

Chercheur Associé au Laboratoire de Physique Moléculaire (LPM) de Besançon (décembre 2002 - juin 2005).

Durant mon séjour au LPM, j'ai contribué à développer le groupe de Biophysique qui avait été initié par le Prof. Christophe Ramseyer (physicien).

L'essentiel de mon travail a consisté en des études théoriques et computationnelles de systèmes lipidiques, de la protéine membranaire KcsA et de réactions impliquées dans le cancer, par des méthodes quantiques.

- Calculs quantiques sur des systèmes lipidiques et protéines membranaires

Des travaux antérieurs, initiés à l'Université de Groningue (Pays-Bas) lors de mon premier stage postdoctoral, m'ont permis de reprendre des calculs *ab initio* de la distribution de charges partielles sur un lipide, la dioctadécylamine (DODA), grâce au logiciel de chimie quantique Gaussian-98. Les calculs ont été réalisés pour partie à l'IDRIS et au CINES. ***Un article résultant de ce travail a été publié dans le journal "Chemical Physics Letters".*** Trois conformations optimisées de la DODA ont été analysées (complètement étirée, faiblement et fortement repliée), en phase gaz et par différents modèles d'hydratation : les modèles SCRF d'Onsager et de Tomasi (continuum diélectrique) et le modèle des dipôles de Langevin, plus réaliste car le solvant est approximé par un ensemble de dipôles polarisables fixés sur un réseau cubique. Nous nous sommes focalisés sur les charges électroniques partielles dérivées du potentiel électrostatique obtenues selon le schéma de Merz-Kollman-Singh en correspondance avec certaines propriétés moléculaires spécifiques. Sur la forme linéaire de la DODA, nous avons pu déduire que la distribution de charges le long de la chaîne est une propriété intrinsèque de celle-ci, indépendante du niveau de calcul choisi ou du solvant (dans les limites permises de ces modèles). De plus, les charges se répartissent le long de la chaîne aliphatique en oscillant périodiquement sur environ 3 carbones. La comparaison des trois conformations entre elles révèle une augmentation importante des fluctuations de charges partielles de la forme étirée à la forme la plus repliée, avec des valeurs sur certains carbones se rapprochant notablement de celle de l'azote ! Nous avons donc démontré sur un système assez large, l'étroite relation entre la géométrie d'une molécule et le profil des charges partielles atomiques. Pour les protéines par exemple, ce travail souligne l'importance cruciale de développer des champs de forces adéquats pour la description de leur dynamique. Une extension de ce travail par l'étude d'une série d'amines analogues et l'élaboration d'un modèle physique permettant de décrire les profils de charges est en cours.

Ces travaux ont représenté une étape indispensable à la modélisation du KcsA, un canal protéique membranaire à potassium dont l'élucidation de la structure 3D a récemment été récompensée par un prix Nobel. J'ai réalisé des calculs *ab initio* de la distribution des charges partielles sur deux conformations spécifiques du filtre de sélectivité du KcsA. ***Ceci a résulté en la publication d'un article dans Chemical Physics Letters, qui a été reconnu comme étant une importante contribution à ce domaine.*** D'autres travaux, plus axés sur des calculs de potentiels électrostatiques, ont débouché sur des résultats obtenus sur la base des simulations de dynamique moléculaire du Dr Mylène Compoin, concernant le rôle structurant de l'eau dans cette protéine (*Phys. Chem. Chem. Phys.*) et le comportement de la séquence KWKWK...K (*Internet Electr. J. Mol. Des.*). Nous avons également mis en évidence le rôle des charges partielles pour la sélectivité et la conduction des ions potassium et sodium dans ce type de canal (*J. Chem. Phys.*).

- Etude de réactions importantes dans la prévention et les mécanismes du cancer

En collaboration avec le Prof. Janez Mavri, de l'Université de Ljubljana en Slovénie, j'ai évalué la réactivité chimique de carcinogènes ultimes grâce à deux types d'approches computationnelles : les Relations Linéaires d'Energie Libre (RLEL) ou la détermination directe de l'énergie d'activation. La méthode des RLEL a été utilisée pour comparer les niveaux de réactivité de l'oestradiol ou l'oestrone 3,4-quinone vis-à-vis de la guanine (*J. Chem. Inf. Comput. Sci.*), et des quatre stéréoisomères du benzo[*a*]pyrene diol epoxide (BPDE) vis-à-vis de la guanine et l'adénine (*J. Mol. Struct., Theochem*). Nous avons montré qu'il n'existe pas de réactivité préférentielle du dérivé quinonique de l'oestradiol par rapport à celui de l'oestrone vis-à-vis de la guanine, un résultat important à considérer pour les propriétés carcinogènes des oestrogènes, un sujet d'extrême actualité. Dans le cas des isomères du BPDE, 32 réactions différentes possibles ont été examinées, en considérant l'attaque nucléophile du groupe aminé cyclique ou exocyclique, et la formation d'adduits *cis* or *trans*. Le but était de comprendre pourquoi seule une des quatre formes stéréoisomériques montre usuellement un très fort pouvoir cancérigène, en reliant cette propriété à une différence de réactivité. Ce travail a été conduit avec une étudiante en Master I de Chimie que j'ai encadrée. La hauteur de la barrière d'énergie d'activation a été calculée pour la réaction entre le BPDE et un polyphénol, l'acide ellagique, un agent protecteur puissant contre les cancers causés par les hydrocarbures polycycliques aromatiques. Nous avons retrouvé une valeur de la barrière d'énergie

d'activation proche de la valeur expérimentale (*J. Chem. Inf. Model.*). Dans les deux approches, des calculs semi-empiriques MO (PM3) et de DFT (théorie de la fonctionnelle de densité) ont été effectués, et l'effet d'un environnement polaire a été pris en compte en utilisant soit le modèle PCM (Polarizable Continuum Model) ou la méthode des dipôles de Langevin.

- Parallèlement :

- Dans le cadre d'un projet sur la protéine ANT (Adenine Nucleotide Translocase), j'ai développé une collaboration avec le Dr Daniel Fau (Laboratoire d'Histology, faculté de Pharmacie/Médecine, Besançon) et le Dr Catherine Brenner (Laboratoire de Génétique et de Biologie Cellulaire, Versailles), pour l'élaboration d'expériences sur des ANT-liposomes hautement purifiés (mesures spectroscopiques).

- J'ai développé une collaboration avec le groupe pharmaceutique "Novartis Institutes for BioMedical Research" (Bâle, Suisse, groupe 'Profiling'), dans le but d'étudier la diffusion passive paracellulaire et modéliser le transport à travers des nanopores biologiques. Au cours de ce travail j'ai encadré une étudiante en Master II de Chimie-Physique (2005).