de la chaîne latérale.

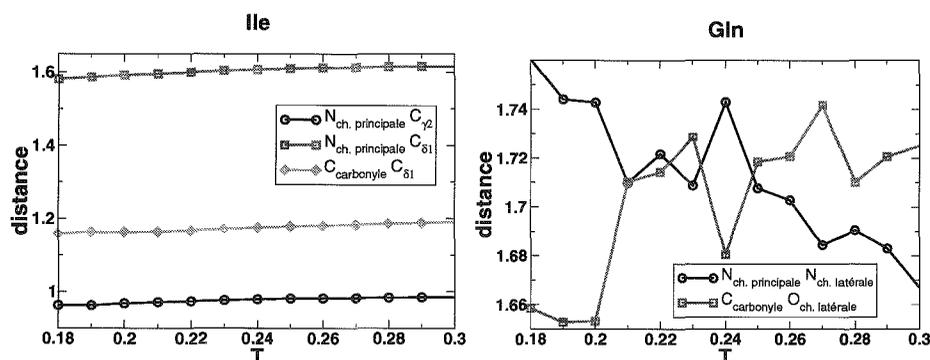


FIG. 6.20 – Distance séparant l'atome d'azote et l'atome de carbone du carbonyle de la chaîne principale des atomes situés aux extrémités des chaînes latérales de l'isoleucine (à gauche) et de la glutamine (à droite) en fonction de la température.

Conformation de la chaîne latérale de l'isoleucine Les distances en fonction de la température de l'atome d'azote de la chaîne principale aux atomes $C_{\gamma 2}$ et $C_{\delta 1}$ et la distance de l'atome de carbone du carbonyle à l'atome $C_{\delta 1}$ de l'isoleucine sont représentées sur la figure 6.20.

Lorsque la chaîne latérale est dans sa conformation la plus étendue, la distance maximum entre le $C_{\delta 1}$ et les atomes d'azote ou de carbone du groupe carbonyle est $r \approx 1,8$. La figure 6.20 montre que :

- la distance entre l'atome d'azote et $C_{\gamma 2}$ est de l'ordre de 0,98.
- la distance entre l'atome de carbone du carbonyle et $C_{\delta 1}$ de l'ordre de 1,2.
- la distance entre l'atome d'azote et $C_{\delta 1}$ est de l'ordre de 1,6.

Il apparaît donc que dans le solvant le $C_{\gamma 2}$ se rabat vers l'atome d'azote de la chaîne principale, cependant que la deuxième partie de la chaîne latérale formée des atomes de carbone $C_{\gamma 1}$ et $C_{\delta 1}$ se rabat vers l'autre côté de la chaîne principale, du côté de l'atome de carbone du carbonyle, pour aboutir à une conformation comme celle présentée sur la figure 6.21.

Les distances entre les atomes de la chaîne principale et les atomes situés à l'extrémité de la chaîne latérale n'augmentent que très légèrement avec la température. De plus, les valeurs des distances considérées ici fluctuent très peu. La chaîne latérale de l'isoleucine

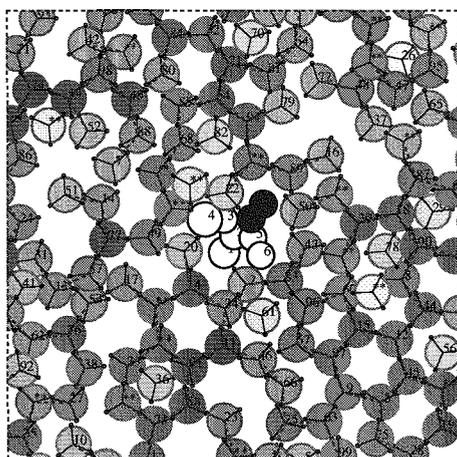


FIG. 6.21 – Conformation de l'isoleucine en solution, à $T = 0, 20$ dans laquelle le $C_{\gamma 2}$ et le $C_{\delta 1}$ sont rabattus vers un côté différent de la chaîne principale. Le $C_{\gamma 2}$ est en contact de van der Waals avec une molécule d'eau liée à l'atome d'azote.

est très peu mobile dans le solvant.

Conformation de la chaîne latérale de la glutamine La distance entre l'atome d'azote de la chaîne principale et l'atome d'azote de la chaîne latérale et la distance entre l'atome de carbone du groupe carbonyle et l'atome d'oxygène de la chaîne latérale sont représentées en fonction de la température sur la figure 6.20. Nous avons choisi ces deux paires d'atomes car, dans chacune d'elle, l'atome de la chaîne principale et l'atome de la chaîne latérale sont situés du même côté de la chaîne latérale. Sur la courbe consacrée à la chaîne latérale de l'isoleucine, l'amplitude des ordonnées est de 0, 6, cependant qu'elle n'est que de l'ordre 0, 1 dans le cas de la courbe tracée pour la glutamine.

Si la chaîne latérale de la glutamine est complètement étendue, la distance maximum entre un atome à son extrémité et l'atome d'azote ou l'atome de carbone du carbonyle de la chaîne principale est 2, 3.

La distance entre les deux atomes d'azote et la distance entre l'atome d'oxygène de la chaîne latérale et l'atome de carbone du groupe carbonyle fluctuent entre 1, 66 et 1, 76. Lorsque l'atome d'azote de la chaîne latérale se rapproche de l'atome d'azote de la chaîne principale, l'atome d'oxygène s'éloigne de l'atome de carbone et réciproquement. Les atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne latérale de la glutamine sont toujours à une distance supérieure de la chaîne principale par comparaison avec les $C_{\gamma 2}$ et $C_{\delta 1}$ de l'isoleucine qui, eux, s'approchent quasiment en contact de van der Waals. Toutefois, si la chaîne latérale de la glutamine est mobile, elle n'est jamais complètement étendue (la distance maximum entre les deux azotes en solution est de 1, 76, quand elle serait de 2, 3 pour une chaîne complètement étendue).

De plus, la distance entre les deux atomes d'azote dans le cas de la glutamine fluctue

plus que ne fluctue la distance entre l'atome d'azote et le $C_{\delta 1}$ de l'isoleucine.

Finalement, il apparaît que la chaîne latérale de la glutamine, à la différence de la chaîne latérale de l'isoleucine, ne vient pas se placer en contact de la chaîne principale. Elle est plus mobile et flexible que ne l'est la chaîne latérale de l'isoleucine.

Distribution des molécules d'eau autour de la chaîne latérale de l'isoleucine

Fonctions de distribution radiale des molécules d'eau autour de chacun des atomes de la chaîne latérale Les fonctions de distribution radiale des molécules d'eau autour de chacun des atomes de la chaîne latérale de l'isoleucine sont présentées sur la figure 6.22. L'allure de ces courbes évolue très peu avec la température. On peut faire la distinction

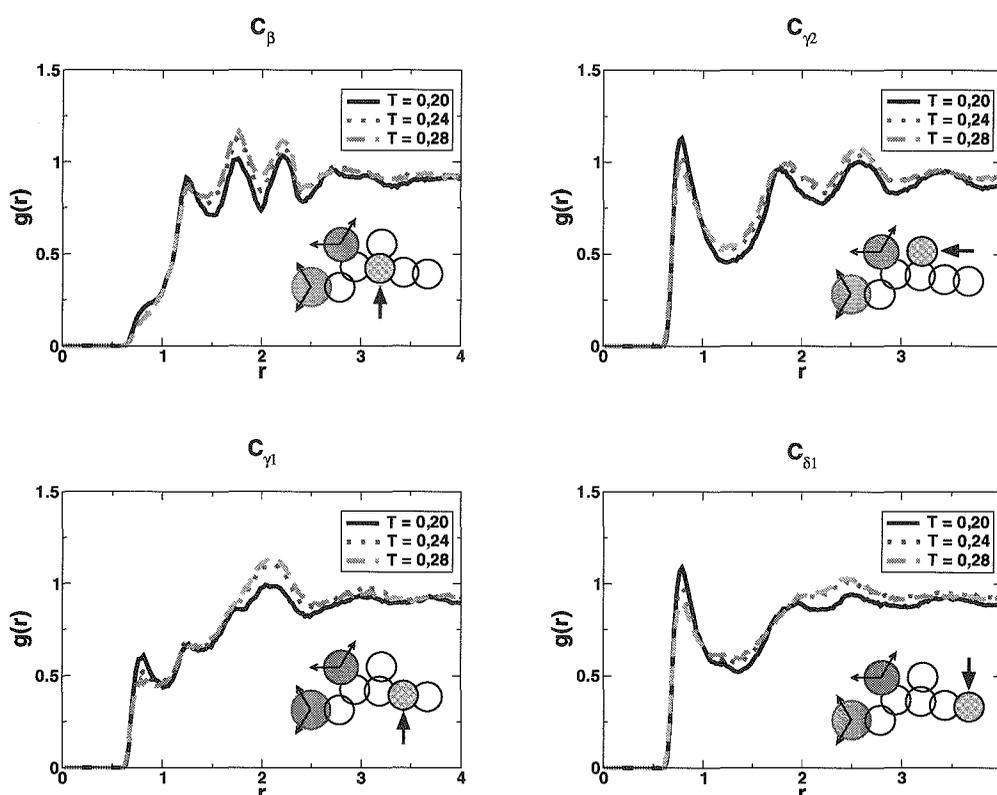


FIG. 6.22 – Distribution des molécules d'eau autour des atomes de la chaîne latérale de l'isoleucine en fonction de la température.

entre les atomes situés à une extrémité de la chaîne latérale ($C_{\gamma 2}$ et $C_{\delta 1}$) et ceux se trouvant au milieu de la chaîne latérale (C_{β} et $C_{\gamma 1}$).

Autour de $C_{\gamma 2}$ et $C_{\delta 1}$, les fonctions de distribution radiale présentent un pic à $r \approx 0,8$ d'amplitude supérieure à 1. Ce pic correspond à des molécules d'eau à la distance de contact de van der Waals. Après ce premier pic à $r \approx 0,8$, se trouve une région s'étendant jusqu'à $r \approx 1,5$ où les molécules d'eau sont moins nombreuses qu'à distance ($r > 3,5$)

des atomes de carbone.

La fonction de distribution des molécules d'eau autour du C_{δ_1} ne révèle aucune structuration particulière du solvant à distance de cet atome. En revanche, la fonction de distribution autour de C_{γ_2} présente plusieurs maxima à $r \approx 0,8$; $2,6$ et $3,4$. Toutefois, ces maxima peuvent être le reflet de l'ordre du solvant généré par d'autres atomes de l'isoleucine que ce carbone comme nous le verrons.

Dans leur proche voisinage, (à la distance de contact de van der Waals) on observe une lacune de molécules d'eau autour des atomes C_{β} et C_{γ_1} . La fonction de distribution radiale des molécules d'eau autour de C_{β} présente plusieurs maxima bien localisés qui ont certainement pour origine la structuration du solvant par d'autres atomes voisins de ce carbone dans l'acide aminé comme nous allons le voir immédiatement.

En considérant les distributions des molécules d'eau des différents types à $T = 0, 20$ (voir fig. 6.48, p. 156) autour de C_{β} , on remarque que les maxima observés dans la distribution des molécules d'eau à $T = 0, 20$, (voir fig. 6.22) à $r \approx 1,3$, $r \approx 1,8$ et $r \approx 2,2$ se retrouvent dans les distributions des molécules w_0 , w_1 et w_2 mais pas dans la distribution des molécules w_3 , qui sont moins nombreuses à proximité de C_{β} que dans le solvant pur. Les molécules d'eau à l'origine de ces maxima peuvent être des molécules associées par liaisons hydrogène aux atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne principale car elles possèdent au moins un bras qui n'est pas engagé dans une liaison avec une autre molécule d'eau. Ce que confirme l'observation des cartes de distribution des molécules d'eau dans

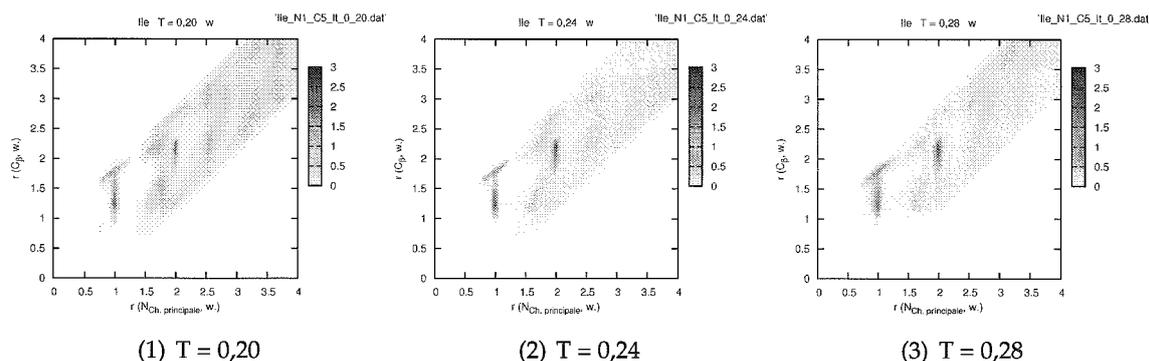


FIG. 6.23 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome d'azote de la chaîne principale et du C_{β} de l'isoleucine.

le voisinage des paires atome d'azote- C_{β} et atome d'oxygène- C_{β} (voir fig. 6.23, fig. 6.24, fig. 6.57, p. 165 et fig 6.58, p. 166) : les cartes à $T = 0, 20$; $0, 24$ et $0, 28$ consacrées aux molécules w_0 , w_1 , et w_2 montrent des taches révélant la présence de molécules d'eau bien localisées par rapport aux atomes formant des liaisons hydrogène (azote et oxygène) mais dont la position est plus floue par rapport au C_{β} . Les coordonnées de ces taches sont :

- sur la carte azote C_{β} : (1; 1, 27) (1; 1, 78) (2; 2, 21).
- sur la carte oxygène C_{β} : (1; 1, 77) (1; 2, 19) (2; 2, 21).

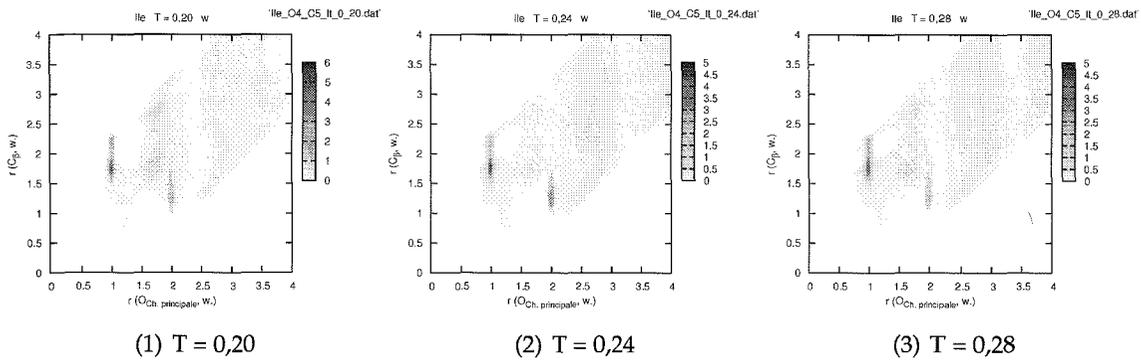


FIG. 6.24 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome d'oxygène de la chaîne principale et du C_β de l'isoleucine.

Si l'on se réfère à la distance par rapport à C_β , les positions de ces taches coïncident avec les maxima visibles sur les fonctions de distribution radiale des molécules d'eau autour de l'atome C_β des figures 6.22 et 6.48 à la page 156. Les molécules des pics à $r \approx 1,25$, $r \approx 1,8$ et $r \approx 2,2$ sont aux distances $r = 1$ ou $r = 2$ de l'atome d'azote ou de l'atome d'oxygène. La distribution des molécules d'eau autour du C_β est en grande partie déterminée par la distribution des molécules d'eau autour des atomes d'azote et d'oxygène.

La structure des fonctions de distribution radiale des molécules d'eau autour de l'atome C_{γ_2} peut également être interprétée à partir des cartes de distribution. La courbe de la figure 6.20 montre que le C_{γ_2} se rapproche de la chaîne principale, toutefois, il n'est pas en contact de van der Waals de l'atome d'azote. (la distance entre l'atome d'azote et le C_{γ_2} est de 0,98 cependant que la distance de contact de van der Waals entre ces deux atomes est de 0,75) Les cartes de distribution des molécules d'eau montrent que le C_{γ_2} vient se placer en contact de van der Waals avec une molécule d'eau liée par liaison hydrogène à l'atome d'azote de la chaîne principale. En effet à $T = 0,20$; $0,24$ et $0,28$, on peut

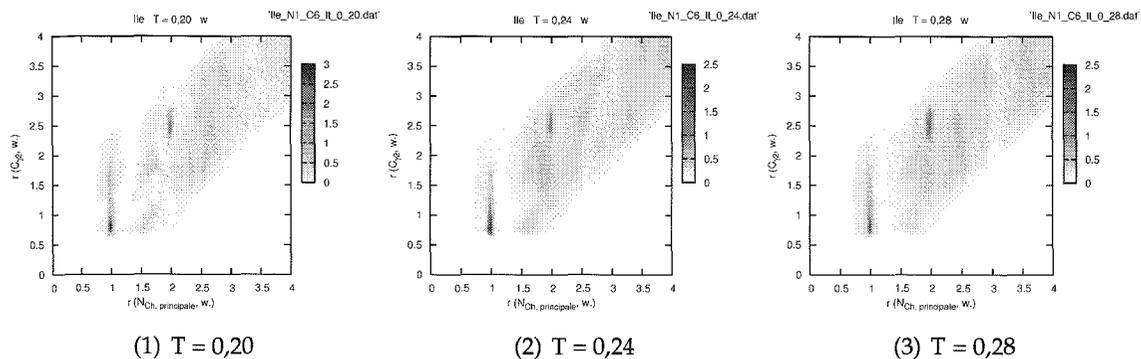


FIG. 6.25 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome d'azote de la chaîne principale et du C_{γ_2} de l'isoleucine.

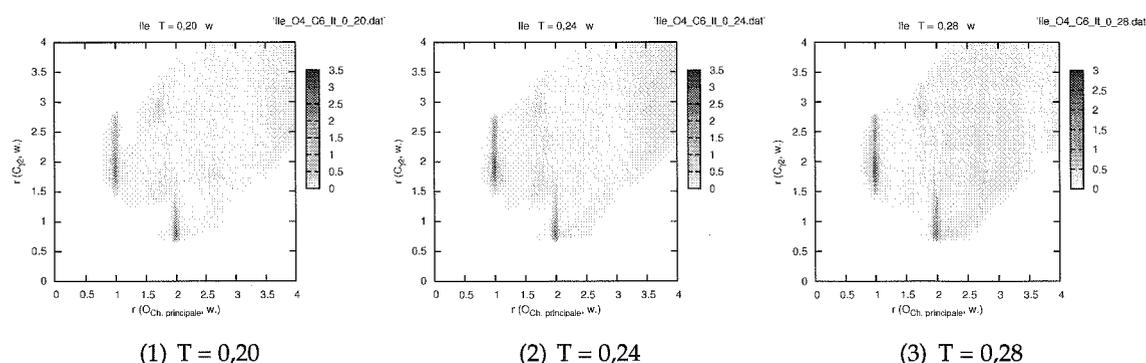


FIG. 6.26 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome d'oxygène de la chaîne principale et du $C_{\gamma 2}$ de l'isoleucine.

observer :

- On voit sur la carte de distribution autour de l'atome d'azote et du $C_{\gamma 2}$, (voir fig. 6.25) des molécules d'eau bien localisée à une distance de 1 par rapport à l'atome d'azote mais dont la position fluctue par rapport à $C_{\gamma 2}$ à $r \approx 0,8$.
- Ces molécules sont également visibles sur les cartes de distribution autour de l'atome d'oxygène et du $C_{\gamma 2}$: (voir fig. 6.26) elles forment une tache bien localisée à la distance 2,0 de l'atome d'oxygène (les molécules d'eau liées à l'azote par liaisons hydrogène qui nous intéressent sont situées à $r \approx 2,0$ de l'oxygène) et plus large à la distance 0,8 du $C_{\gamma 2}$.

Sur la carte de distribution des molécules autour de l'atome d'azote et du $C_{\gamma 2}$, (voir fig. 6.25) on observe aussi une bande verticale située à $r \approx 2,0$ de l'atome d'azote et $r \approx 2,6$ de $C_{\gamma 2}$. Ce sont les molécules que l'on retrouve aux coordonnées (1,0; 2,6) sur la carte de distribution autour de l'atome d'oxygène et de $C_{\gamma 2}$ (voir fig. 6.26) : il s'agit des molécules liées par liaisons hydrogène à l'atome d'oxygène.

Finalement, sur la fonction de distribution radiale des molécules d'eau autour de $C_{\gamma 2}$ (voir fig. 6.22), les maxima à 0,8 et 2,6 correspondent donc aux molécules d'eau liées par liaisons hydrogène respectivement aux atomes d'azote et d'oxygène. Le maximum à 1,8 correspond aux molécules d'eau liées à l'oxygène car il coïncide avec une tache large sur la carte de distribution autour de l'atome d'oxygène et du $C_{\gamma 2}$ de la figure 6.26. Le maximum à 3,4 sur la courbe de distribution radiale correspond certainement aux taches visibles sur les cartes de distribution des molécules w_2 et w_3 à $r \approx 1,7$ de l'atome d'oxygène et 3,4 de l'atome $C_{\gamma 2}$. Ce sont des molécules qui sont verrouillées en un micro réseau par liaisons hydrogène dans le voisinage de l'oxygène.

Les cartes donnant la distribution des molécules d'eau autour de l'atome d'azote et du $C_{\gamma 1}$ (voir fig. 6.27) et autour de l'atome d'oxygène et du $C_{\gamma 1}$ (voir fig. 6.28) présentent des bandes fines à $r \approx 1$ et $r \approx 2$ des atomes d'azote et d'oxygène. Les molécules d'eau à l'origine de ces bandes sont bien localisées par rapport aux atomes formant des liaisons hydrogène mais leur localisation est moins précise par rapport à $C_{\gamma 1}$. Ce sont ces

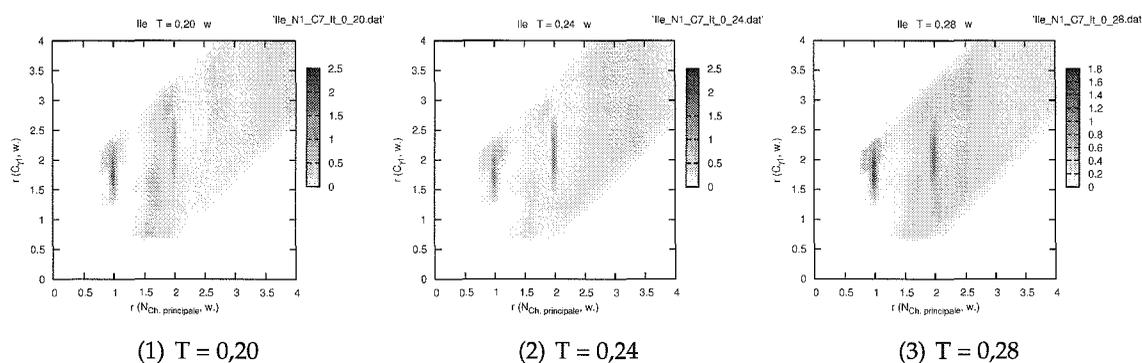


FIG. 6.27 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome d'azote de la chaîne principale et du $C_{\gamma 1}$ de l'isoleucine.

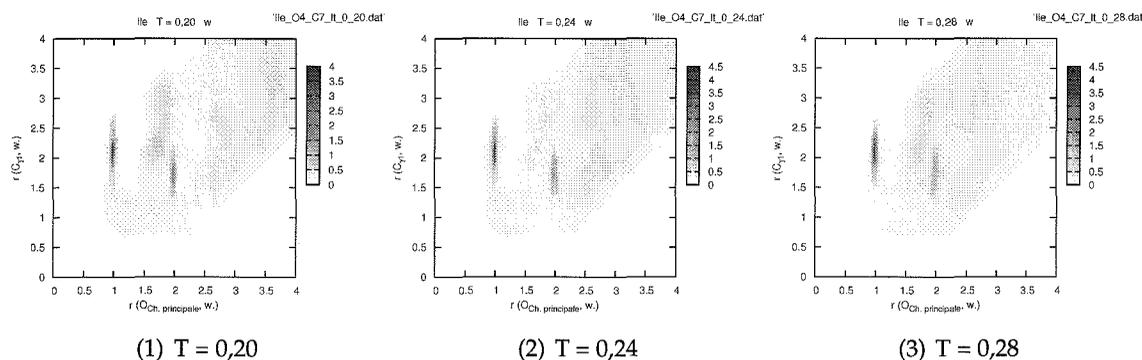


FIG. 6.28 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome d'oxygène de la chaîne principale et du $C_{\gamma 1}$ de l'isoleucine.

molécules que l'on retrouve au niveau des maxima à 1,7 et 2,3 dans les fonctions de distribution radiale.

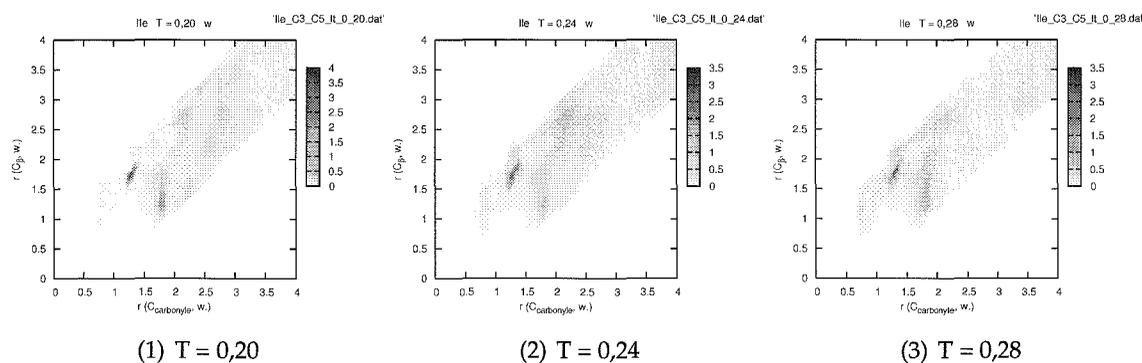


FIG. 6.29 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome de carbone du carbonyle de la chaîne principale et du C_{β} de l'isoleucine.

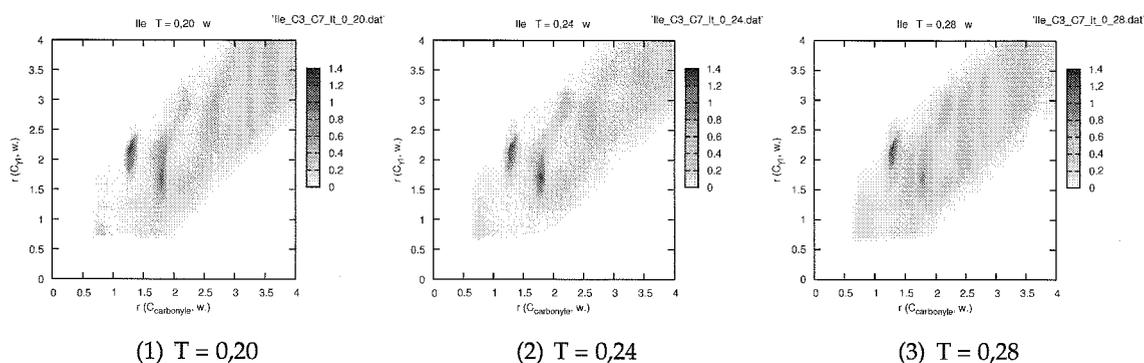


FIG. 6.30 – Cartes de distribution des molécules d’eau autour de l’atome de carbone du carbonyle de la chaîne principale et du $C_{\gamma 1}$ de l’isoleucine.

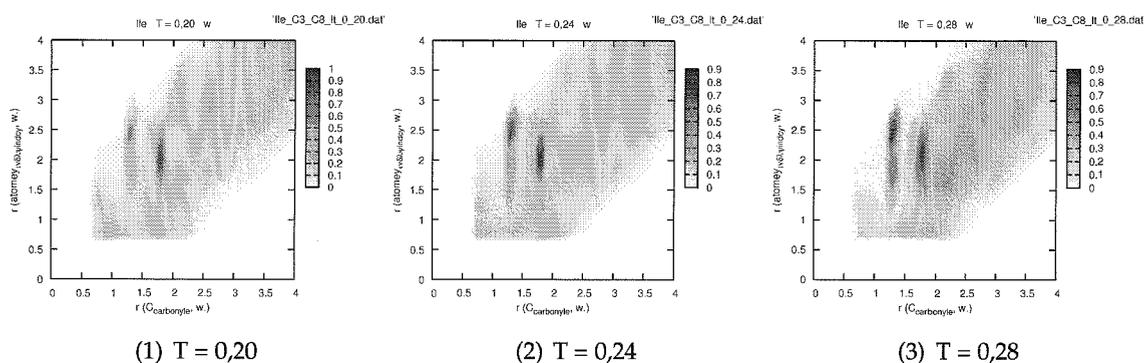


FIG. 6.31 – Cartes de distribution des molécules d’eau autour de l’atome de carbone du carbonyle de la chaîne principale et du $C_{\delta 1}$ de l’isoleucine.

Les cartes de distribution des molécules d’eau autour de l’atome de carbone du carbonyle de la chaîne principale et du C_{β} (voir fig. 6.29), et du $C_{\gamma 1}$ (voir fig. 6.30), et du $C_{\delta 1}$ (voir fig. 6.31) montrent qu’il n’y a pas de molécule d’eau se trouvant en contact de van der Waals à la fois avec les atomes de carbone de la chaîne latérale et l’atome de carbone du carbonyle de la chaîne principale. La plus grande ramification de la chaîne latérale, c’est-à-dire les C_{β} , $C_{\gamma 1}$ et $C_{\delta 1}$, est donc repliée vers la chaîne principale et aucune molécule d’eau n’est piégée entre les deux. Les taches observées sur ces cartes se trouvent à des distances qui correspondent aux molécules d’eau liées par liaisons hydrogène aux atomes d’azote et d’oxygène de la chaîne principale. En effet, ces taches apparaissent aussi sur les distributions des molécules w_0 , w_1 et w_2 mais pas sur les cartes de distribution des molécules w_3 (non présentées).

Les cartes de distribution réalisées autour de C_{β} et $C_{\gamma 2}$ (voir fig. 6.32) et autour de C_{β} et $C_{\gamma 1}$ (voir fig. 6.33) montrent que le C_{β} reste peu accessible aux molécules d’eau. Sa surface accessible au solvant est limitée par les autres atomes de la chaîne latérale de l’isoleucine.

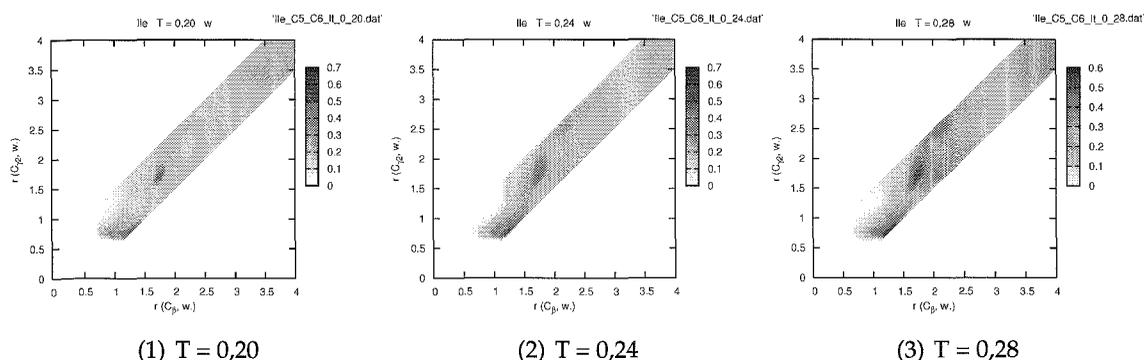


FIG. 6.32 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome du C_{β} et du $C_{\gamma 2}$ de l'isoleucine.

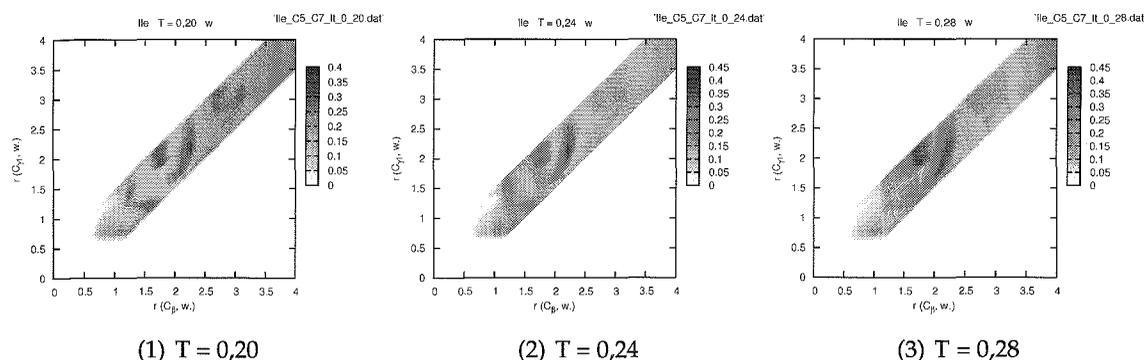


FIG. 6.33 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome du C_{β} et du $C_{\gamma 1}$ de l'isoleucine.

Les cartes de distribution autour du $C_{\gamma 2}$ et du $C_{\delta 1}$, autour du $C_{\gamma 2}$ et du $C_{\gamma 1}$ et autour du $C_{\gamma 1}$ et du $C_{\delta 1}$ montrent des molécules d'eau en contact de van der Waals avec les atomes de carbone et il n'y a pas de création d'ordre dans le solvant autour de ces atomes. Les carbones de la chaîne latérale sont bien solvatés par des molécules d'eau. Le carbone $C_{\gamma 1}$ apparaît un peu moins solvaté que le $C_{\gamma 2}$ et le $C_{\delta 1}$. Ces deux derniers carbones situés aux extrémités de la chaîne latérale sont plus accessibles au solvant que le $C_{\gamma 1}$. On ne voit absolument pas de molécule d'eau bien localisée dans le voisinage des carbones. De plus, les fonctions de distribution radiale des différents types de molécules d'eau à $T = 0,20$ et $0,24$, (voir fig. 6.47, p. 155) montrent que les molécules w_1 , w_2 et w_3 sont moins nombreuses à proximité de l'atome $C_{\delta 1}$ que dans le solvant pur. La présence de la chaîne carbonée limite le nombre de liaisons hydrogène formées parmi les molécules d'eau en limitant les possibilités des molécules d'eau dans son voisinage immédiat de s'orienter pour former des liaisons hydrogène. La chaîne latérale de l'isoleucine a donc tendance à réduire l'ordre du solvant.

Distribution des molécules d'eau autour de la chaîne latérale de la glutamine

Les fonctions de distribution radiale des molécules d'eau autour des atomes de la chaîne latérale de la glutamine sont représentées sur les figures 6.34 et 6.35.

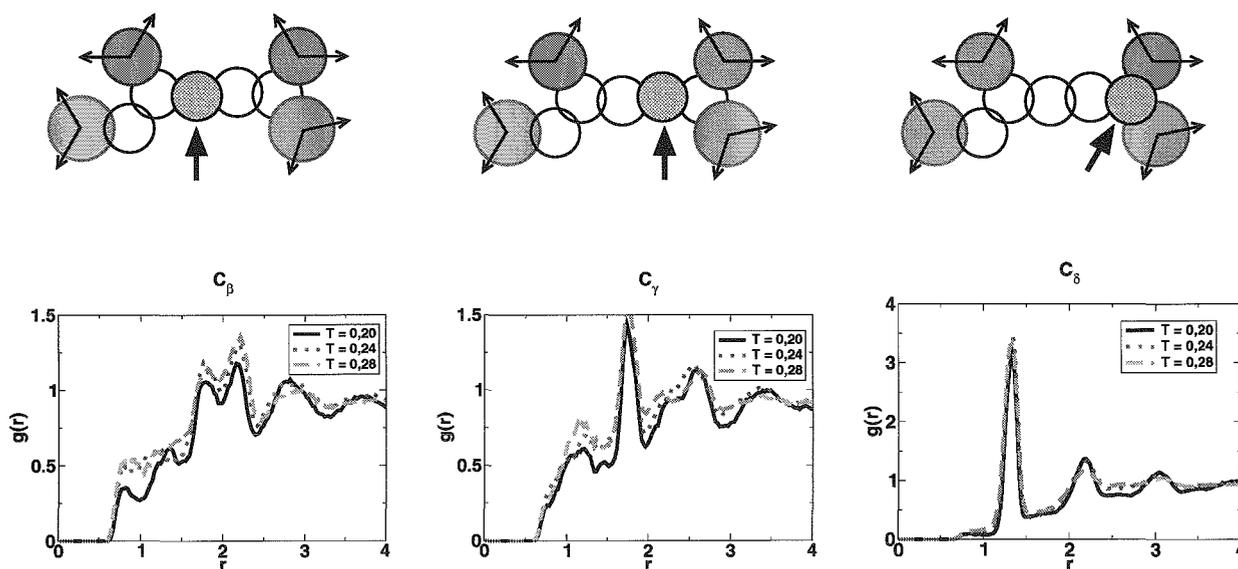


FIG. 6.34 – Fonctions de distribution des molécules d'eau autour des atomes de carbone de la chaîne latérale de la glutamine en fonction de la température.

Les courbes donnant la distribution des molécules d'eau autour des atomes situés à l'extrémité de la chaîne latérale (C_δ , azote et oxygène) ont une allure assez proche qui est très différente de l'allure des fonctions de distribution autour des atomes C_β et C_γ situés au centre de la chaîne latérale.

Les distributions des molécules d'eau autour des atomes d'azote et d'oxygène sont assez comparables. Dans les deux cas, on observe un pic localisé à $r \approx 1$ qui a pour origine les molécules d'eau liées par liaison hydrogène à l'atome considéré. L'amplitude de ce pic est plus importante dans le cas de l'atome d'oxygène que dans le cas de l'atome d'azote. Ce résultat est en accord avec ce qui a été observé au sujet des atomes d'azote et d'oxygène des chaînes principales : l'atome d'oxygène fixe mieux les molécules de solvant que l'atome d'azote car son énergie de liaisons hydrogène est plus basse.

Les cartes de distribution des molécules d'eau autour de la tête polaire de la glutamine (voir fig. 6.36) présentent des bandes fines placées de manière symétrique : à $r \approx 1,0$ de l'atome d'azote et s'étendant sur des distances comprises entre 1,0 et 1,8 de l'atome d'oxygène et réciproquement. Cela montre que les molécules d'eau ont des positions bien définies par rapport à ces deux atomes. En revanche, ils sont sans cesse en mouvement l'un par rapport à l'autre et ont tendance à s'écarter. Cette carte montre également qu'au-

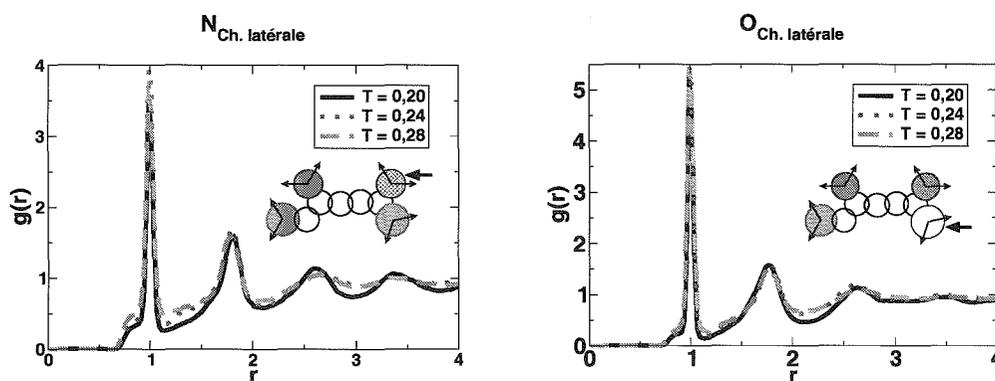


FIG. 6.35 – Distribution des molécules d'eau autour des atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne latérale de la glutamine en fonction de la température.

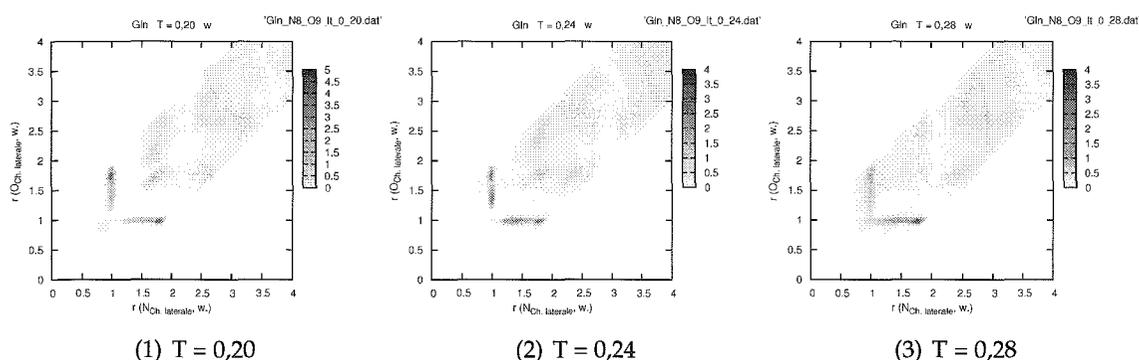


FIG. 6.36 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour de l'atome d'azote et de l'atome d'oxygène de la chaîne latérale de la glutamine.

cune molécule d'eau ne vient s'associer simultanément aux deux atomes (on ne voit pas de tache localisée de coordonnées $(1, 0; 1, 0)$ pour former une sorte de pont entre eux.

À $T = 0,20$, sur les fonctions de distribution radiale, on observe également des maxima à la distance $r \approx 2,6$ de l'atome d'azote ou de l'atome d'oxygène et à $r \approx 3,4$ de l'atome d'azote. Les cartes de distribution (voir fig. 6.59, p. 167) montrent qu'il s'agit de molécules w_1 , w_2 et w_3 bien localisées. (en particulier les molécules w_3 , à $T = 0,20$, à $r \approx 2,6$ et $1,8$ de l'atome d'azote et de l'atome d'oxygène.)

Ainsi, l'atome d'azote et l'atome d'oxygène entraînent la formation d'un réseau de molécules d'eau associées par liaisons hydrogène dans leur voisinage tout en gardant une certaine liberté de mouvement l'un par rapport à l'autre.

Le C_δ est enfoui entre les deux atomes de la tête polaire et peu accessible au solvant. En effet, la fonction de distribution radiale des molécules d'eau autour de cet atome

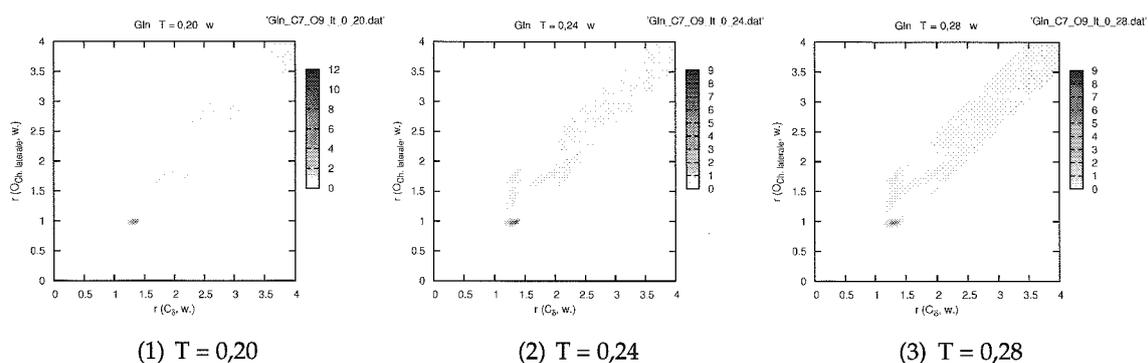


FIG. 6.37 – Cartes de distribution des molécules d’eau autour du CD de l’atome d’azote de la chaîne latérale de la glutamine.

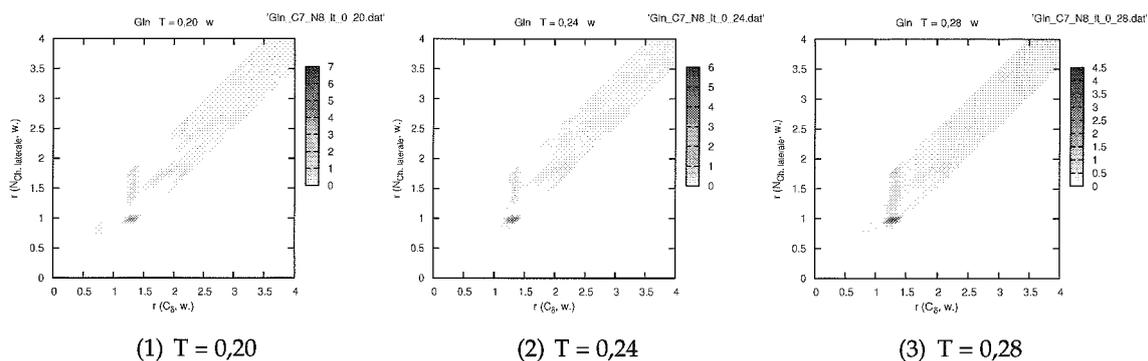


FIG. 6.38 – Cartes de distribution des molécules d’eau autour du CD de l’atome d’oxygène de la chaîne latérale de la glutamine.

montre que très peu de molécules d’eau se trouvent à une distance inférieure à 1,0 de cet atome. Le pic fin et bien localisé correspond aux molécules associées par liaisons hydrogène à l’atome d’azote ou à l’atome d’oxygène. Ce qui est confirmé par les cartes de distribution des molécules d’eau dans le voisinage du C_δ et de l’atome d’azote (voir fig. 6.38) et autour du C_δ et de l’atome d’oxygène (voir fig. 6.37) À $T = 0,20$, sur la fonction de distribution radiale, on observe également des maxima à $r \approx 2,2$ et $3,0$. Ces maxima ont pour origine des molécules w_1 , w_2 et w_3 comme le montre les fonctions de distribution radiale de la figure 6.50 à la page 158. C’est une trace supplémentaire de la formation de structures ordonnées dans le solvant induite par les atomes d’azote et d’oxygène.

Les fonctions de distribution radiale des molécules d’eau autour des carbones C_β et C_γ présentent une structure fine bien visible à $T = 0,20$ et qui tend à disparaître avec l’augmentation de la température. Ces fonctions montrent que ces atomes ne sont pas très bien solvatés, puisque les valeurs de $g(r)$ ne dépassent pas 0,7 pour des distances inférieure à 1,5 de ces atomes. Sur les cartes de distribution des molécules d’eau à $T = 0,20$ dans le voisinage du C_β et du C_γ , (voir fig. 6.39) on retrouve cette structure fine : on

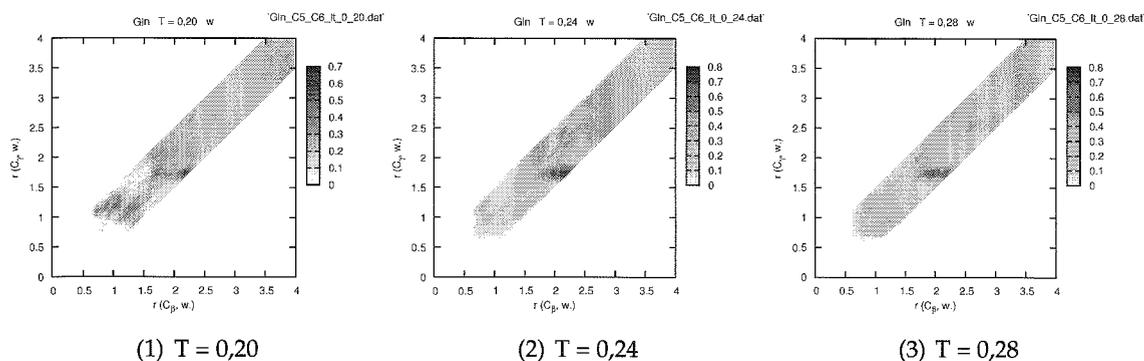


FIG. 6.39 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour du C_β et du C_γ de la glutamine.

observe plusieurs taches traduisant la présence de molécules d'eau bien localisées dans deux régions :

- La région 1 s'étend de $r \approx 0,75$ à $1,35$ du C_β et de $r \approx 0,87$ à $1,4$ du C_γ .
- La région 2 s'étend de $r \approx 1,7$ à $2,3$ du C_β et de $r \approx 1,7$ à $2,3$ du C_γ .

Avec l'augmentation de la température l'ordre dans la région 1 disparaît dès $T = 0,24$, cependant que les taches localisées dans la région 2 restent visibles à $T = 0,28$. Ceci est en accord avec ce qui est visible sur les fonctions de distribution radiale autour du C_β (voir fig. 6.22) : la structure fine située entre $r \approx 1,5$ et $2,5$ est visible à $T = 0,20$ comme à haute température ($T = 0,28$), en revanche, la structure fine à des distances inférieures à $1,5$ n'est visible qu'à basse température $T = 0,20$.

Comme le montre les cartes de la figure 6.60 à la page 168, les molécules bien localisées dans ces deux régions sont de type w_0 , w_1 et w_2 mais il n'y a pas de molécules w_3 . Il s'agit donc, soit de molécules liées par liaisons hydrogène à un des atomes d'azote ou d'oxygène de la glutamine, soit de molécules qui ne peuvent être orientées dans une conformation permettant la formation de trois liaisons hydrogène avec d'autres molécules d'eau en raison de l'encombrement stérique de la chaîne latérale.

Afin de comprendre les mécanismes différenciant l'influence de l'isoleucine et de la glutamine sur le solvant, il est intéressant de comparer la carte de distribution des molécules d'eau autour du C_β et du C_γ de la glutamine à $T = 0,20$ (voir fig. 6.39) à la carte de distribution des molécules d'eau autour du C_{γ_1} et C_{δ_1} autour de l'isoleucine à $T = 0,20$ (voir fig. 6.40) Ces deux atomes de l'isoleucine sont ceux dont la situation dans la chaîne latérale se rapprochent le plus de celle du C_β et du C_γ de la glutamine. Dans la chaîne latérale, le C_{γ_1} de l'isoleucine est lié à deux autres atomes de carbone comme le C_γ de la glutamine.

À la différence de ce qui est observé pour la glutamine, il n'y a absolument pas d'ordre autour des atomes de carbone de la chaîne latérale de l'isoleucine, comme il a été vu dans

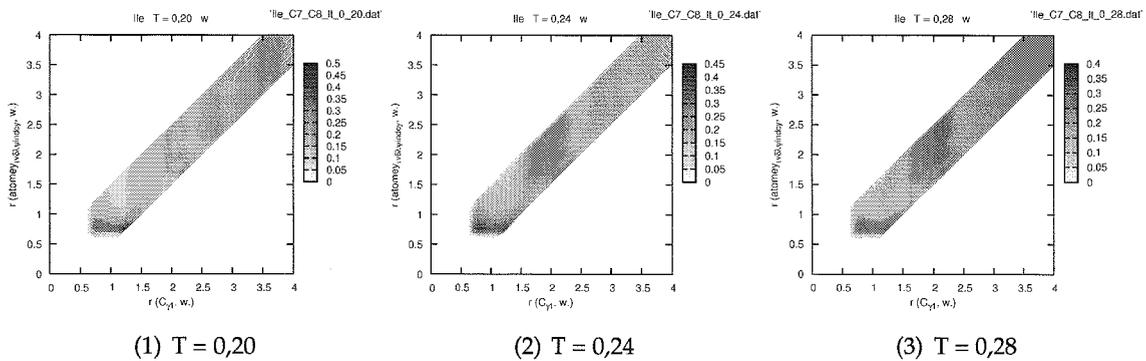


FIG. 6.40 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour du $C_{\gamma 1}$ et du $C_{\delta 1}$ de l'isoleucine.

le paragraphe consacré à la structure du solvant à proximité des atomes de cette chaîne latérale. De plus, des molécules d'eau se trouvent en contact de van der Waals à une distance de 0,7 avec les deux atomes de carbone de la chaîne latérale de l'isoleucine quelle que soit la température ($T = 0,20$; 0,24 ou 0,28). Dans le cas de la chaîne latérale de la glutamine, à $T = 0,20$, la carte de distribution (voir fig. 6.39) montre qu'il n'y a quasiment pas de molécules d'eau près du C_{γ} à moins de $r \approx 0,85$ et le nombre de molécules à proximité de cet atome ne devient significatif qu'au delà de $r \approx 0,9$. Lorsque la température augmente, ($T = 0,24$ puis 0,28) les taches traduisant la présence de molécules d'eau bien localisées dans la région 1 disparaissent et des molécules d'eau se trouvent à la distance de contact de van der Waals des atomes C_{β} et C_{γ} de la chaîne latérale de la glutamine. Ces molécules d'eau ne sont plus bloquées par liaisons hydrogène. En effet, à $T = 0,24$, on ne voit plus de molécules w_1 ou w_2 bien localisées dans la région 1.

Les molécules d'eau situées dans la région 2 sont certainement associées par liaisons hydrogène aux atomes d'azote ou d'oxygène, soit de la chaîne principale, soit de la chaîne latérale. Nous avons vu, en étudiant la distribution des molécules d'eau dans le voisinage de ces atomes, que l'énergie de liaison hydrogène de ces derniers était suffisante pour maintenir des molécules d'eau liées à haute température. Ceci explique que les molécules de la région 2 restent bien localisées à $T = 0,28$.

En revanche, les molécules de la région 1 sont certainement des molécules d'eau associées par liaisons hydrogène à d'autres molécules d'eau, elles mêmes liées par liaisons hydrogène aux atomes d'azote ou d'oxygène de la glutamine. Ainsi, la chaîne latérale de la glutamine est entourée de molécules d'eau formant autour d'elle un réseau lié par liaisons hydrogène à partir des atomes d'azote et d'oxygène. La chaîne latérale garde une certaine liberté de mouvement car les atomes de carbone qui la composent sont en partie désolvatés. Les molécules d'eau impliquées dans le micro réseau maintenu par liaisons hydrogène ne peuvent pas se trouver à proximité de ces atomes en raison de la géométrie de la liaison hydrogène. Cette liberté de mouvement relative de la chaîne la-

térale explique l'élargissement des taches traduisant la présence de molécules d'eau bien localisées : les molécules apparaissant sur la carte de distribution à $T = 0,20$ dans les régions 1 et 2 (voir fig. 6.39) ont une liberté de mouvement beaucoup plus faible que les atomes C_β et C_γ . Elle permet également à la tête polaire de s'orienter et de se trouver dans une conformation permettant la formation dans le solvant de structures ordonnées par liaisons hydrogène.

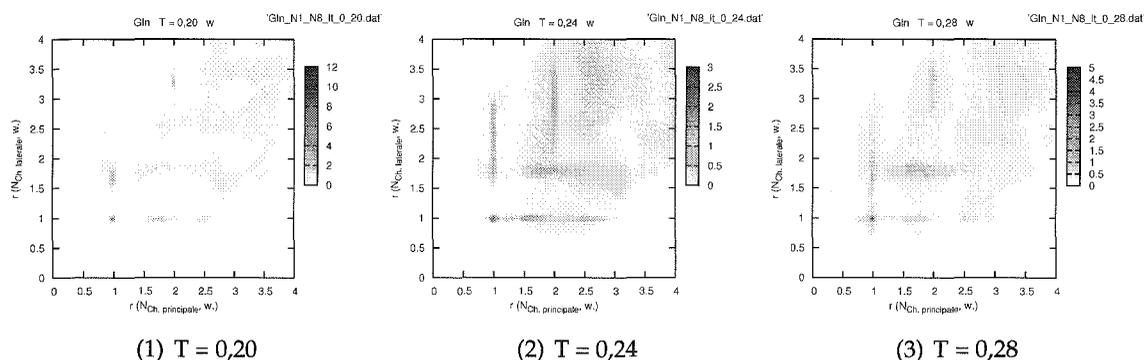


FIG. 6.41 – Cartes de distribution des molécules d'eau autour des atomes d'azote de la glutamine.

Il est possible que cette structuration du solvant par liaisons hydrogène implique simultanément les atomes d'azote ou d'oxygène de la chaîne latérale et de la chaîne principale. En effet, l'observation de la carte de distribution des molécules d'eau dans le voisinage des atomes d'azote de la chaîne principale et de la chaîne latérale (voir fig. 6.41) montrent qu'une molécule d'eau peut être bloquée à une distance $r = 1,0$ des deux atomes d'azote. Cette molécule d'eau forme une liaison hydrogène avec chacun des deux atomes, car les cartes de distribution des molécules w_i de la figure 6.61 à la page 169 montrent qu'il peut s'agir d'une molécule w_0 ou d'une molécule w_1 mais pas d'une molécule de type w_2 ou w_3 . Ainsi, la chaîne latérale de la glutamine peut se trouver en solution dans une conformation comme celle de la figure 6.42 où une molécule d'eau forme un pont entre les deux atomes d'azote.

Les molécules d'eau bien localisées de la région 1 sont certainement la trace de structures du solvant stabilisées par liaisons hydrogène impliquant cette fois les deux atomes d'oxygène de la glutamine. Il est toutefois, plus difficile de situer simultanément les positions relatives de plusieurs molécules d'eau par rapport aux deux atomes d'oxygène. De plus les liaisons hydrogène entre molécules d'eau sont plus sensibles à l'agitation thermique que celles formées avec les atomes de l'acide aminé. Ainsi, les structures n'impliquant que des molécules de solvant sont plus fluctuantes et fugaces que celles impliquant directement un atome d'azote ou d'oxygène du soluté.

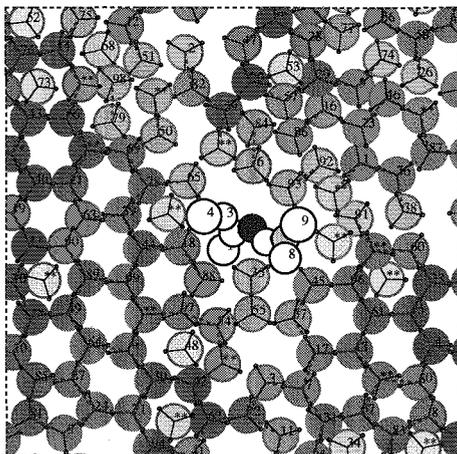


FIG. 6.42 – Conformation de la glutamine en solution, à $T = 0,20$ dans laquelle une molécule est liée aux deux atomes d'azote.

6.4.5 Conclusion

Les influences de la chaîne principale de l'isoleucine et de la glutamine sur le solvant sont assez proches. Les atomes d'azote et d'oxygène jouent un rôle prépondérant. Les liaisons hydrogène qu'ils forment avec les molécules d'eau bloquent les molécules d'eau à une distance précise de ces atomes et imposent également leur orientation. À partir des molécules d'eau liées aux atomes du soluté d'autres molécules de solvant s'associent par liaisons hydrogène et dans le voisinage de la chaîne se forme un micro réseau, les molécules d'eau se trouvant localisées à des points qui forment un micro réseau hexagonal. Les atomes de carbone ne sont pas très bien solvatés, car, d'une part, leur surface accessible au solvant est assez limitée et, d'autre part, les molécules d'eau bloquées par liaisons hydrogène par les atomes d'azote et d'oxygène ne peuvent se trouver à distance de van der Waals des atomes de carbone.

En revanche, l'impact des chaînes latérales sur le solvant est très différent.

La chaîne latérale de l'isoleucine se replie vers la chaîne principale de sorte à réduire l'étendue de sa surface exposée au solvant. Dans cette conformation, l'ensemble de la surface accessible au solvant des atomes de carbone de la chaîne latérale est solvaté par des molécules d'eau en contact de van der Waals. La chaîne latérale de l'isoleucine est ainsi bloquée entre la chaîne principale d'un côté et les molécules d'eau qui la solvantent intimement de l'autre côté et elle change très peu de conformation. Dans son voisinage, les molécules d'eau sont moins localisées par rapport à ce qui est observé dans le solvant pur. La chaîne latérale de l'isoleucine est purement hydrophobe et n'offre donc pas la

possibilité aux molécules d'eau de former des liaisons hydrogène. Dans le même temps, sa taille assez importante empêche plusieurs molécules de solvant de se trouver dans des conformations qui leur permettraient de s'associer par liaisons hydrogène. Ainsi, à proximité, de cette chaîne latérale, les molécules de solvant ne sont soumises qu'à des interactions de van der Waals qui leur autorisent une plus grande liberté de mouvement par comparaison à la liaison hydrogène.

La chaîne latérale de la glutamine est partiellement déployée dans le solvant afin de faciliter la formation de liaisons hydrogène entre les atomes d'azote et d'oxygène et les molécules d'eau. La tête polaire induit une structuration du solvant par liaisons hydrogène. Les molécules d'eau dans le voisinage de la chaîne latérale sont bien localisées et certaines participent à des structures maintenues par liaisons hydrogène qui font le lien entre les atomes d'azote ou d'oxygène de la chaîne principale et la tête polaire. Au centre de cette structuration peu dense du solvant, les atomes de carbone de la chaîne latérale de la glutamine sont moins bien solvatés que ceux de l'isoleucine. Ainsi, la conformation de la chaîne latérale de la glutamine n'est pas complètement figée et elle évolue pour favoriser la formation de liaisons hydrogène qui génèrent un ordre à distance au sein du solvant.

6.4.6 Fonctions de distribution radiale des molécules w_i

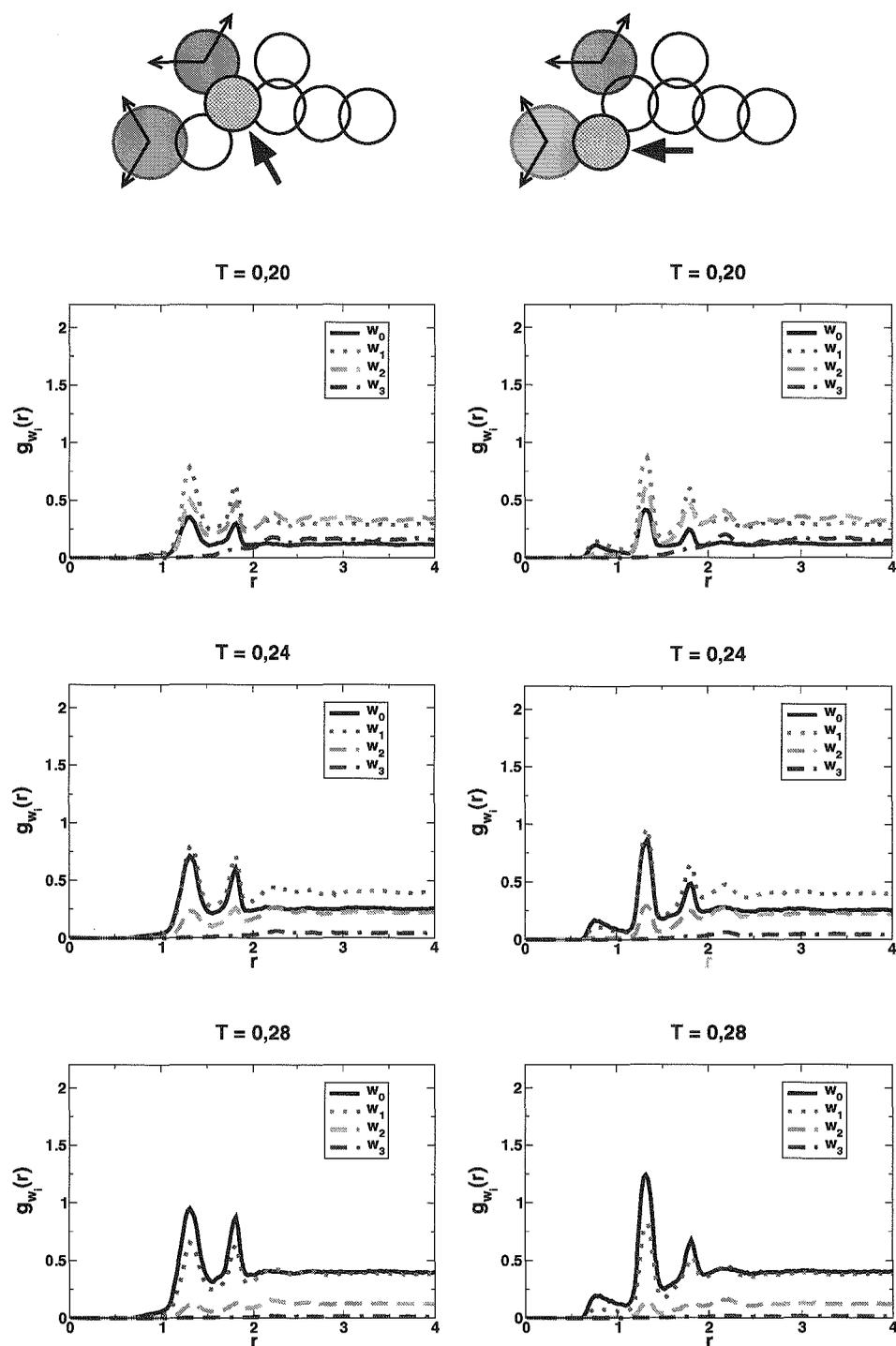


FIG. 6.43 – Fonctions de distribution des molécules d'eau autour des atomes de carbone de la chaîne principale de l'isoleucine en fonction de la température et du nombre de liaisons hydrogène. Liaisons hydrogène formées à 50 %.

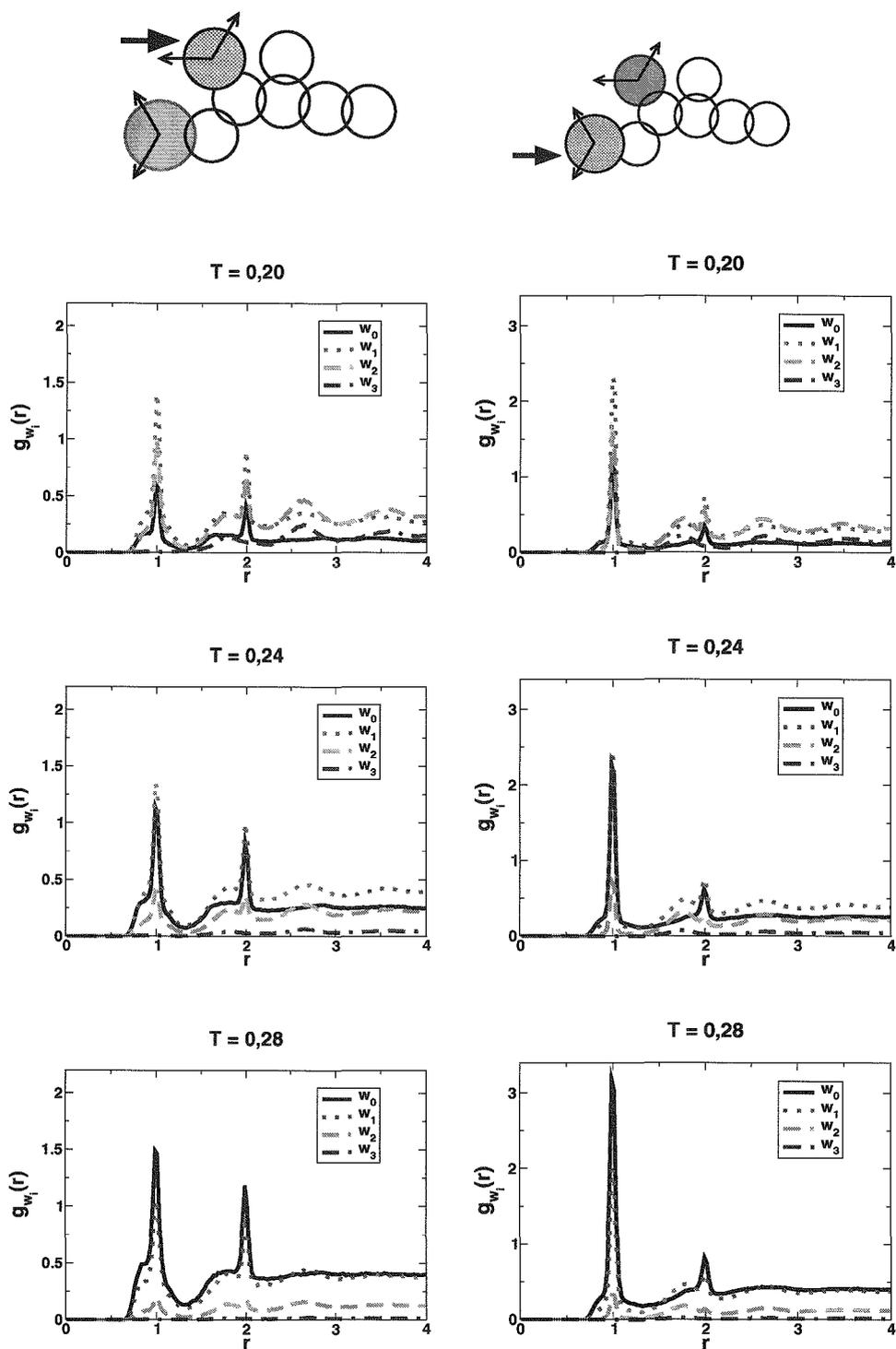


FIG. 6.44 – Fonctions de distribution des molécules d'eau autour des atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne principale de l'isoleucine en fonction de la température et du nombre de liaisons hydrogène. Liaisons hydrogène formées à 50 %.

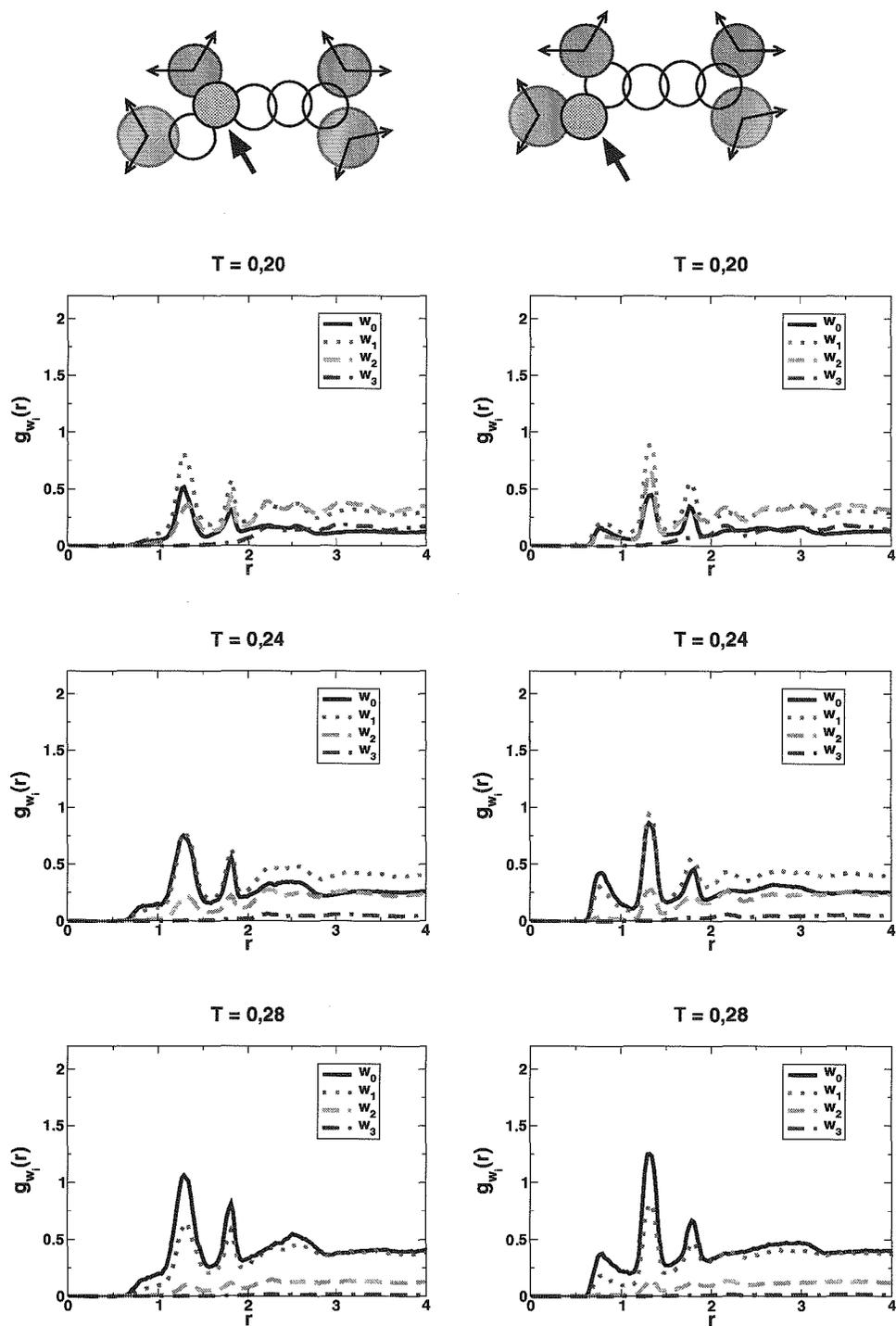


FIG. 6.45 – Fonctions de distribution des molécules d'eau autour des atomes de carbone de la chaîne principale de la glutamine en fonction de la température et du nombre de liaisons hydrogène. Liaisons hydrogène formées à 50 %.

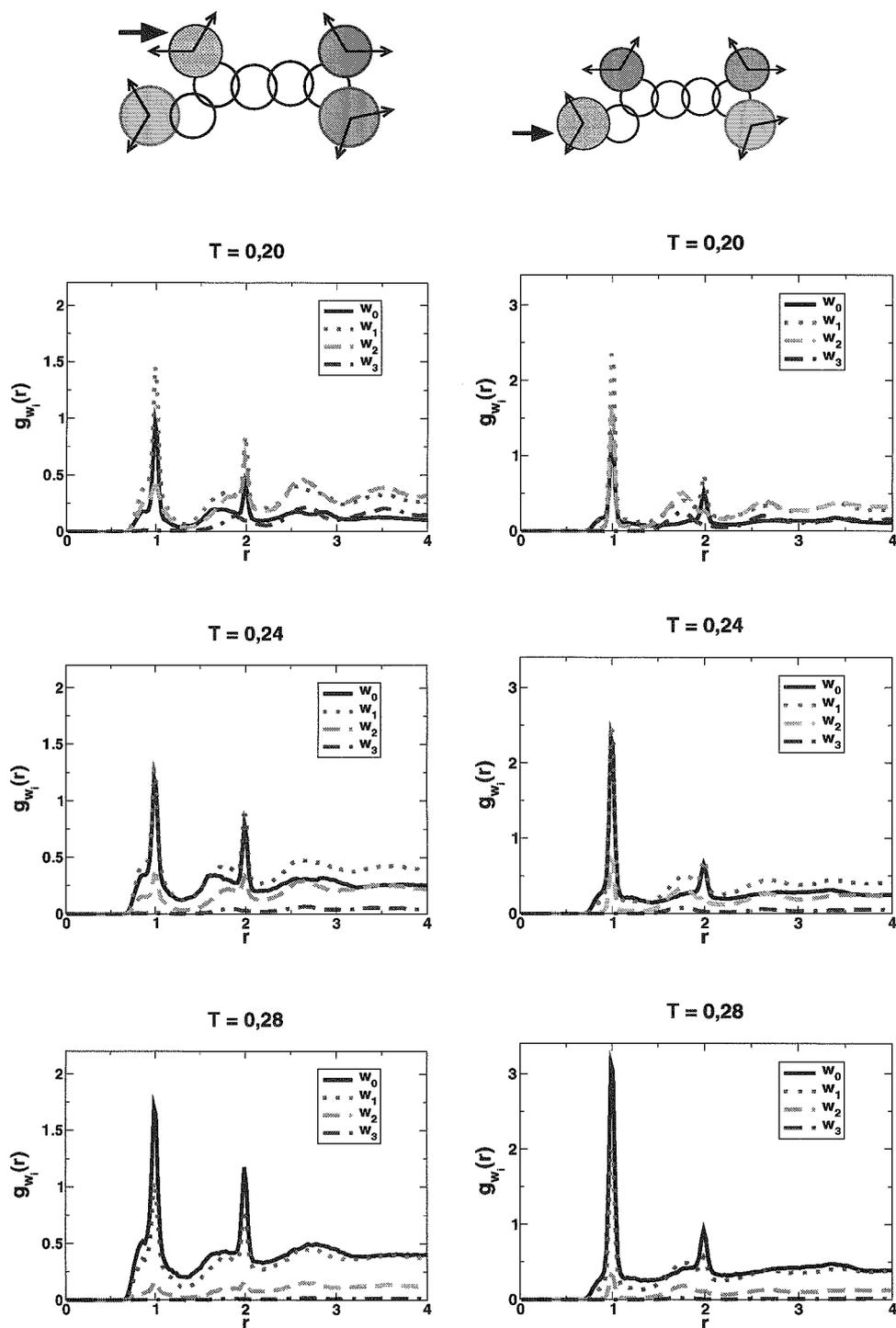


FIG. 6.46 – Fonctions de distribution des molécules d'eau autour des atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne principale de la glutamine en fonction de la température et du nombre de liaisons hydrogène. Liaisons hydrogène formées à 50 %.

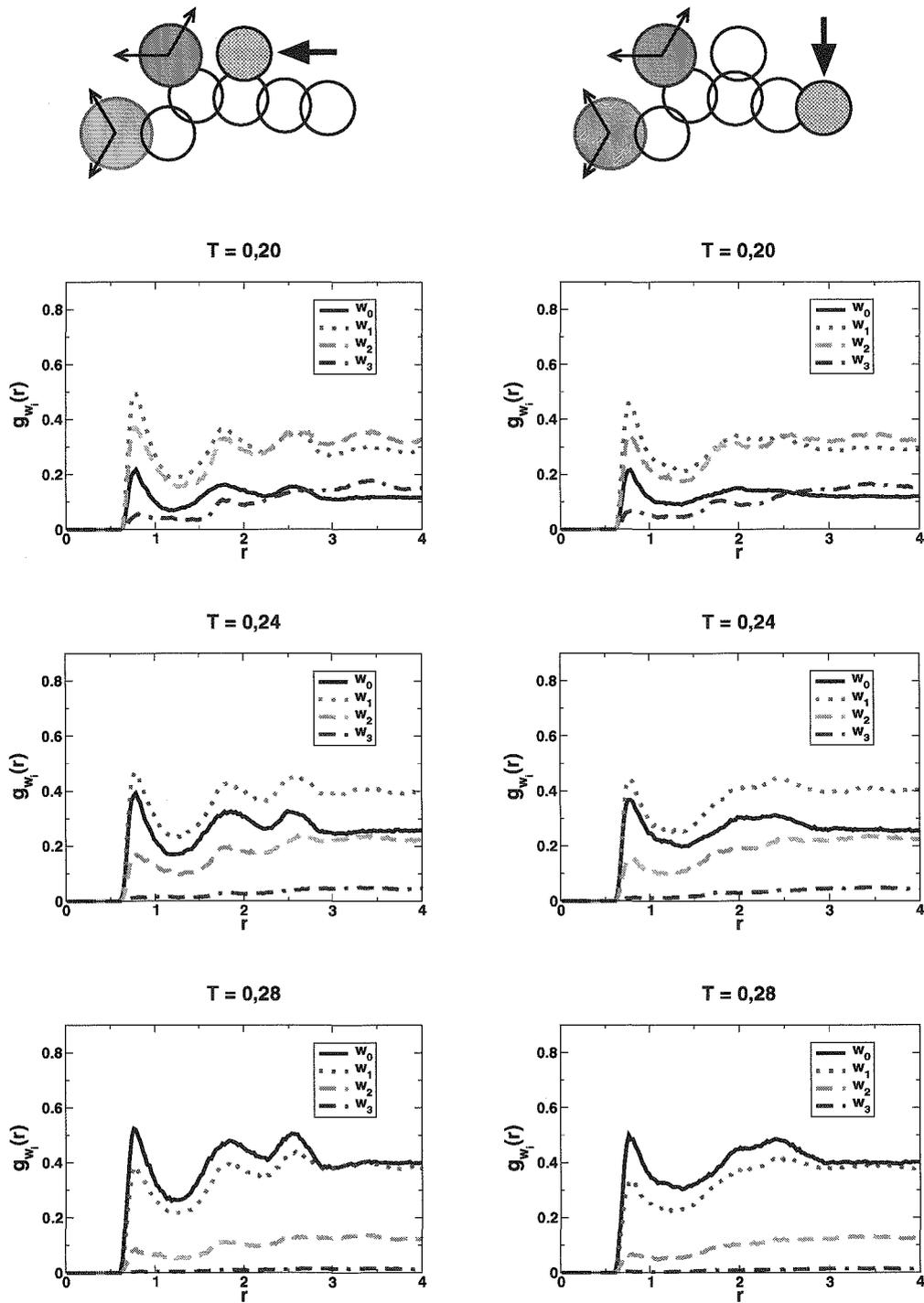


FIG. 6.47 – Distribution des molécules autour des atomes de carbone C6 et C8 de l'isoleucine en fonction de la température. Liaisons hydrogène formées à 50 %.

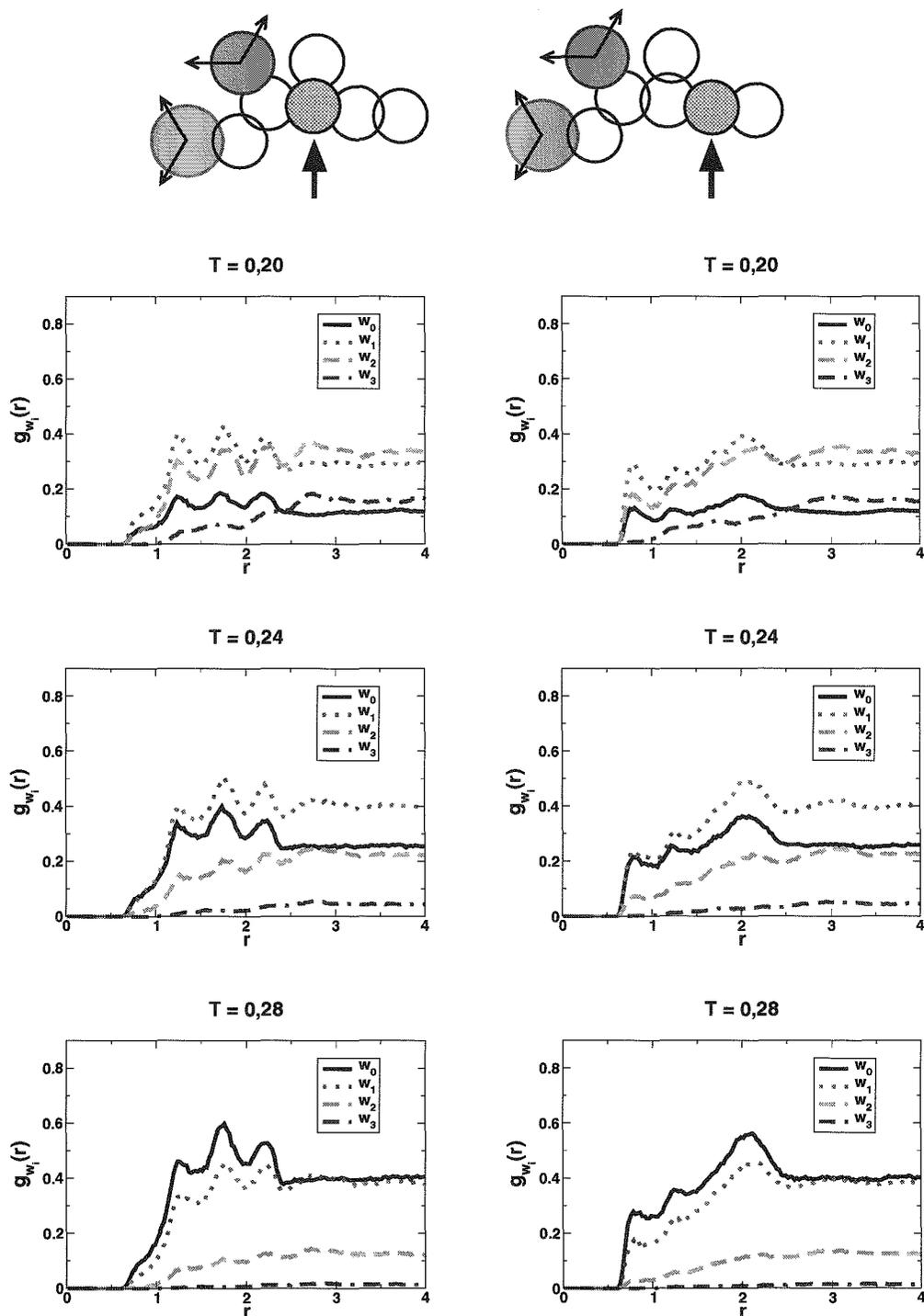


FIG. 6.48 – Fonctions de distribution des molécules d'eau autour des atomes C5 et C7 de l'isoleucine en fonction de la température et du nombre de liaisons hydrogène. Liaisons hydrogène formée à 50 %.

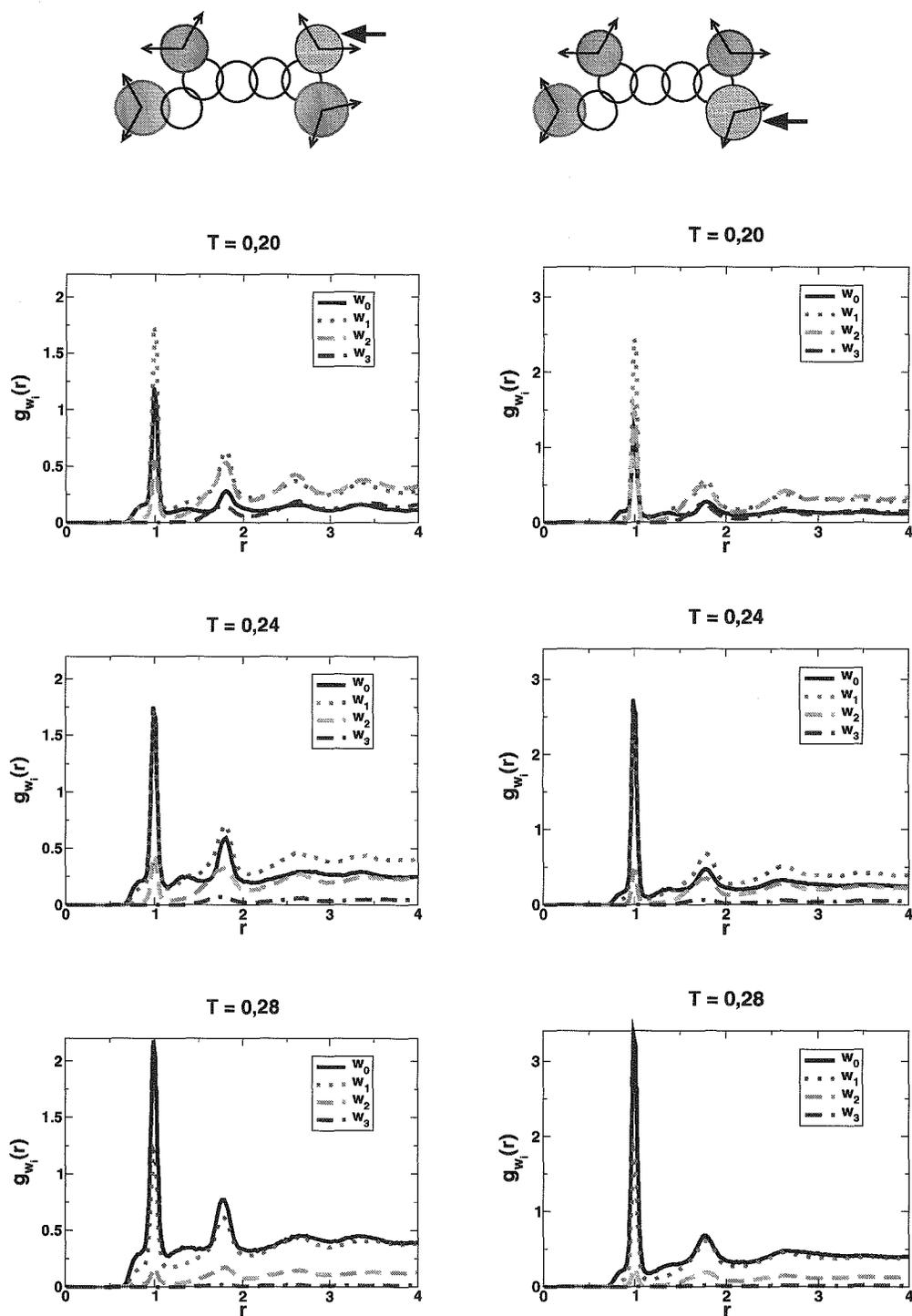


FIG. 6.49 – Distribution des molécules d'eau autour des atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne latérale de la glutamine en fonction de la température et du nombre de liaisons hydrogène. Liaisons hydrogène formées à 50 %.

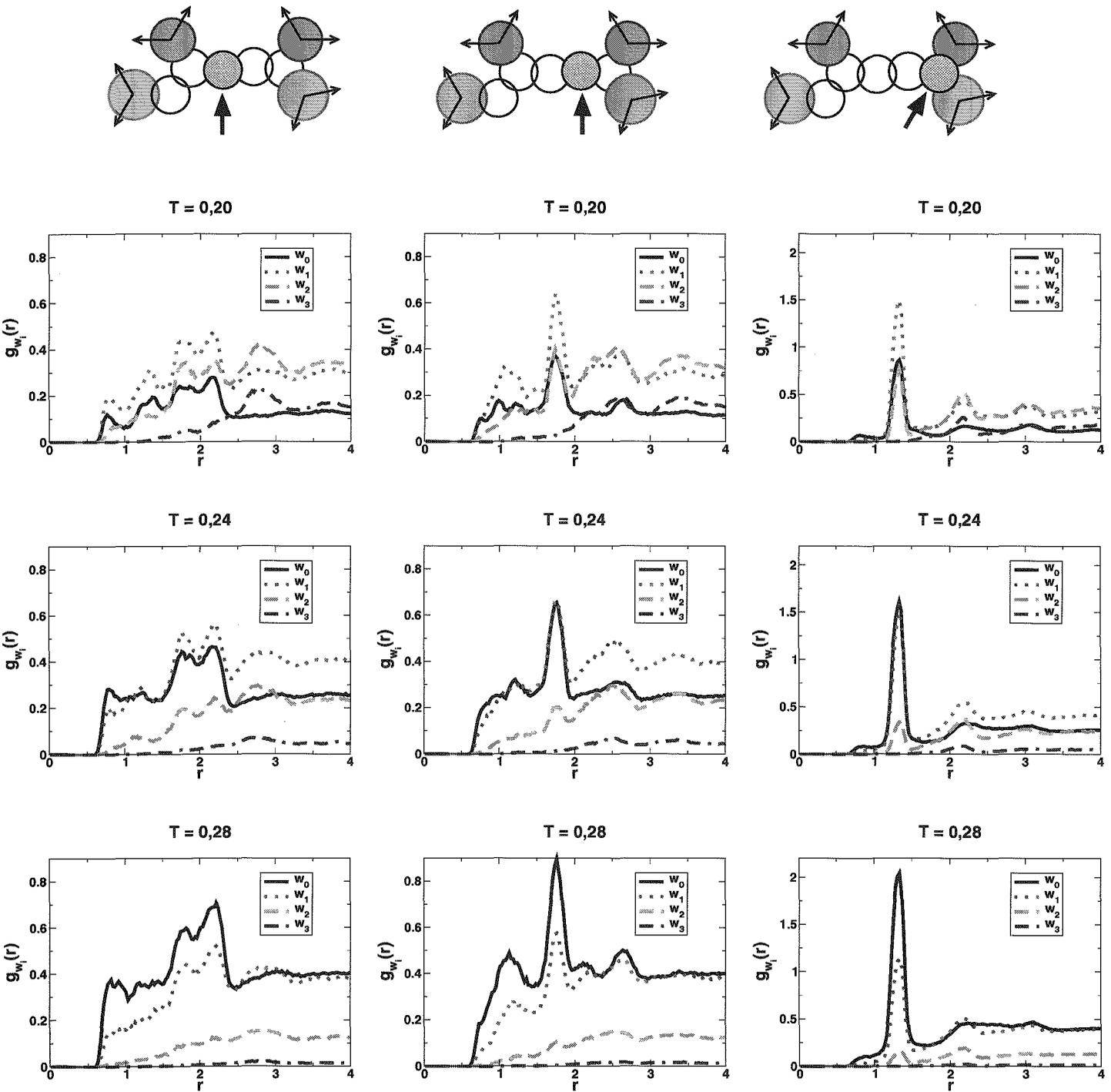


FIG. 6.50 – Fonctions de distribution des molécules d'eau autour des atomes de carbone de la chaîne latérale de la glutamine en fonction de la température et du nombre de liaisons hydrogène. Liaisons hydrogène formées à 50 %.

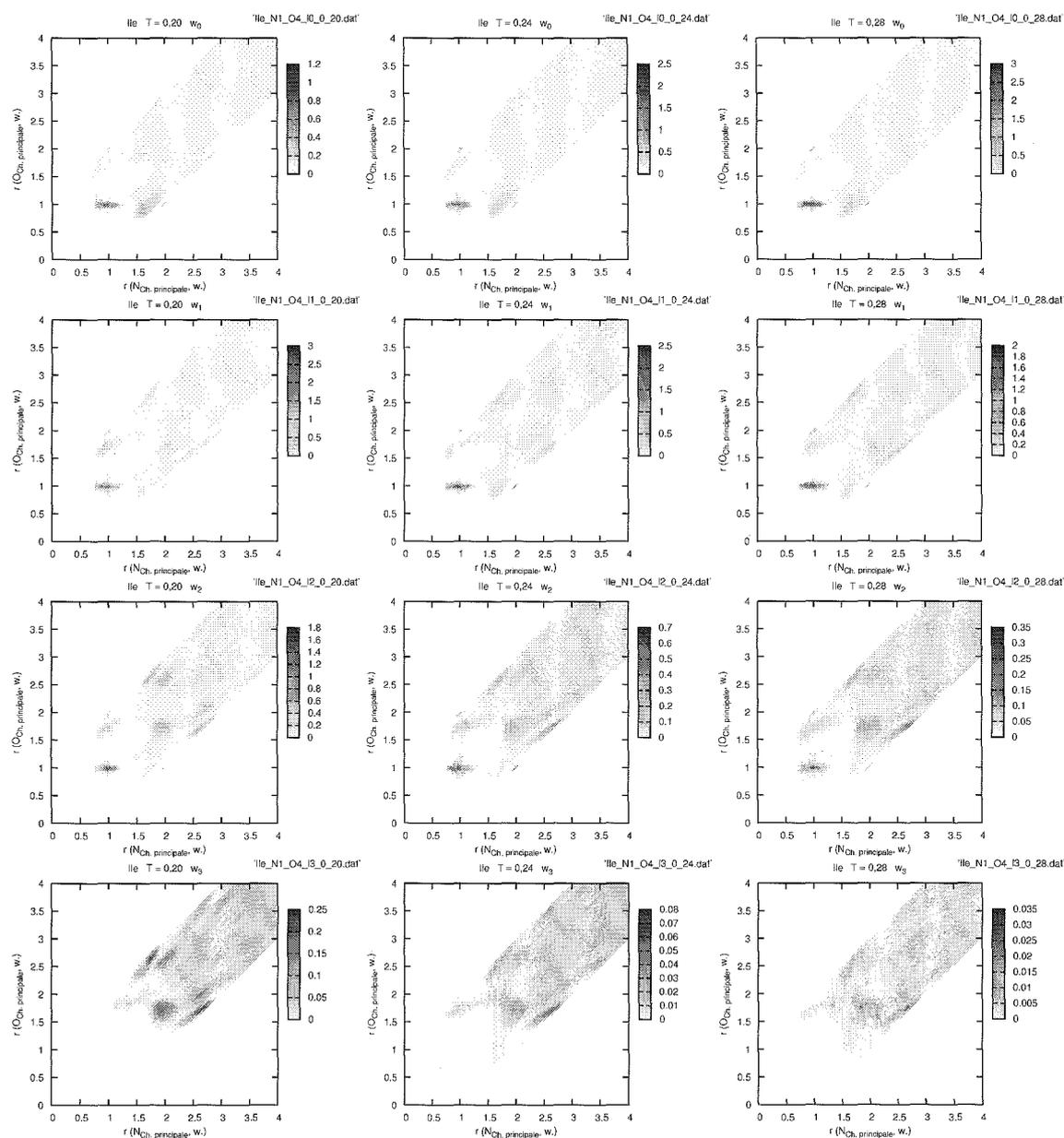
6.4.7 Cartes de distribution des molécules w_i 

FIG. 6.51 – Cartes de distribution des molécules d'eau w_0 , w_1 , w_2 et w_3 autour des atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne principale de l'isoleucine à $T = 0, 20$, $T = 0, 24$ et $T = 0, 28$.

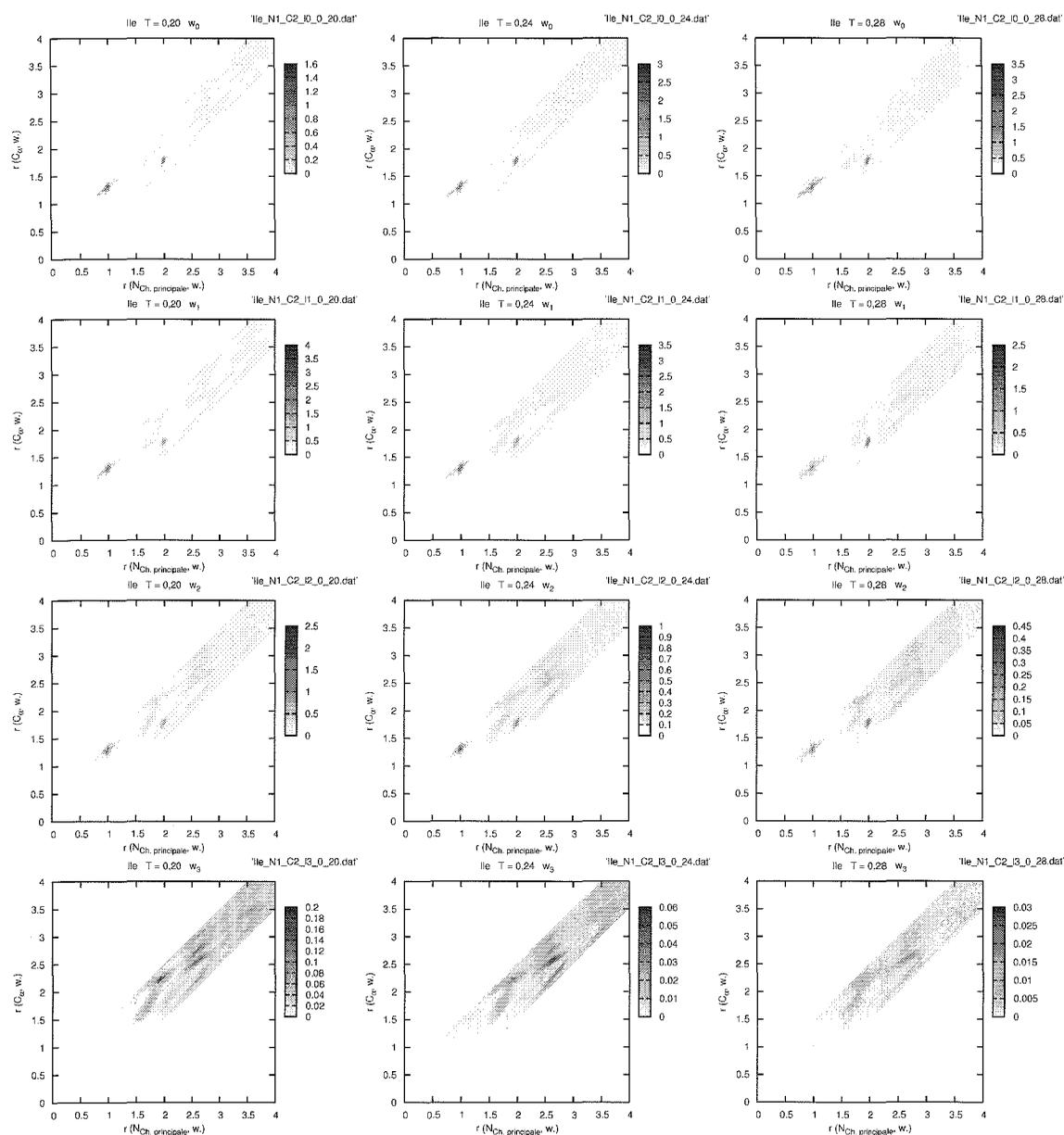


FIG. 6.52 – Cartes de distribution des molécules d'eau w_0 , w_1 , w_2 et w_3 autour de l'atome d'azote et du C_α de la chaîne principale de l'isoleucine à $T = 0, 20$, $T = 0, 24$ et $T = 0, 28$.

6.4. Structure du solvant autour des différents atomes de Ile et Gln

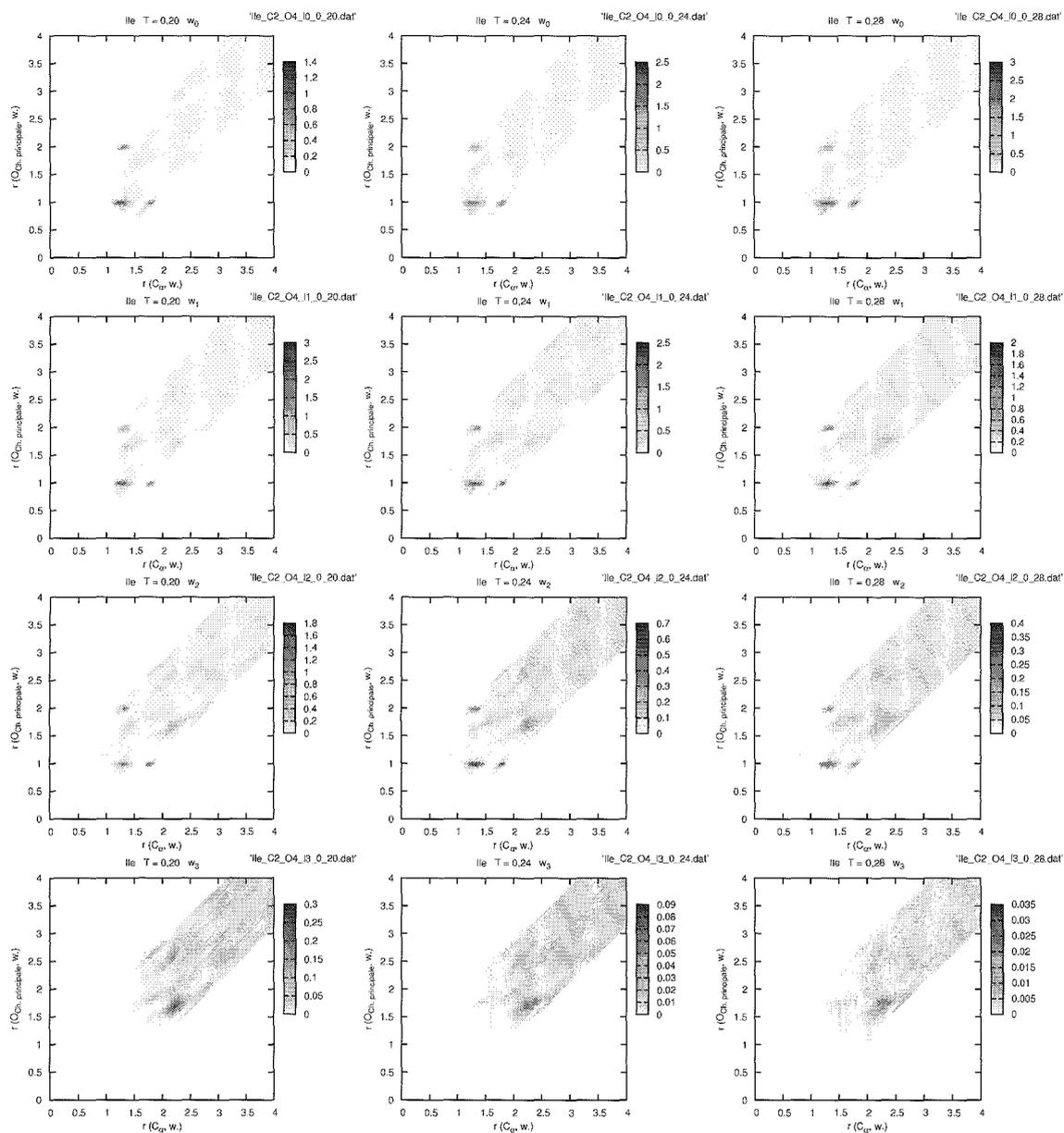


FIG. 6.53 – Cartes de distribution des molécules d'eau w_0 , w_1 , w_2 et w_3 autour du C_α et de l'atome d'oxygène de la chaîne principale de l'isoleucine à $T = 0,20$, $T = 0,24$ et $T = 0,28$.

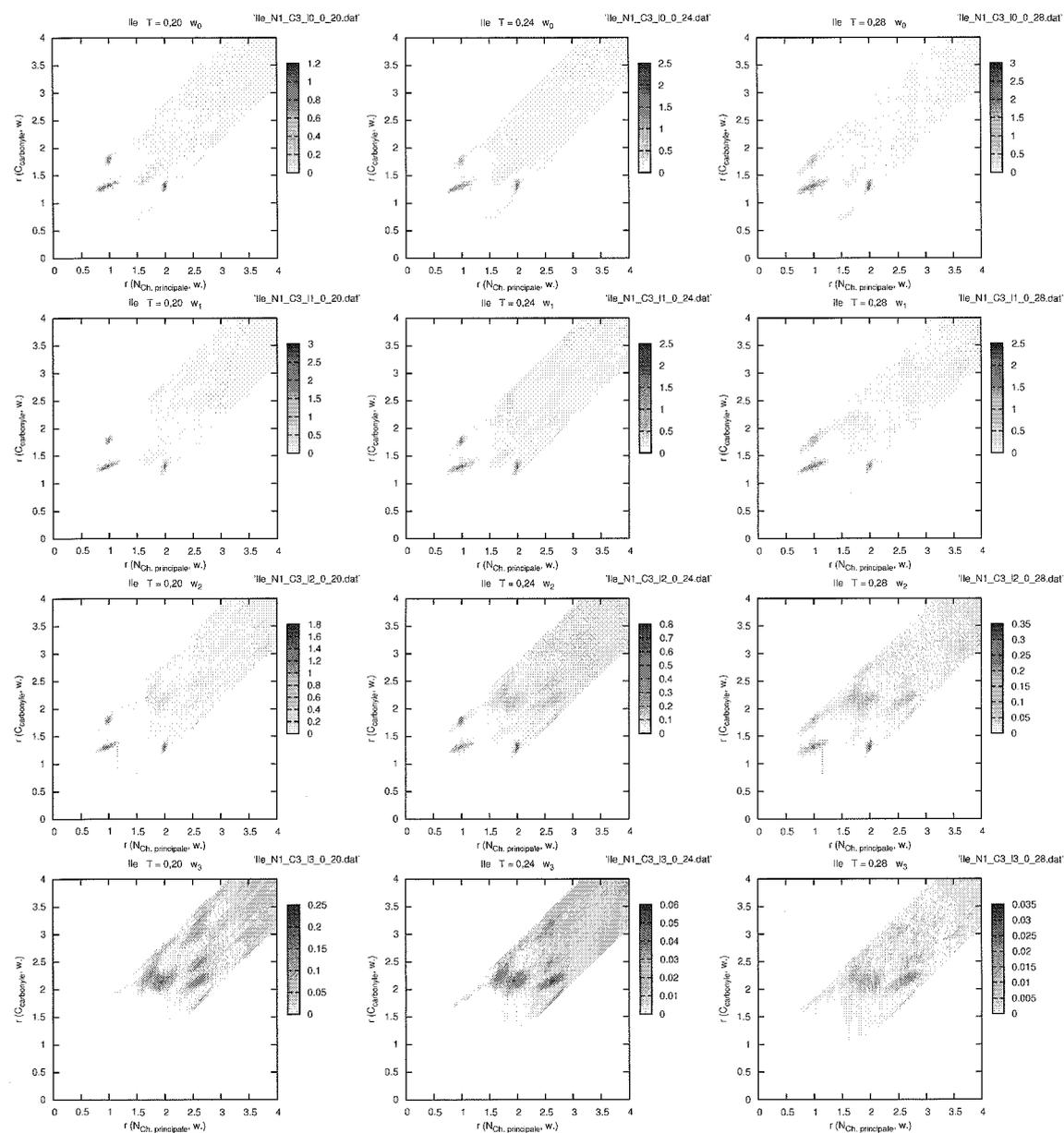


FIG. 6.54 – Cartes de distribution des molécules d'eau w_0 , w_1 , w_2 et w_3 autour de l'atome d'azote et de l'atome d'oxygène du carbone de la chaîne principale de l'isoleucine à $T = 0, 20, T = 0, 24$ et $T = 0, 28$.

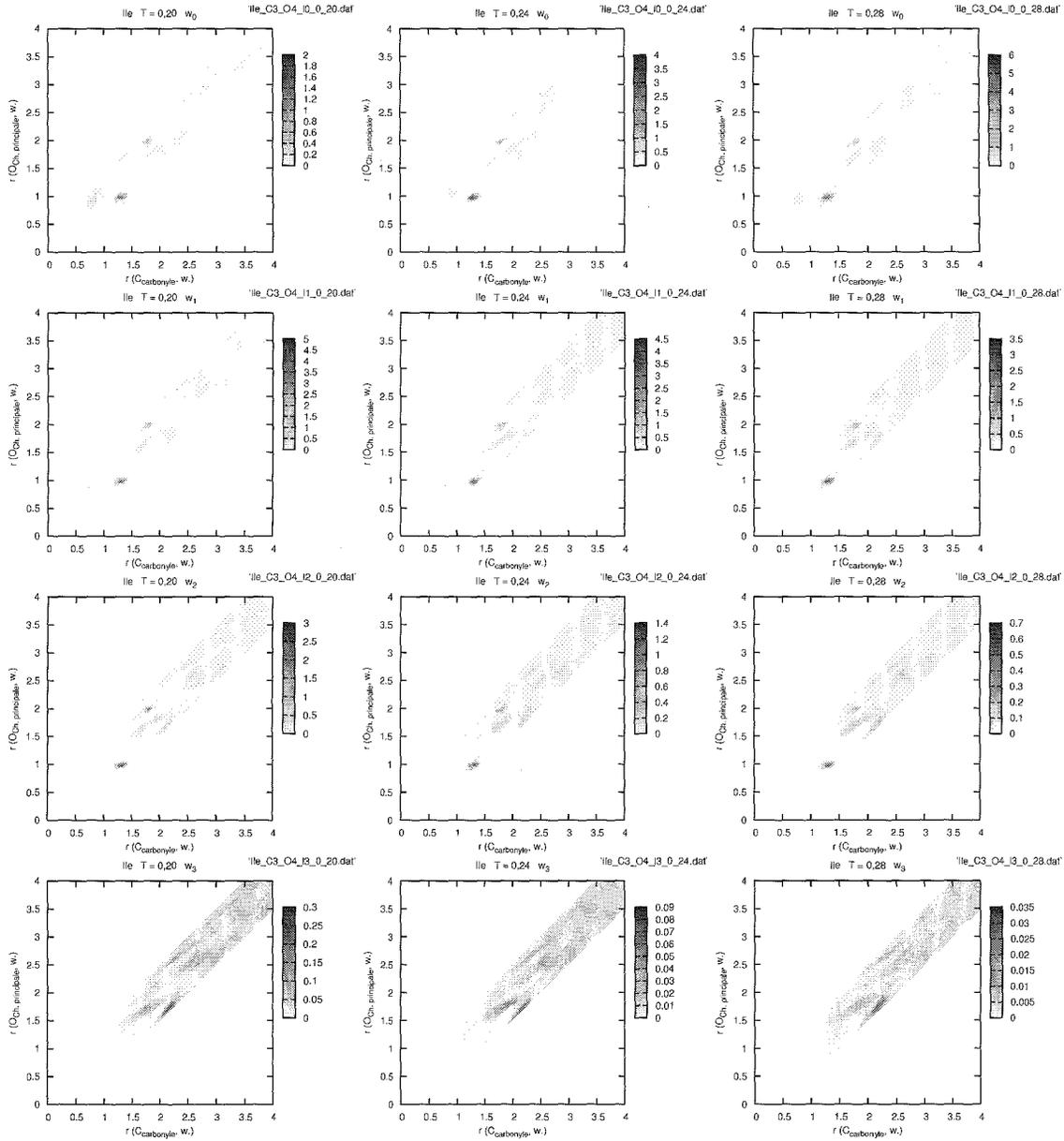


FIG. 6.55 – Cartes de distribution des molécules d'eau w_0 , w_1 , w_2 et w_3 autour de l'atome de carbone du carbonyle et de l'atome d'oxygène de la chaîne principale de l'isoleucine à $T = 0, 20$, $T = 0, 24$ et $T = 0, 28$.

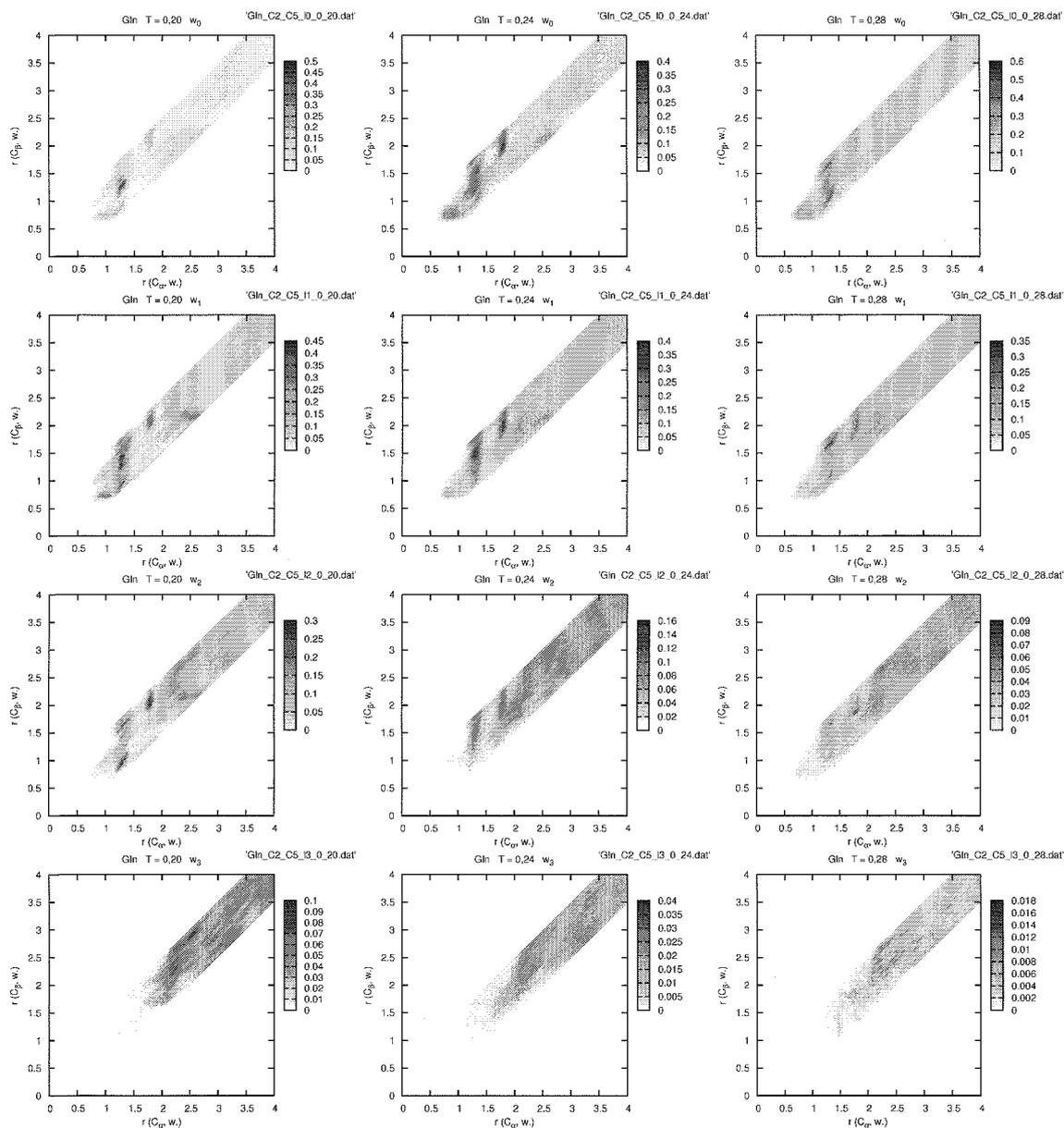


FIG. 6.56 – Cartes de distribution des molécules d'eau w_0 , w_1 , w_2 et w_3 autour du C_α et du C_β de la glutamine à $T = 0,20$, $T = 0,24$ et $T = 0,28$.

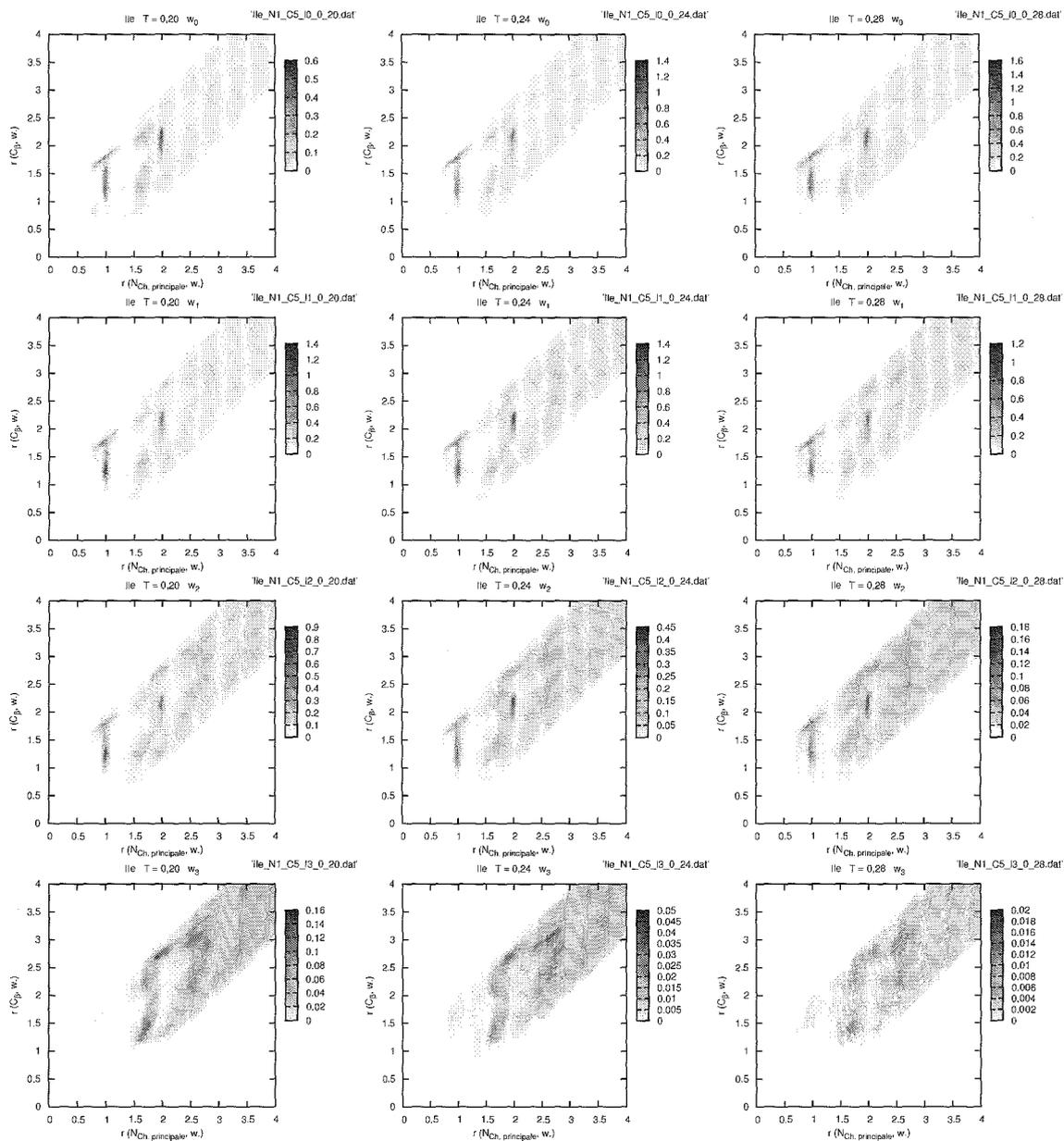


FIG. 6.57 – Cartes de distribution des molécules d'eau w_0 , w_1 , w_2 et w_3 autour de l'atome d'azote de la chaîne principale et du C_β de l'isoleucine à $T = 0, 20$, $T = 0, 24$ et $T = 0, 28$.

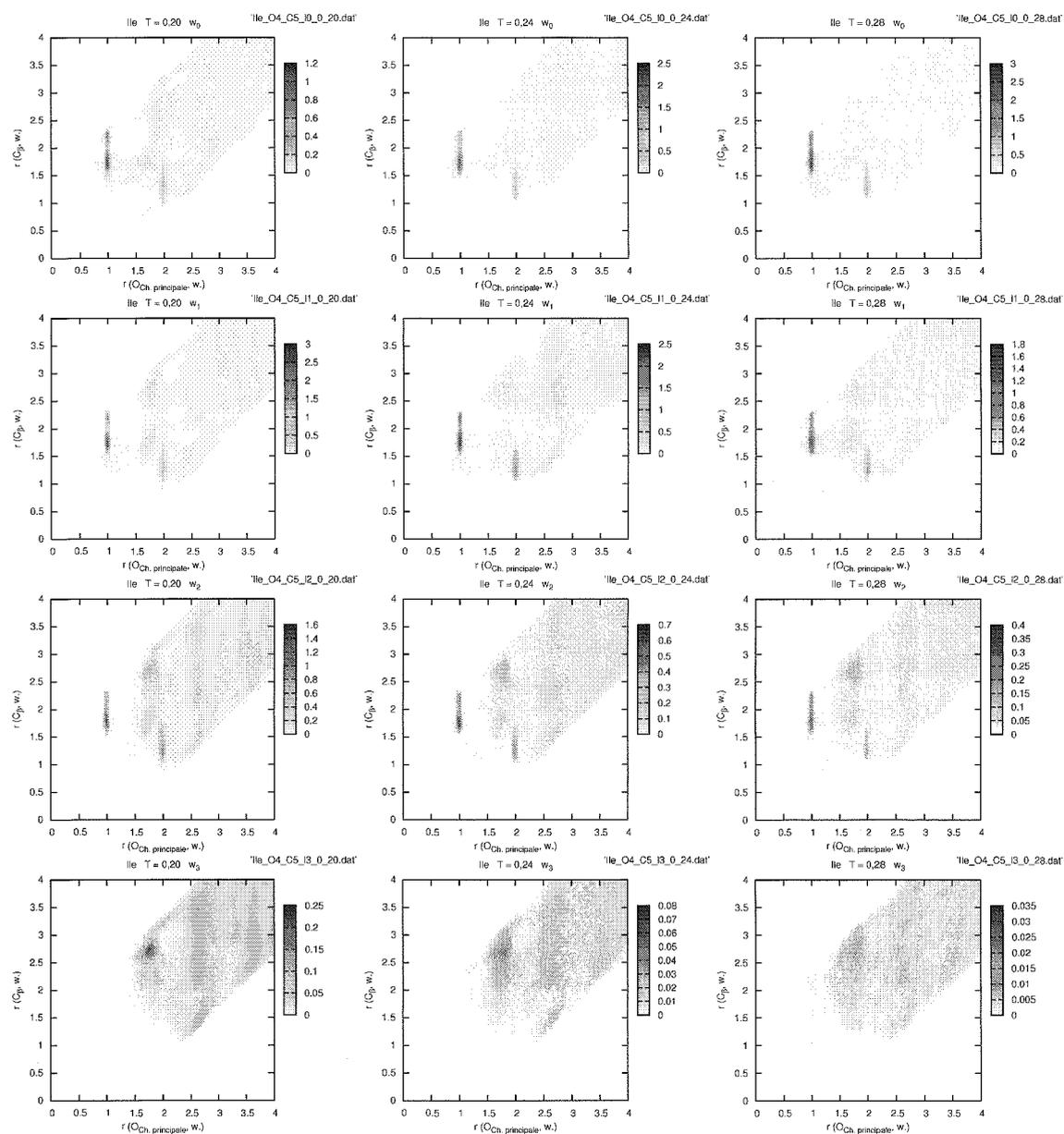


FIG. 6.58 – Cartes de distribution des molécules d'eau w_0, w_1, w_2 et w_3 autour de l'atome d'azote de la chaîne principale et du C_{β} de l'isoleucine à $T = 0, 20, T = 0, 24$ et $T = 0, 28$.

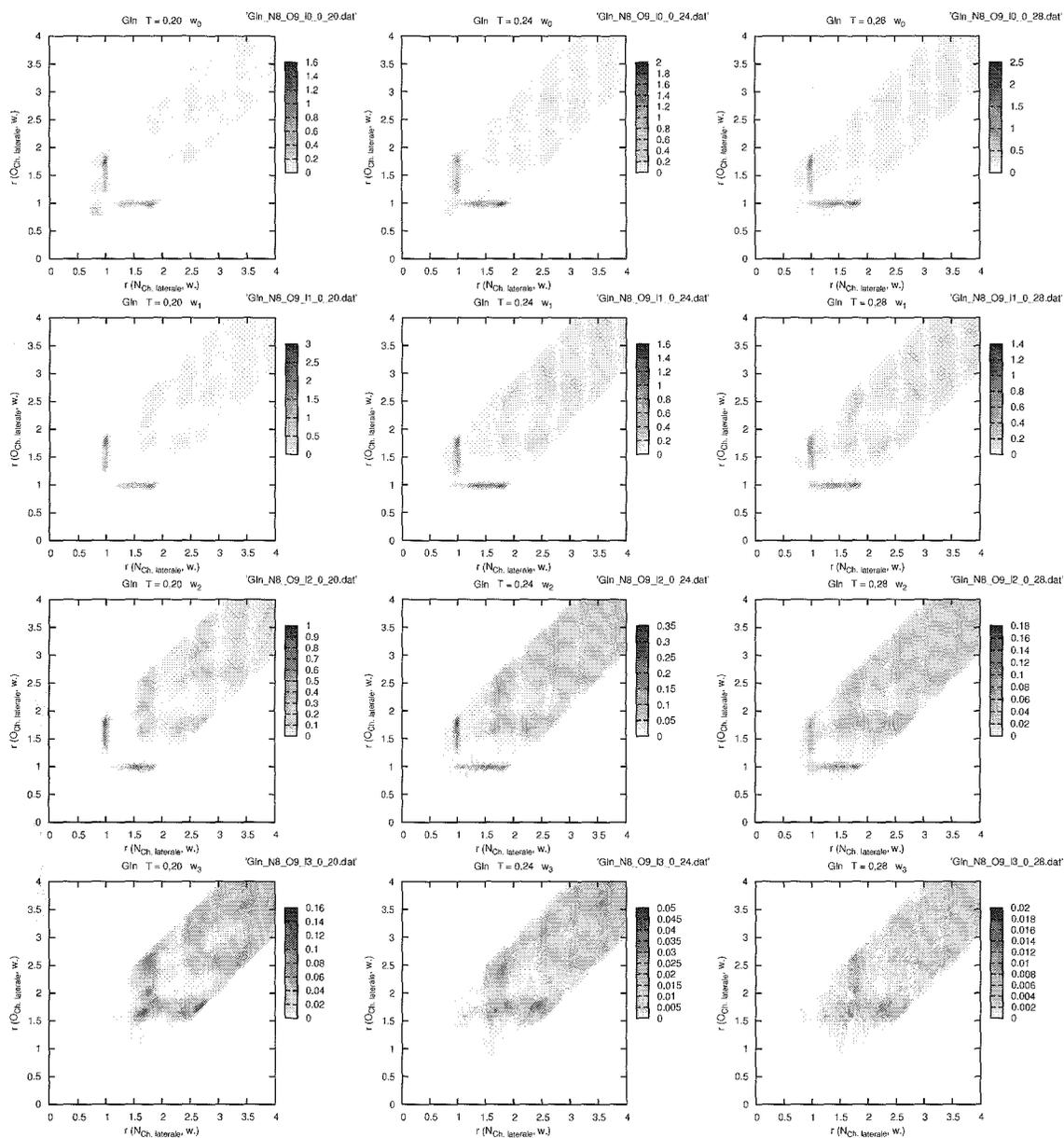


FIG. 6.59 – Cartes de distribution des molécules d'eau w_0 , w_1 , w_2 et w_3 autour de l'atome d'azote et de l'atome d'oxygène de la chaîne latérale de la glutamine à $T = 0, 20, T = 0, 24$ et $T = 0, 28$.

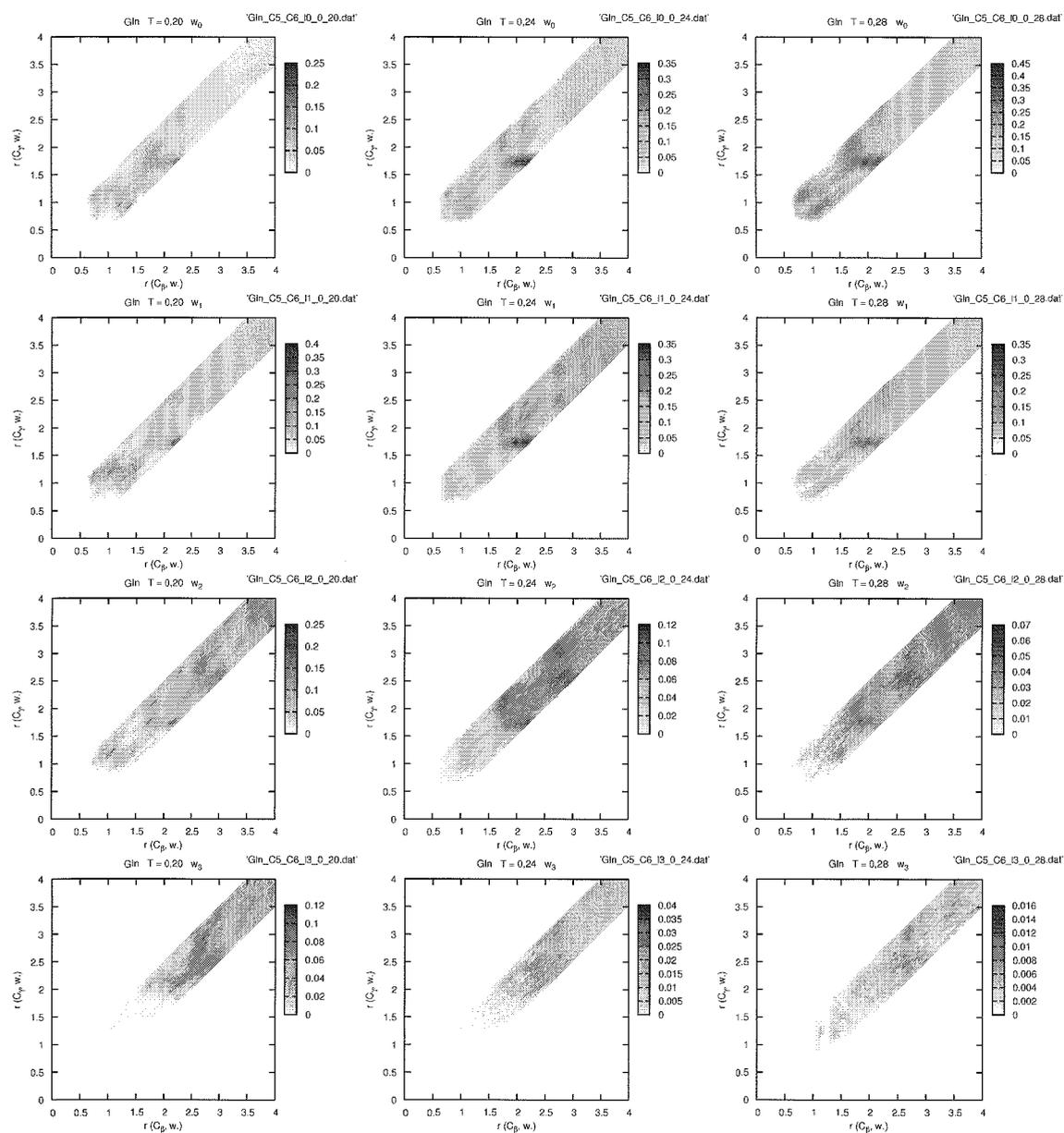


FIG. 6.60 – Cartes de distribution des molécules d'eau w_0 , w_1 , w_2 et w_3 autour du C_β et du C_γ de la glutamine à $T = 0, 20$, $T = 0, 24$ et $T = 0, 28$.

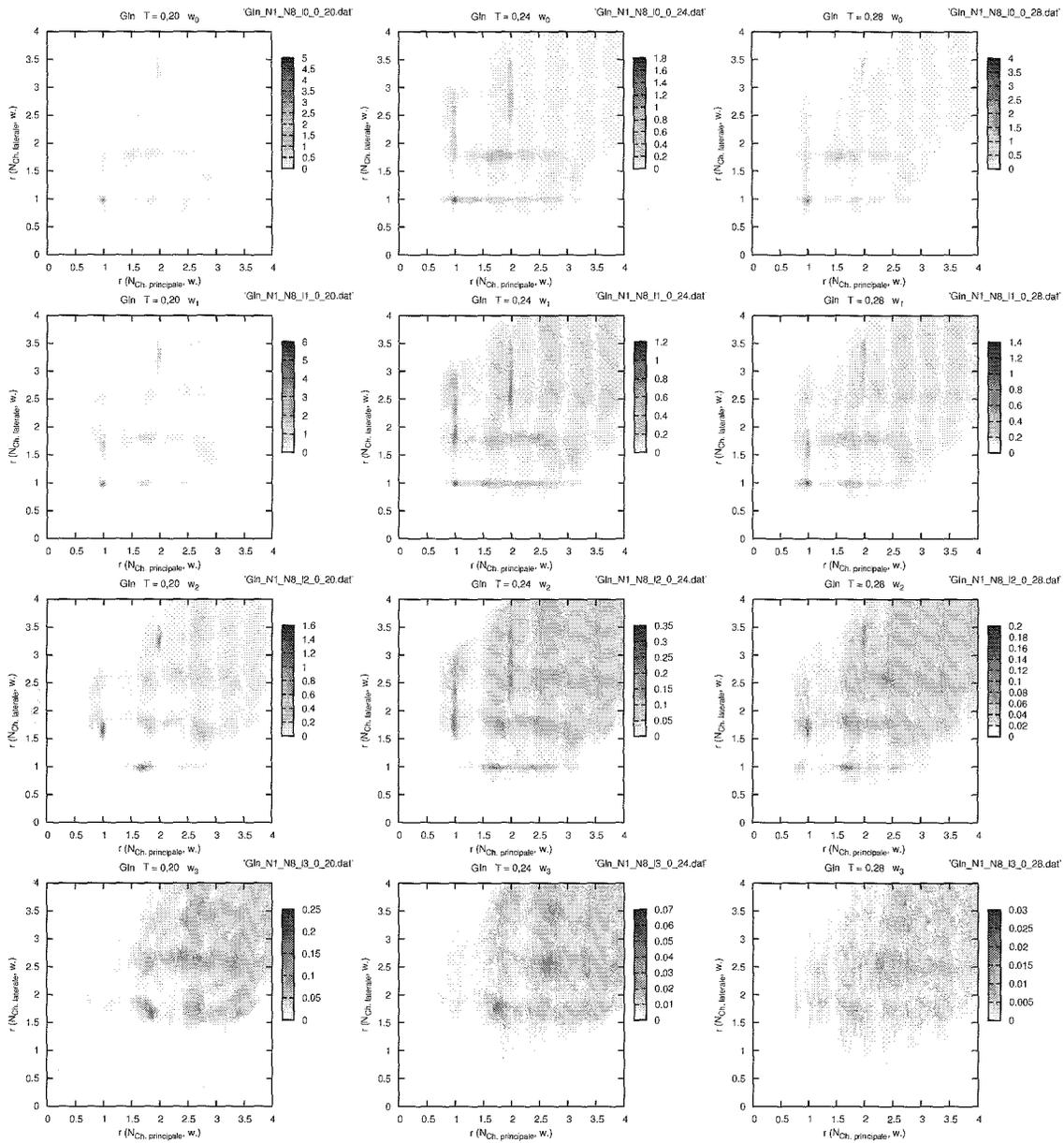


FIG. 6.61 – Cartes de distribution des molécules d'eau w_0 , w_1 , w_2 et w_3 autour des atomes d'azote de la glutamine à $T = 0,20$, $T = 0,24$ et $T = 0,28$.

Conclusion

Le modèle MB d'acides aminés utilisé en parallèle avec le modèle MB de l'eau, à partir duquel il a été développé, a en grande partie permis de répondre aux attentes formulées.

La forme analytique du potentiel utilisé couplée au caractère bidimensionnel de ce modèle permet une exploration rapide et efficace de l'espace des configurations du système étudié par des simulations de MC dans l'ensemble NPT. Ce modèle permet ainsi d'effectuer des calculs de valeurs moyennes de grandeurs thermodynamiques de transfert et, en particulier d'enthalpie libre d'hydratation, résolus en température. Son principal désavantage provient du fait qu'il ne décrit pas explicitement d'interactions entre charges et ne permet donc pas la modélisation du transfert en solution d'espèces chargées.

Ce modèle a été utilisé pour effectuer une étude comparative, en fonction de la température, du transfert en milieu aqueux d'acides aminés dont la chaîne latérale de certains présente un caractère hydrophobe et celle d'autres un caractère hydrophile. Nous nous sommes également intéressés au transfert en solution de composés homologues des chaînes latérales de chaque acide aminé de notre ensemble d'étude.

Sur le plan thermodynamique, le modèle MB a été validé par une bonne corrélation qualitative entre les valeurs expérimentales des enthalpies libres d'hydratation des composés homologues des chaînes latérales des acides aminés et leur valeur calculée avec le modèle à une température à laquelle le modèle MB décrit qualitativement les propriétés de l'eau liquide. De plus, nous avons pu vérifier que l'enthalpie libre d'hydratation d'un composé ne peut pas être écrite comme la somme des enthalpies libres de sous-groupes des atomes qui le constituent.

Le transfert en solution de composés hydrophobes (chaînes latérales carbonées) est toujours défavorable ($\Delta G_{\text{solv}} < 0$) quelle que soit la température à laquelle il est effectué. Toutefois, la nature de l'origine de cette valeur positive de l'enthalpie libre d'hydratation est fonction de la taille du composé transféré en solution [109]. En effet, à basse température, l'hydrophobicité d'un composé de petite taille a des origines entropiques ($\Delta S_{\text{solv}} < 0$ et $\Delta H_{\text{solv}} < 0$), quand celle d'un composé de taille plus importante a principalement des origines enthalpiques ($\Delta H_{\text{solv}} > 0$). À haute température, l'hydrophobicité d'un composé a des origines enthalpiques et entropiques indépendamment de la taille

du composé transféré en solution.

Le transfert en solution des acides aminés s'accompagne d'une enthalpie libre de transfert négative quelle que soit la température car ils possèdent tous un caractère amphiphile apporté par les atomes d'azote et d'oxygène de la chaîne principale. Cependant, ce résultat n'est en rien contradictoire avec le repliement des protéines. En effet, il s'agit d'un mécanisme concerté où seront favorisées les interactions des chaînes latérales des acides aminés formant la chaîne polypeptidique, soit avec le solvant, soit avec d'autres chaînes latérales, en tenant compte des variations d'enthalpie et d'entropie de l'ensemble du système d'intérêt, c'est-à-dire la protéine et son solvant.

Le transfert en solution de composés hydrophiles est encore plus défavorable sur le plan entropique ($\Delta S_{\text{solv}} < 0$) que le transfert en solution de composés hydrophobes. Toutefois, le gain enthalpique apporté par la liaison hydrogène est tel ($\Delta H_{\text{solv}} < 0$) que la contribution enthalpique négative et aboutit à une enthalpie libre de transfert négative ($\Delta G_{\text{solv}} < 0$).

Par rapport à d'autres modèles gros grain utilisés pour étudier les mécanismes d'hydratation, l'un des avantages du modèle MB est la prise en compte de la flexibilité des composés. Ainsi, dans le modèle MB, la glycine et la chaîne latérale de l'asparagine sont isomères mais ont une topologie très différente. La chaîne latérale possède plusieurs degrés de liberté alors que la glycine n'en a aucun. Cependant les valeurs de l'enthalpie et de l'entropie de transfert de la chaîne latérale flexible sont inférieures aux valeurs de l'enthalpie et de l'entropie de transfert de l'acide aminé rigide.

Cette importance de la flexibilité du composé transféré en solution se retrouve lors de l'étude de l'influence du soluté sur la structure du solvant.

L'influence sur la structure du solvant d'un acide aminé dont la chaîne latérale est hydrophobe (Ile) est très différente de celle d'un acide aminé dont la chaîne latérale est hydrophile (Gln).

La chaîne latérale de l'isoleucine se replie vers la chaîne principale. À proximité de cette chaîne latérale, en raison de contraintes stériques, les molécules de solvant n'ont plus la possibilité de s'associer par liaisons hydrogène. Elles se trouvent, alors, en contact de van der Waals soit de la chaîne latérale, soit d'autres molécules de solvant. Les interactions de van der Waals sont moins favorables sur le plan énergétique et autorisent une plus grande liberté d'orientation que la liaison hydrogène ; ce qui explique l'augmentation de l'entropie ($\Delta S_{\text{solv}} > 0$) et de l'enthalpie ($\Delta H_{\text{solv}} > 0$) lors du transfert en solution d'un composé hydrophobe de taille assez importante (chaînes latérales de la leucine ou de l'isoleucine).

En revanche, la chaîne latérale de la glutamine se trouve en solution dans des conformations favorables à la formation de liaisons hydrogène entre les molécules de solvant et sa tête hydrophile. Dans son environnement, les molécules d'eau liées par liaisons hydrogène forment des structures stables et bien localisées, ce qui entraîne une diminution

de l'entropie (ΔS_{solv}). De plus, à basse température, il apparaît au sein du solvant, autour de la glutamine, un réseau de molécules d'eau liées par liaisons hydrogène qui implique simultanément les atomes d'azote ou d'oxygène de la chaîne principale et de la chaîne latérale. On retrouve ici, le résultat observé au niveau thermodynamique : l'effet de l'acide aminé sur la structure du solvant n'est pas la simple addition des effets de sa chaîne principale et de sa chaîne latérale.

Nous avons étudié, le transfert en solution d'acides aminés seuls dans le solvant. Cependant, le repliement d'une protéine en milieu aqueux implique le transfert en solution d'une séquence complète d'acides aminés. Dans la conformation native de la protéine, les chaînes latérales de certains acides aminés seront exposées au solvant et d'autres seront en contact, soit d'autres chaînes latérales dans une protéine globulaire, soit d'une membrane lipidique dans une protéine transmembranaire.

Il serait donc intéressant d'étudier le transfert en solution de différentes paires d'acides aminés avec des chaînes latérales ayant un caractère hydrophile ou hydrophobe. Cela permettra de connaître les mécanismes thermodynamiques qui vont favoriser les conformations des deux acides aminés où leur chaînes latérales sont en contact ou, au contraire, les conformations où ils sont à distance l'un de l'autre dans le solvant.

Cette étude pourra être effectuée en réalisant des calculs de potentiels de force moyenne entre différentes paires d'acides aminés. Sur le plan technique, ces potentiels de force moyenne peuvent être calculés par des simulations de MC utilisant l'algorithme dit de *parallel tempering* [146,147] qui permet un franchissement plus rapide des barrières énergétiques en tentant d'échanger périodiquement des configurations entre des simulations du système d'intérêt menées à différentes températures.

Un autre axe d'étude envisageable est la réalisation d'un modèle gros grain de membrane lipidique avec le modèle MB. Cela permettrait d'étudier le comportement d'espèces amphiphiles à l'interface eau-membrane.

Annexe A

Pincipe des simulations de Monte-Carlo

Les propriétés thermodynamiques des systèmes étudiés sont obtenues par la méthode de Monte-Carlo.

Dans l'ensemble isotherme isobare, le but des simulations de type Monte-Carlo est de calculer la valeur moyenne de grandeurs thermodynamiques, comme il a déjà été vu au paragraphe 1.3.8 à la page 42. Ainsi la valeur moyenne de la grandeur A est exprimée :

$$\langle A \rangle = \frac{\int A(\Phi) \exp\left(-\frac{E(\Phi)+PV(\Phi)}{T}\right) d\Phi}{\int \exp\left(-\frac{E(\Phi)+PV(\Phi)}{T}\right) d\Phi}$$

Dans cette expression, T est la température, P est la pression, V est le volume, E est l'énergie potentielle du système considéré dont l'ensemble des coordonnées dans l'espace des configurations est noté Φ .

Au cours d'une simulation de type Monte-Carlo à pression et température constantes, un ensemble de configurations du système étudié est généré avec une probabilité proportionnelle à la densité de probabilité :

$$\rho(\Phi) = \frac{V(\Phi)^N \exp\left(-\frac{E(\Phi)+PV(\Phi)}{T}\right)}{\int \exp\left(-\frac{E(\Phi)+PV(\Phi)}{T}\right) d\Phi} \quad (\text{A.1})$$

où N est le nombre de particules constitutives du système d'intérêt.

Après la génération aléatoire de M configurations du système étudié, une valeur approchée de la valeur moyenne de la grandeur A peut être obtenue selon :

$$\langle A \rangle \approx \langle A \rangle_M = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M A(\Phi_i)$$

où $A(\Phi_i)$ désigne la valeur de A pour la configuration numéro i du système. Pour un système ergodique, la valeur approchée $\langle A \rangle_M$ devient exacte dans la limite où M tend vers l'infini.

Supposons qu'il soit possible de générer une distribution comportant un nombre M de configurations bien plus grand que le nombre de configurations accessibles au système. Afin de pouvoir calculer la valeur moyenne de la grandeur A à partir de cette distribution, il faut qu'en moyenne, la population de chaque configuration Φ soit proportionnelle à $\rho(\Phi)$. Une condition suffisante, mais non nécessaire [148], pour obtenir ce résultat est la suivante :

À l'équilibre, le nombre moyen de mouvements acceptés d'une configuration, notée Φ_o , vers une quelconque configuration, notée Φ_n , doit être strictement égal au nombre moyen de mouvements opposés, ce qui s'écrit :

$$\rho(\Phi_o)\pi(o \rightarrow n) = \rho(\Phi_n)\pi(n \rightarrow o) \quad (\text{A.2})$$

Dans cette expression, appelée condition de microréversibilité, $\pi(o \rightarrow n)$ désigne la probabilité d'une transition de la configuration Φ_o vers la configuration Φ_n .

Un pas de Monte-Carlo est effectué en deux étapes. Dans un premier temps, une perturbation est choisie. La probabilité de choisir une tentative de perturbation conduisant de la configuration Φ_o à la configuration Φ_n est notée $\alpha(o \rightarrow n)$. Dans un deuxième temps, on décide d'accepter cette tentative de perturbation avec une probabilité notée : $acc(o \rightarrow n)$. Ainsi, il vient simplement :

$$\pi(n \rightarrow o) = \alpha(o \rightarrow n)acc(o \rightarrow n) \quad (\text{A.3})$$

La fonction donnant la probabilité d'une tentative de perturbation, α doit simplement être une fonction densité normée. Dans le cas de la méthode de Metropolis classique [82], la fonction α est choisie telle que : $\alpha(o \rightarrow n) = \alpha(n \rightarrow o)$.

Finalement, en reprenant les équations A.2 et A.3, dans la méthode classique de Metropolis, la probabilité d'accepter une tentative de perturbation est donnée par :

$$acc(o \rightarrow n) = \min \left[1, \frac{\rho(\Phi_n)}{\rho(\Phi_o)} \right]$$

Annexe B

Principe de l'intégration thermodynamique

La valeur de la variation d'enthalpie libre associée au transfert en solution depuis une phase gazeuse hypothétique infiniment diluée est déterminée en suivant le cycle thermodynamique de la figure B.1.

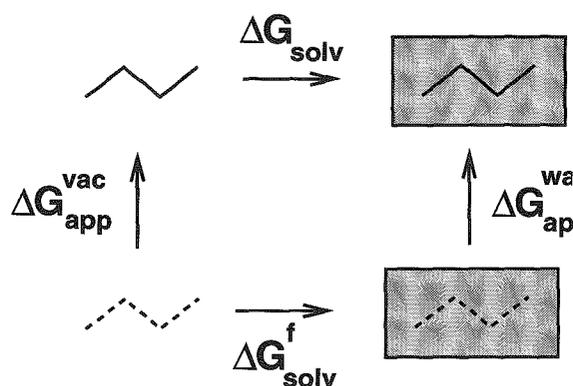


FIG. B.1 – Cycle thermodynamique suivi pour calculer l'enthalpie libre d'hydratation des différents solutés.

Dans ce cycle :

- ΔG_{app}^{wat} et ΔG_{app}^{vac} sont, respectivement, les enthalpies libres associées à l'apparition du composé dans le solvant et dans la phase gazeuse. L'apparition du composé est définie comme une transformation thermodynamique qui part d'un état initial dans lequel l'énergie interne du composé et son énergie d'interaction avec l'eau (ce terme existe, s'il se trouve en solution) sont considérées comme nulles, quand bien même ses degrés de liberté interviennent dans le dénombrement des degrés de liberté du système d'intérêt, vers un état final où ces énergies sont complètement prises en compte. Dans l'état initial de cette transformation, le composé est dit *fantôme*.
- ΔG_{solv}^f est la variation d'enthalpie libre résultant du transfert de la phase gazeuse

vers la solution du soluté *fantôme*.

- ΔG_{solv} est la variation d'enthalpie libre résultant du transfert de la phase gazeuse vers la solution du soluté. Il s'agit de l'enthalpie libre d'hydratation du soluté, la quantité qui nous intéresse.

L'enthalpie libre étant une fonction d'état, sa variation au cours d'une transformation thermodynamique est fonction des états initial et final mais ne dépend pas du chemin suivi pendant cette transformation. En suivant le cycle thermodynamique, (fig. B.1) nous pouvons donc écrire :

$$\Delta G_{app}^{vac} + \Delta G_{solv} - \Delta G_{app}^{wat} - \Delta G_{solv}^f = 0. \quad (B.1)$$

Lors du transfert en solution du composé *fantôme*, la variation d'énergie du système d'intérêt est nulle, puisque, dans cette situation, le composé n'interagit pas avec l'eau et que son énergie interne est nulle. De plus, le protocole suivi est tel que le nombre de degrés de liberté du système est constant au cours du transfert. Les variations d'entropie et de volume sont donc nulles elles aussi. Ce qui conduit à une enthalpie libre de transfert nulle :

$$\Delta G_{solv}^f = 0. \quad (B.2)$$

À partir des équations B.1 et B.2, l'enthalpie libre d'hydratation du composé peut être écrite :

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{app}^{wat} - \Delta G_{app}^{vac}. \quad (B.3)$$

Les variations d'enthalpie libre associées à l'apparition du composé dans le solvant aqueux et dans la phase gazeuse sont calculées en utilisant la méthode dite d'intégration thermodynamique (IT). Un paramètre λ est défini de telle sorte que $\lambda = 0$ corresponde au soluté *fantôme* et $\lambda = 1$ à la situation où l'ensemble de l'énergie d'interaction du soluté est prise en compte. La variation d'enthalpie libre entre ces deux états est donnée par l'intégrale¹ :

$$\Delta G_{app} = \int_0^1 \frac{\partial G_{app}(\lambda)}{\partial \lambda} d\lambda \quad (B.4)$$

Comme $G(\lambda) = -T \ln Z(\lambda)$ avec $Z(\lambda) = \int \exp\left(-\frac{E(\lambda)+PV}{T}\right) d\Phi d\Phi_{solv}$ il vient :

$$\frac{\partial G_{app}(\lambda)}{\partial \lambda} = -\frac{T}{Z(\lambda)} \frac{\partial Z(\lambda)}{\partial \lambda} \quad (B.5)$$

Avec :

$$\frac{\partial Z(\lambda)}{\partial \lambda} = -\frac{1}{T} \int \frac{\partial E(\lambda)}{\partial \lambda} \exp\left(-\frac{E(\lambda)+PV}{T}\right) d\Phi d\Phi_s \quad (B.6)$$

on obtient :

$$\frac{\partial G_{app}(\lambda)}{\partial \lambda} = \left\langle \frac{\partial E(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda \quad (B.7)$$

¹Une nouvelle fois, l'enthalpie libre étant une fonction d'état, la valeur de sa variation entre deux états n'est pas fonction du chemin suivi entre ces deux états.

et finalement :

$$\Delta G_{app} = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial E(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda \quad (\text{B.8})$$

L'expression choisie pour l'énergie E est une fonction de λ :

$$E(\lambda) = (1 - \lambda^n) E_0 + \lambda^n E_1 \quad (\text{B.9})$$

dont la dérivée en fonction de λ est :

$$\frac{\partial E(\lambda)}{\partial \lambda} = n\lambda^{n-1} E_s \quad (\text{B.10})$$

Dans la plupart des études, la puissance n est égale à 1. De la sorte, la quantité dont la valeur moyenne est calculée dans l'équation précédente se réduit à :

$$\frac{\partial E(\lambda)}{\partial \lambda} = E_s. \quad (\text{B.11})$$

Cette expression peut poser problème lorsque la valeur de λ est nulle. Dans cette situation la quantité utilisée dans le test de Metropolis tend vers : $E_0 + PV$. Cette grandeur n'est autre que l'enthalpie du solvant dans laquelle il n'est pas tenu compte de la contribution de l'énergie du soluté E_s . Ainsi, dans certaine conformation ce potentiel peut prendre des valeurs très importantes car il est alors tout à fait possible que l'acide aminé se superpose à des molécules de solvant. et ainsi polluer irréversiblement la qualité de l'échantillonnage.

Pendant, les effets de cet inconvénient peuvent être réduits en choisissant pour l'exposant n une valeur plus grande que 1.

L'augmentation de la valeur de n améliore la qualité de l'échantillonnage pour les faibles λ , mais dans le même temps, donne à $n\lambda^{n-1}E_s$ des valeurs de plus en plus négatives lorsque λ est proche de 1. En effet, lorsque λ est proche de 1, la quantité prise en compte dans le test de Metropolis tend vers $E_1 + PV$ et, cette fois, la contribution du soluté est prise en compte dans le test. Ainsi, pendant la simulation de MC, à l'équilibre thermodynamique, le soluté en solution se trouve dans des configurations basses en énergie pour lesquelles $E_s < 0$.

De cette manière, la valeur absolue des différences entre les valeurs $n\lambda^{n-1}E_s$ augmentent. Ce phénomène tend à aggraver l'erreur résultant du calcul de l'intégrale B.8.

Ces deux phénomènes sont illustrés sur la figure B.2 pour la chaîne latérale de l'alanine :

- Pour $n = 1$, $\left\langle \frac{\partial E(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda}$ diverge lorsque $\lambda \rightarrow 0$ et ne peut donc pas être intégrée.
- Pour $n = 3$ et $n = 6$, $\left\langle \frac{\partial E(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} = 0$ pour $\lambda = 0$ mais une amorce de divergence est toujours présente aux faibles valeurs de λ ($\lambda \approx 0, 1$) qui rend le calcul de l'intégrale imprécis.
- Pour $n = 9$ et $n = 12$, $\left\langle \frac{\partial E(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda}$ a un comportement proche d'un comportement linéaire pour $\lambda < 0, 5$.

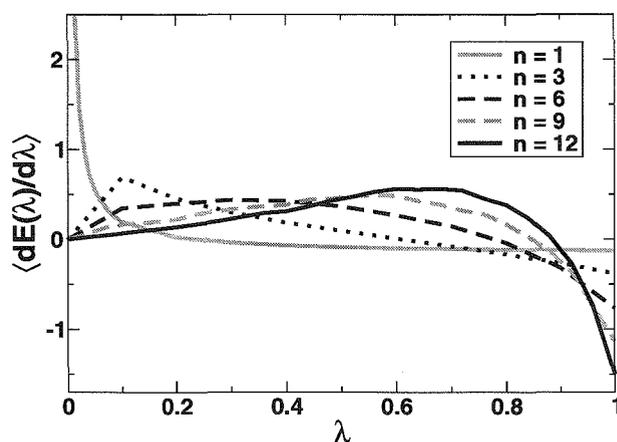


FIG. B.2 – Valeur de $\langle \frac{\partial E(\lambda)}{\partial \lambda} \rangle_\lambda$ en fonction de λ pour différentes valeurs de l'exposant n lors de l'apparition parmi les molécules d'eau de la chaîne latérale de l'alanine à la température $T = 0,28$.

- Lorsque $\lambda \rightarrow 1$, la valeur de $\langle \frac{\partial E(\lambda)}{\partial \lambda} \rangle_\lambda$ converge vers des valeurs de plus en plus basses et négatives avec l'augmentation de la valeur de n .

Finalement, pour l'étude du transfert en solution des acides aminés et de leurs chaînes latérales, le compromis a été d'ajuster le paramètre n à 12, afin d'améliorer la qualité de l'échantillonnage pour les faibles valeurs de λ , tout en limitant l'augmentation de l'erreur sur le résultat final provenant de l'intégration.

Annexe C

Calcul de l'aire de l'élément de surface autour d'une molécule d'eau à distance de deux atomes du soluté

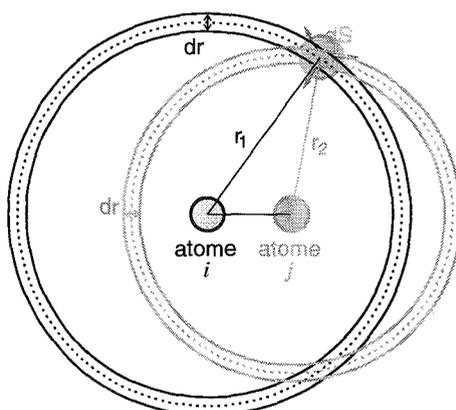


FIG. C.1 – Schéma représentant l'élément de surface dS à la distance r_1 de l'atome i du soluté et à la distance r_2 de l'atome j du soluté. Les atomes i et j peuvent être directement liés ou à distance l'un de l'autre dans le soluté.

L'élément de surface dS (voir fig. C.1) à la distance r_1 de l'atome i et la distance r_2 de l'atome j est défini comme l'intersection de deux couronnes : la première de rayon r_1 est centrée sur l'atome i , la seconde de rayon r_2 est centrée sur l'atome j . La largeur de ces couronnes est dr .

Afin de calculer une valeur approchée de l'aire de cet élément de surface, nous considérons qu'il est assimilable à un losange. Les notations et définitions d'angles ou de vecteurs intervenant dans ce calcul sont reportées sur la figure C.2. Sur ce schéma apparaissent trois vecteurs qui sont définis comme suit :

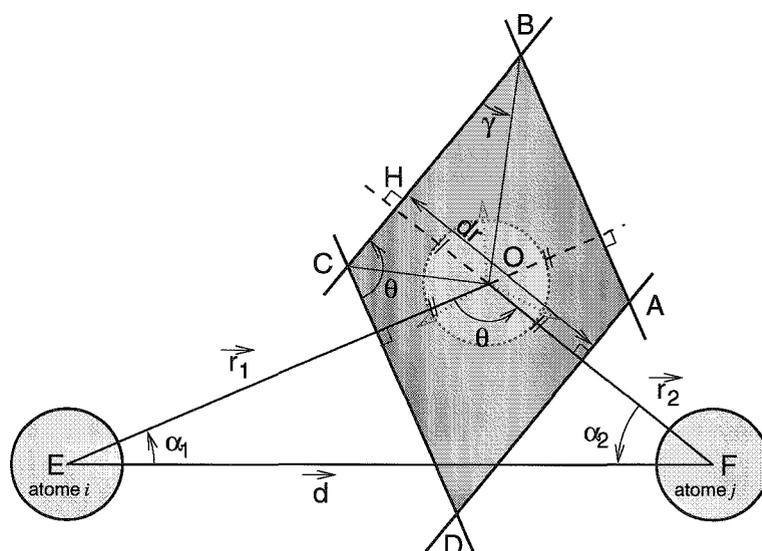


FIG. C.2 – Définition des angles et des vecteurs intervenant dans le calcul de l'élément de surface dS . L'élément de surface dS est assimilé au losange $(ABCD)$. L'atome i est situé au point E , l'atome j au point F et la molécule d'eau au point O . Sur ce schéma l'échelle n'est pas respectée afin de faciliter la lecture.

- $\vec{d} = \overrightarrow{EF}$.
- $\vec{r}_1 = \overrightarrow{EO}$.
- $\vec{r}_2 = \overrightarrow{FO}$.

Une valeur approchée de l'aire de l'élément de surface dS est donnée par l'aire du losange $(ABCD)$:

$$\begin{aligned} dS &\approx CA \times OB \\ dS &\approx 2 CO \times OB. \end{aligned} \quad (\text{C.1})$$

Dans le triangle rectangle (HCO) , on peut écrire :

$$\sin \frac{\theta}{2} = \frac{dr}{2 CO} \iff CO = \frac{dr}{2 \sin \frac{\theta}{2}}. \quad (\text{C.2})$$

Dans le triangle rectangle (HOB) , on peut écrire :

$$\sin \gamma = \frac{dr}{2 OB} \iff OB = \frac{dr}{2 \sin \gamma}.$$

Dans le triangle rectangle (OCB) , on peut écrire :

$$\gamma + \frac{\theta}{2} = \frac{\pi}{2}.$$

Il vient donc :

$$OB = \frac{dr}{2 \cos \frac{\theta}{2}}. \quad (\text{C.3})$$

En reportant les expressions C.2 et C.3 dans l'expression C.1 on obtient :

$$dS \approx dr^2 \frac{1}{\sin \theta}. \quad (\text{C.4})$$

Dans le triangle (OEF) , on a la relation :

$$\theta + \alpha_1 + \alpha_2 = \pi,$$

qui permet d'obtenir, par une relation trigonométrique, une nouvelle expression de la valeur approchée de dS à partir de C.4 :

$$dS \approx \frac{dr^2}{\sin \alpha_1 \cos \alpha_2 + \sin \alpha_2 \cos \alpha_1}.$$

Dans cette relation, les valeurs de $\sin \alpha_1$, $\sin \alpha_2$, $\cos \alpha_1$ et $\cos \alpha_2$ sont obtenues grâce à des produits scalaires ou vectoriels :

$$\begin{aligned} \sin \alpha_1 &= \frac{\|\vec{d} \wedge \vec{r}_1\|}{d r_1}, \\ \sin \alpha_2 &= \frac{\|\vec{r}_2 \wedge -\vec{d}\|}{d r_2}, \\ \cos \alpha_1 &= \frac{\vec{d} \cdot \vec{r}_1}{d r_1}, \\ \cos \alpha_2 &= \frac{-\vec{d} \cdot \vec{r}_2}{d r_2}. \end{aligned}$$

Bibliographie

- [1] C. Levinthal. *J. Chim. Phys Phys. Biol.*, 65 :44, 1968.
- [2] J. M. Sorenson, G. Hura, A. K. Soper, A. Pertsemlidis, and T. Head Gordon. *J. Phys. Chem. B*, 103 :5413, 1999.
- [3] K. A. Dill. *Biochemistry*, 29 :7133, 1990.
- [4] W. Kauzmann. *A Symposium on the Mechanism of Enzyme Action*, chapter Denaturation of proteins and enzymes, pages 70–120. Johns Hopkins University Press Baltimore MD, 1954.
- [5] J. G. Kirkwood. *A Symposium on the Mechanism of Enzyme Action*, chapter The nature of the forces between protein molecules in solution, pages 4–23. Johns Hopkins University Press Baltimore MD, 1954.
- [6] W. Kauzmann. *Adv. Prot. Chem.*, 14 :1, 1959.
- [7] A. Ben-Naim. *Biophys. Chem.*, 105 :183, 2003.
- [8] C. Tanford. *The hydrophobic Effect Formation of Micelles and Biological Membranes*, 2nd Ed. Wiley New York, 1980.
- [9] P. M. Wiggins. *Physica A*, 238 :113, 1997.
- [10] A. Ben-Naim. *Hydrophobic Interactions*. Plenum Press New York, 1980.
- [11] A. Ben-Naim. *Solvation Thermodynamics*. Plenum Press New York, 1987.
- [12] N. Muller. *TIBS*, 17 :459, 1992.
- [13] K. Soda. *Adv. Biophys.*, 29 :1, 1993.
- [14] D. W. Urry, D. C. Gowda, T. M. Parker, C. H. Luan, M. C. Reid, C. M. Harris, A. Patanaik, and R. D. Harris. *Biopolymers*, 32 :1243, 1992.
- [15] P. L. Privalov and S. J. Gill. *Adv. Prot. Chem.*, 39 :191, 1988.
- [16] K. P. Murphy, P. L. Privalov, and S. J. Gill. *Science*, 247 :559, 1990.
- [17] G. I. Makhatadze and P. L. Privalov. *J. Mol. Biol.*, 232 :639, 1993.
- [18] P. L. Privalov and G. I. Makhatadze. *J. Mol. Biol.*, 232 :660, 1993.
- [19] G. I. Makhatadze and P. L. Privalov. *Biophys. Chem.*, 51 :191, 1994.
- [20] R. L. Baldwin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83 :8069, 1986.

- [21] A. R. Fersht. *J. Mol. Biol.*, 64 :497, 1972.
- [22] M. F. Perutz and H. Raidt. *Nature*, 255 :256, 1975.
- [23] D. E. Anderson, W. J. Becktel, and F. W. Dahlquist. *Biochemistry*, 29 :2403, 1990.
- [24] C. N. Pace and G. R. Grimsley. *Biochemistry*, 27 :3242, 1988.
- [25] C. F. Jacobsen and K. Linderstrom-Lang. *Nature*, 164 :411, 1949.
- [26] L. R. Pratt and D. Chandler. *J. Chem. Phys.*, 67 :3683, 1977.
- [27] K. Lum, D. Chandler, and J. D. Weeks. *J. Phys. Chem. B*, 103 :4570, 1999.
- [28] D. Chandler. *Phys. Rev. E*, 48 :2898, 1993.
- [29] G. Hummer, S. Garde, A. E. García, A. Pohorille, and L. R. Pratt. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93 :8951, 1996.
- [30] M. P. Allen and D. J. Tildesley. *Computer Simulation of Liquids*. Clarendon Press Oxford, 1987.
- [31] F. Avbelj. *J. Mol. Biol.*, 300 :1335, 2000.
- [32] J. Kim, K.-Y. Nam, K.-H. Cho, S.-H. Choi, J. S. Noh, and K. T. No. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 24 :1742, 2003.
- [33] B. J. Smith. *J. Comput. Chem.*, 20 :428, 1999.
- [34] W. C. Wimley, T. P. Creamer, and S. H. White. *Biochemistry*, 35 :5109, 1996.
- [35] M. R. Shirts, J. W. Pitner, W. C. Swope, and V. S. Pande. *J. Chem. Phys.*, 119 :5740, 2003.
- [36] M. R. Shirts and V. S. Pande. *J. Chem. Phys.*, 122 :134508, 2005.
- [37] A. Villa and A. E. Mark. *J. Comput. Chem.*, 23 :548, 2002.
- [38] W. Gu, S. J. Rahi, and V. Helms. *J. Phys. Chem. B*, 108 :5806, 2004.
- [39] A. Ben-Naim. *J. Chem. Phys.*, 54 :3682, 1971.
- [40] T. Head-Gordon and S. Brown. *Current Opinion in Structural Biology*, 13 :160, 2003.
- [41] K. A. T. Silverstein, A. D. J. Haymet, and K. A. Dill. *J. Am. Chem. Soc.*, 120 :3166, 1998.
- [42] D. Frenkel and B. Smit. *Understanding molecular simulations : from algorithms to applications*. Academic Press San Diego, 1996.
- [43] J. G. Kirkwood. *J. Chem. Phys.*, 3 :300, 1935.
- [44] J. G. Kirkwood. *Theory of Liquids*. Cordon & Breach New York, 1968.
- [45] P. Kollman. *Chem. Rev.*, 93 :2395, 1993.
- [46] F. H. Stillinger. *Science*, 209 :451, 1980.
- [47] M. Daune. *Biophysique Moléculaire Structures en Mouvement*. Inter-Editions Paris, 1993.

- [48] M. Battezzati and V. Magnasco. *J. Phys. A : Math. Gen.*, 37 :9677, 2004.
- [49] H. Margenau. *Rev. Mod. Phys.*, 11 :1, 1939.
- [50] J. D. Bernal and R. H. Fowler. *J. Chem. Phys.*, 1 :515, 1933.
- [51] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar and J. D. Madura, R. W. Impey, and M. L. Klein. *J. Chem. Phys.*, 79 :926, 1983.
- [52] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. von Gunsteren, and J. Hermans. *Intermolecular forces*, page 331. 1981.
- [53] W. L. Jorgensen. *J. Am. Chem. Soc.*, 103 :335, 1981.
- [54] M. W. Mahoney and W. L. Jorgensen. *J. Chem. Phys.*, 112 :8910, 2000.
- [55] F. H. Stillinger and A. Rahman. *J. Chem. Phys.*, 60 :1545, 1974.
- [56] W. L. Jorgensen. *J. Chem. Phys.*, 77 :4156, 1982.
- [57] F. H. Stillinger. *Adv. Chem. Phys.*, 31 :1, 1975.
- [58] A. Ben-Naim and F. H. Stillinger. *Structure and Transport Processes in Water and Aqueous Solutions*, chapter Aspect of the Statistical Mechanical Theory of Water. Willey-Interscience New York, 1972.
- [59] O. Weres and S. A. Rice. *J. Am. Chem. Soc.*, 94 :8983, 1972.
- [60] D. M. Ferguson. *J. Comput. Chem.*, 16 :501, 1995.
- [61] P. Barnes, J. L. Finney, J. D. Nicholas, and J. E. Quinn. *Nature*, 282 :459, 1979.
- [62] H. J. C. Berendsen, J. R. Grigera, and T. P. Straatsma. *J. Phys. Chem.*, 91 :6269, 1987.
- [63] S.-B. Zhu, S. Yao, J.-B. Zhu, S. Singh, and G. W. Robinson. *J. Phys. Chem.*, 95 :6211, 1991.
- [64] U. Niesar, C. Corongiu, E. Clementi, G. R. Kneller, and D. K. Bhattacharya. *J. Phys. Chem.*, 94 :7949, 1990.
- [65] O. Matsuoka, E. Clementi, and M. Yoshimine. *J. Chem. Phys.*, 64 :1351, 1976.
- [66] E. Clementi and P. Habitz. *J. Phys. Chem.*, 87 :2815, 1983.
- [67] V. Carravetta and E. Clementi. *J. Chem. Phys.*, 81 :2646, 1984.
- [68] T. M. Truskett, P. G. Debenedetti, and S. Sastry. *J. Chem. Phys.*, 111 :2647, 1999.
- [69] T. M. Truskett, P. G. Debenedetti, and S. Torquato. *J. Chem. Phys.*, 114 :2401, 2001.
- [70] J. K. Percus and G. Stell. *The Equilibrium Theory of Classical Fluids*. Benjamin New York, 1964.
- [71] T. K. Vanderlick, L. E. Scriven, and H. T. Davis. *J. Chem. Phys.*, 90 :2422, 1989.
- [72] H. S. Ashbaugh, T. M. Truskett, and P. G. Debenedetti. *J. Chem. Phys.*, 116 :2907, 2002.
- [73] P. C. Hemmer and G. Stell. *Phys. Rev. Letters*, 24 :1284, 1970.

- [74] A. Scala, M. R. Sadr-Lahijany, N. Giovambattista, S. V. Buldyrev, and H. E. Stanley. *Phys. Rev. E*, 63 :41202, 2001.
- [75] N. Guisoni and V. Bohomoletz Henriques. *Braz. J. Phys.*, 30 :736, 2000.
- [76] M. Girardi, W. Figueirado, N. Guisoni, and V. B. Henriques. *Braz. J. Phys.*, 34 :32, 2004.
- [77] P. A. Egelstaff. *An introduction to the liquid state*. 1999.
- [78] N. Guisoni and V. Bohomoletz Henriques. *J. Chem. Phys.*, 115 :5238, 2001.
- [79] J. D. Bernal. *Nature (London)*, 183 :141, 1959.
- [80] J. D. Bernal. *Nature (London)*, 185 :68, 1960.
- [81] M. Girardi and W. Figueiredo. *J. Chem. Phys.*, 120 :5285, 2004.
- [82] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, and E. Teller. *J. Chem. Phys.*, 21 :1087, 1953.
- [83] J. Y. Lee. *Phys. Rev. Lett.*, 71 :2353, 1993.
- [84] F. Wang. and D. P. Landau. *Phys. Rev. Lett.*, 86 :2050, 2001.
- [85] A. Ben-Naim. *J. Phys. Chem.*, 69 :3240, 1965.
- [86] A. Ben-Naim. *J. Phys. Chem.*, 69 :3245, 1965.
- [87] A. Ben-Naim and M. Egel-Thai. *J. Phys. Chem.*, 69 :3250, 1965.
- [88] F. H. Stillinger and A. Ben-Naim. *J. Chem. Phys.*, 47 :4431, 1967.
- [89] A. Ben-Naim. *J. Phys. Chem.*, 72 :2998, 1968.
- [90] F. H. Stillinger and A. Ben-Naim. *J. Phys. Chem.*, 73 :900, 1969.
- [91] N. Bjerrun. *Kgl. Danske Videnskab. Selskabs (Math.-Phys.-Medd.)*, 27 :1, 1951.
- [92] A. Ben-Naim. *J. Chem. Phys.*, 52 :5531, 1970.
- [93] J. K. Percus and G. J. Yevick. *Phys. Rev.*, 110 :1, 1958.
- [94] A. Ben-Naim. *Mol. Phys.*, 24 :705, 1972.
- [95] A. Ben-Naim. *Mol. Phys.*, 24 :723, 1972.
- [96] A. Ben-Naim. *J. Chem. Phys.*, 59 :6535, 1973.
- [97] A. Ben-Naim. *Water and Aqueous Solutions Introduction to a Molecular Theory*. Plenum Press New York, 1974.
- [98] G. Andaloro and R. M. Sperandeo-Mineo. *Eur. J. Phys.*, 11 :275, 1990.
- [99] N. T. Southall, K. A. Dill, and A. D. J. Haymet. *J. Phys. Chem. B*, 106 :521, 2002.
- [100] K. A. Dill, T. M. Truskett, V. Vlachy, and B. Hribar-Lee. *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 34 :173, 2005.
- [101] A. D. J. Haymet, K. A. T. Silverstein, and K. A. Dill. Hydrophobicity in a simple model of water. In *Printed version of talk for the annual meeting of the American intitute of chemical engineers*, Los Angeles, CA USA, 16-21 November 1997.

- [102] K. A. T. Silverstein, K. A. Dill, and A. D. J. Haymet. *Fluid Phase Equilibria*, 150-151 :83, 1998.
- [103] L. Landau and E. Lifchitz. *Physique Statistique*. Mir Moscou, 1967.
- [104] D. Eisenberg and W. Kauzmann. *The Structure and Properties of Water*. Oxford University Press London, 1969.
- [105] D.M. Heyes. *The Liquid State : Applications of Molecular Simulations*. J. Wiley & Sons Chichester, 1997.
- [106] J. W. Arthur and A. D. J. Haymet. *J. Chem. Phys.*, 110 :5873, 1999.
- [107] K. A. T. Silverstein, A. D. J. Haymet, and K. A. Dill. *J. Chem. Phys.*, 111 :8000, 1999.
- [108] K. A. T. Silverstein, A. D. J. Haymet, and K. A. Dill. *J. Am. Chem. Soc.*, 122 :8037, 2000.
- [109] N. T. Southall and K. A. Dill. *J. Phys. Chem. B*, 104 :1326, 2000.
- [110] N. T. Southall and K. A. Dill. *J. Phys. Chem. B*, 105 :2082, 2001.
- [111] K. A. T. Silverstein, K. A. Dill, and A. D. J. Haymet. *J. Chem. Phys.*, 114 :6303, 2001.
- [112] N. T. Southall and K. A. Dill. *Biophysical Chemistry*, 101-102 :295, 2002.
- [113] H. Xu and K. A. Dill. *J. Phys. Chem. B*, 109 :23611, 2005.
- [114] B. Hribar, N. T. Southall, V. Vlachy, and K. A. Dill. *J. Am. Chem. Soc.*, 124 :12302, 2002.
- [115] V. Vlachy, B. Hribar-Lee, Yu. V. Kalyuzhnyi, and K. A. Dill. *Current Opinon in Colloid and Interface Sciences*, 9 :128, 2004.
- [116] T. M. Truskett and K. A. Dill. *J. Phys. Chem. B*, 106 :11829, 2002.
- [117] T. M. Truskett and K. A. Dill. *J. Chem. Phys.*, 117 :5101, 2002.
- [118] T. M. Truskett and K. A. Dill. *Biophysical Chemistry*, 105 :449, 2003.
- [119] T. Urbič, V. Vlachy, Yu. V. Kalyuzhnyi, N. T. Southall, and K. A. Dill. *J. Chem. Phys.*, 112 :2843, 2000.
- [120] T. Urbicč, V. Vlachy, Yu. V. Kalyuzhnyi, N. T. Southhall, and K. A. Dill. *J. Chem. Phys.*, 116 :723, 2002.
- [121] M. S. Wertheim. *J. Stat. Phys.*, 42 :459, 1986.
- [122] M. S. Wertheim. *J. Chem. Phys.*, 87 :7323, 1987.
- [123] J. P. Hansen and I. R. McDonald. *Theory of simple liquids*. Academic London, 1986.
- [124] J. chang and S. I. Sandler. *J. Chem. Phys.*, 102 :437, 1995.
- [125] E. V. Vakarin, Yu. Ja. Duda, and M. F. Holovko. *Mol. Phys.*, 90 :611, 1997.
- [126] T. Urbič, V. Vlachy, Yu. V. Kalyuzhnyi, and K. A. Dill. *J. Chem. Phys.*, 118 :5516, 2003.
- [127] T. Urbič, V. Vlachy, O. Pizio, and K. A. Dill. *Journal of Molecular Liquids*, 112 :71, 2004.

- [128] P. Bruscolini and L. Casetti. *Phys. Rev. E*, 64 :51805, 2001.
- [129] M. Peyrard. *Journal of Biological Physics*, 27 :217, 2001.
- [130] C. Buzano, E. de Stefanis, A. Pelizzola, and M. Pretti. *Phys. Rev. E*, 69 :061502, 2004.
- [131] C. Buzano, E. de Stefanis, and M. Pretti. *Phys. Rev. E*, 71 :051502, 2005.
- [132] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, and J. Tirado-Rives. *J. Am. Chem. Soc.*, 118 :11225, 1996.
- [133] A. D. MacKerell, D. Bashford, M. Bellott, Jr R. L. Dunbrack, J. D. Evanseck, M. J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, D. Joseph-McCarthy, L. Kuchnir, K. Kuczera, F. T. K. Lau, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D. T. Nguyen, B. Prodhon, W. E. Reiher, B. Roux, M. Schlenkrich, J. C. Smith, R. Stote, J. Straub, M. Watanabe, J. Wio ?rkiewicz-Kuczera, D. Yin, and M. Karplus. *J. Phys. Chem. B*, 102 :3586, 1998.
- [134] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. L. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz Jr., D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, and P. A. Kollman. *J. Am. Chem. Soc.*, 117 :5179, 1995.
- [135] L. D. Schuler and W. F. van Gasteren. *Mol. Sim.*, 25 :301, 2000.
- [136] A. Kolinski and J. Skolnick. *Polymer*, 45 :511, 2004.
- [137] L. A. Curtis, D. J. Frurip, and M. Blander. *J. Chem. Phys.*, 71 :2703, 1979.
- [138] C. H. Langley and N. L. Allinger. *J. Phys. Chem. A*, 107 :5208, 2003.
- [139] R. Wolfenden, L. Andersson, P. M. Cullis, and C. C. B. Southgate. *Biochemistry*, 20 :849, 1981.
- [140] G. D. Rose, A. R. Geselowitz, C. J. Lesser, R. H. Lee, and M. H. Zehfus. *Science*, 229 :834, 1985.
- [141] B. Lee and F. M. Richards. *J. Mol. Biol.*, 55 :379, 1971.
- [142] C. Chothia. *Nature*, 248 :338, 1974.
- [143] T. Ooi, M. Oobatake, G. Némethy, and H. A. Scheraga. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 84 :3086, 1987.
- [144] R. Staritzbichler, W. Gu, and V. Helms. *J. Phys. Chem. B*, 109 :19000, 2005.
- [145] P. J. Flory. *Statistical Mechanics of Chain Molecules*. Interscience Publishers and John Wiley & Sons, 1969.
- [146] D. A. Kofke. *J. Chem. Phys.*, 117 :6911, 2002.
- [147] R. H. Swendsen and J.-S. Wang. *Phys. Rev. Lett.*, 57 :2607, 1986.
- [148] V. I. Manousiouthakis and M. W. Deem. *J. Chem. Phys.*, 110 :2753, 1999.

Résumé

L'effet hydrophobe est reconnu comme l'un des principaux phénomènes qui guident une protéine lors de son repliement vers sa conformation native en milieu aqueux. Nous nous intéressons aux origines thermodynamiques de l'effet hydrophobe au travers d'une étude théorique comparative des transferts en solution d'acides aminés hydrophobes et d'acides aminés hydrophiles en fonction de la température.

Les acides aminés et le solvant sont représentés par un modèle gros grain en deux dimensions. Les valeurs moyennes des grandeurs thermodynamiques associées au transfert en solution des acides aminés et de composés homologues de leur chaîne latérale sont calculées au cours de simulations de type Monte Carlo dans l'ensemble isotherme isobare.

On observe un bon accord qualitatif entre les valeurs expérimentales des enthalpies libres d'hydratation des chaînes latérales et les valeurs calculées avec le modèle par intégration thermodynamique. L'étude des différentes contributions thermodynamiques permet de mettre à jour l'importance relative et l'évolution avec la température des effets enthalpiques et entropiques sur les enthalpies libres de transfert.

La distribution des molécules d'eau dans l'environnement d'un acide aminé hydrophobe, l'isoleucine, et d'un acide aminé hydrophile, la glutamine, est étudiée en calculant des cartes en deux dimensions en fonction de leur nombre de liaisons hydrogène. Ces cartes permettent en grande partie d'expliquer les différences observées dans la thermodynamique du transfert en solution de l'isoleucine et de la glutamine par les spécificités de leur influence sur la structure du solvant dans leur environnement.

Abstract

The hydrophobic effect is one of the major forces that govern protein folding. We study the hydrophobic effect thermodynamical origins towards the transfer into solution of apolar amino acids and of polar amino acids. Their solvation mechanisms are compared with respect to the temperature.

The amino acids and the solvent are represented by a coarse grain model in two dimensions. Monte Carlo simulations in the isothermal isobaric ensemble are performed to compute the thermodynamics of transfer of the amino acids and of homologue compounds of their side chains.

There is a good qualitative agreement between the experimental data of the solvation free energy of the side chains and their computed values with the model using thermodynamic integration. The study of thermodynamics of transfer gives insight into the importance of the enthalpic and the entropic contributions to the solvation free energy.

Two dimensional distribution maps of water molecules are computed around a polar amino acid, the glutamine, and around an apolar amino acid, the isoleucine, with respect to their hydrogen bonds numbers. These maps show the solvent structure in the vicinity of the solutes. The major transfer thermodynamics differences can be explained by the different impacts of the solutes on the solvent structure.

Mots clés : hydratation, soluté hydrophile, soluté hydrophobe, modélisation