

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

---

### INTRODUCTION

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab-initio* ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

Le comportement des molécules peut être simulé de façon statique ou dynamique. Cette simulation inclut notamment le comportement et la flexibilité des molécules en solution, les mécanismes réactionnels et interactions mises en jeu dans la catalyse enzymatique, la reconnaissance ou la complexation, la prédiction de propriétés et de fonctionnalités à partir d'analogies de structure.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [1]:

- Les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

Sous le vocable de modélisation moléculaire, on trouve différentes techniques de visualisation, de manipulation, d'analyse et de calcul des structures moléculaires. Schématiquement, on distingue les techniques de **graphisme moléculaire** permettant de représenter sur un écran la structure 2D ou 3D d'une molécule, de la

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

---

manipuler (rotation, translation, changement de conformation, superposition, etc.) de façon interactive (tout au moins sur les stations graphiques suffisamment puissantes) et de l'analyser (calculs de paramètres géométriques tels que distances, angles, surfaces accessibles, etc.).

Ces structures peuvent être obtenues par construction à partir d'éléments (atomes, groupements, résidus nucléotidiques ou peptidiques) choisis dans une bibliothèque de programme. Dans d'autres cas, elles sont extraites d'une banque de données dans laquelle sont stockées les structures établies par radiocristallographie (Cambridge Structural Data, Protein Data Bank). Dans d'autres cas, enfin elles sont construites à partir de données expérimentales c'est-à-dire de résultats de radiocristallographie ou de RMN.

Pour passer du modèle initial au modèle final, il faut franchir plusieurs étapes d'optimisation faisant appel à différentes techniques de calcul de **mécanique moléculaire** et/ou de **dynamique moléculaire**.

Ces techniques constituent donc un second volet de la modélisation moléculaire. Elles reposent sur l'emploi de différents logiciels permettant de faire des calculs d'énergie, des optimisations, des simulations de mouvements moléculaires, à l'aide d'ordinateurs (les calculs de dynamique sont souvent effectués sur un CRAY). Les logiciels de modélisation proprement dits tels que SYBYL, MACROMODEL, etc. sont donc interfacés avec des programmes de calculs tels que MM2, AMBER, CHARMM, etc. Ces calculs peuvent être effectués sur un ordinateur local telle une station Silicon Graphics adjointe à un centre de calcul universitaire [2].

La stabilité de la structure tridimensionnelle d'une molécule est déterminée par les interactions intramoléculaires et les interactions avec le milieu extérieur. La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer les minima de l'énergie globale d'interaction. Cette énergie peut être calculée par des méthodes quantiques généralement longues et onéreuses. Pour faciliter les calculs, on considère généralement que le terme variable de cette énergie dépend de la construction de la molécule et de l'arrangement de ses atomes : c'est le principe des méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire).

Dans la plus part de ces méthodes, il n'est pas tenu compte des interactions avec le solvant, mais uniquement des interactions entre les atomes constitutifs de la molécule. La recherche d'une conformation consiste alors à faire une minimisation de

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

---

l'énergie intramoléculaire. Cette énergie potentielle est fractionnée en un certain nombre de termes additifs indépendants.

### I. METHODES QUANTIQUES :

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde-corpuscule, explicitée dans les travaux de De Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire. Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [3].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [4]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [5]:

$$H\Psi = E\Psi$$

Où:

$\Psi$  : Fonction d'onde de la molécule.

$H$  : Hamiltonien totale d'une molécule comportant  $N$  noyaux et  $n$  électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons-noyaux).

$E$  : Energie totale d'une molécule.

La résolution **exacte** de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly-électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER.

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

### I-1- Méthodes *ab-initio* (Hartree- Fock- Roothann):

Les méthodes *ab initio* sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation CLOA.

Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie. L'hamiltonien d'un système à n électrons et N noyaux est donné par :

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} = \mathbf{T}_E + \mathbf{T}_N + \mathbf{V}_{EN} + \mathbf{V}_{EE} + \mathbf{V}_{NN}$$

Avec:  $\mathbf{T}_E$  : l'énergie cinétique des n électrons.

$\mathbf{T}_N$  : l'énergie cinétique des N noyaux.

$\mathbf{V}_{EN}$  : l'énergie d'attraction électrons- noyaux.

$\mathbf{V}_{EE}$  : l'énergie de répulsion électron- électron.

$\mathbf{V}_{NN}$  : l'énergie de répulsion noyau- noyau.

D'après l'approximation de Born Oppenheimer qui suppose que les noyaux sont fixes, l'énergie cinétique des noyaux s'annule et l'énergie de répulsion entre noyaux se ramène à une constante.

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} = \mathbf{T}_E + \mathbf{V}_{EN} + \mathbf{V}_{EE} + \mathbf{V}_{NN}$$

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} = \mathbf{H}_{\text{électronique}} + \mathbf{H}_{\text{nucléaire}}$$

Avec :  $\mathbf{H}_{\text{électronique}} = \mathbf{T}_E + \mathbf{T}_{EN} + \mathbf{V}_{EE}$

$$\mathbf{H}_{\text{nucléaire}} = \mathbf{V}_{NN}$$

Et d'après le théorème des électrons indépendants l'énergie totale sera égale à:

$$\mathbf{E}_{\text{tot}} = \mathbf{E}_{\text{électronique}} + \mathbf{E}_{\text{nucléaire}}$$

Donc le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est de la forme :

$$\mathbf{H}_{\text{élec}} \Psi_{\text{élec}} = \mathbf{E}_{\text{élec}} \Psi_{\text{élec}}$$

### I - 2- Méthodes semi-empiriques :

Dans les méthodes *ab-initio* la quasi totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothann.

Une méthode semi empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

---

valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des composés référence). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés voisines de celles utilisées pour la paramétrisation.

Les méthodes semi empiriques ne considèrent que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

**Méthode CNDO/2** (Complete Neglecting of Differential Overlap / version 2) : Cette méthode a été proposée par *Pople Santry* et *Segal* en 1965-1966. Elle est basée sur l'approximation valentielle et ZDO (Zero- differential overlap).

**Méthode INDO** (Intermediate Neglecting of differential Overlap): 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

**Méthode NDDO** (Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par *Pople* en 1965. Toutes les intégrales biélectroniques bicentrées sont retenues.

**Méthode MINDO/3** (Modified INDO, version 3) :1975. Elle est paramétrée pour reproduire les données expérimentales et elle utilise un algorithme Davidon- Fletcher qui est plus sophistiqué.

**Méthode MNDO** (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par *Dewar* en 1977.

**Méthode AM1** (Austin Model 1): proposée par *Dewar* en 1985. Elle corrige le terme de répulsion cœur- cœur.

**Méthode PM3** (Parametric Method 3) : proposée par *Stewart* en 1989. Elle utilise une procédure de paramétrisation automatique au cours des calculs.

### II- LA MECANIQUE MOLECULAIRE :

L'expression « Mécanique Moléculaire » désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, à priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparue en 1930 [6], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. La MM est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux. La mécanique moléculaire est une méthode non quantique, mais elle a un intérêt pour les grands systèmes ; comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques. Dans ces méthodes, on associe une fonction

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

énergie potentielle à chaque degré de liberté de la molécule : élongation des liaisons, variation des angles de valence, des dièdres (rotation autour d'une liaison). Ces fonctions sont empiriques. L'optimisation de tous les paramètres par minimisation de l'énergie fournit la géométrie d'équilibre des divers conformères et leurs énergies relatives. Pour les molécules possédant un grand nombre de conformères, il existe des procédures automatiques de recherche des minimums locaux d'énergie (recuit simulé) [7].

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boules ». Un calcul MM aboutit à une disposition des noyaux telle que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernant surtout la géométrie et l'énergie du système. L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le « **CHAMP DE FORCE** », qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire [8].

La mécanique moléculaire a pour but de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécules) en fonction des coordonnées des atomes :

$$E_p = f(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)$$

Où  $\vec{r}_i$  représente le vecteur de la position de l'atome  $i$ .

La mécanique moléculaire utilise les approximations suivantes :

- chaque atome constitue une particule ;
- l'atome est considéré comme une sphère rigide ayant un rayon et une charge déterminée ;
- les énergies sont calculées par des formules dérivées de la mécanique classique [1].

### 2-1. Champ de force :

Compte tenu de la taille des systèmes étudiés en biologie, l'utilisation de la mécanique quantique n'est pas possible. Les macromolécules sont représentées comme un ensemble d'atomes ponctuels dont les interactions sont décrites par un potentiel semi-empirique ou champ de force.

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire.

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

Le champ de force exprime réellement à la moyenne les interactions électroniques entre les atomes [12]. Il permet d'accéder à l'hypersurface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent [13]. La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction [14-19]. Elle peut se décomposer en termes d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire.

Les interactions intramoléculaires ne dépendent que des coordonnées internes des molécules c'est-à-dire des liaisons, des angles de valence, et de torsions. En fait pour, affiner l'expression du terme potentielle est rendre plus fidèle la description du système, des termes de couplages entre différents atomes ont été introduit. Le potentielle intramoléculaire peut s'écrire de façon générale

$$V_{\text{int ra}} = \sum_{\text{liaison}} V_{\text{élongation}} + \sum_{\text{angles}} V_{\text{courbure}} + \sum_{\text{anglesdiédres}} V_{\text{torsion}} + \sum V_{\text{croisé}}$$

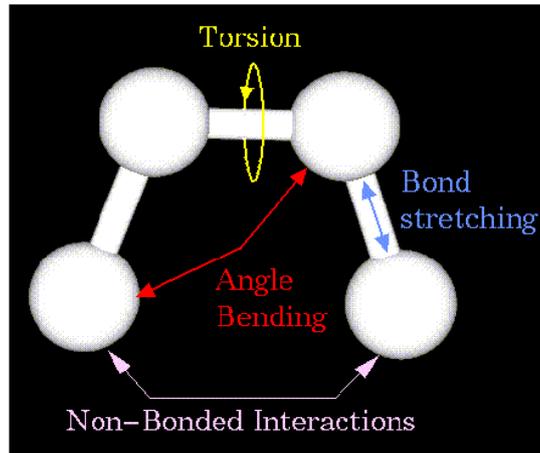
Les interactions intermoléculaires prennent en compte les interactions qui n'interagissent pas par des termes de liaison, d'angle de courbure et d'angle de torsion. Le potentiel non liant s'exprime en deux termes : un terme de Van der Walls et un terme d'énergie électrostatique. On a donc

$$V_{\text{int ermoléculaire}} = \sum_{\text{atomes nonliés}} V_{\text{van der Walls}} + \sum_{\text{atomes nonliés}} V_{\text{électrostatique}}$$

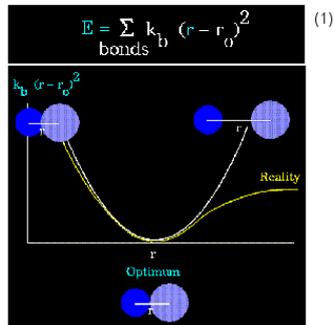
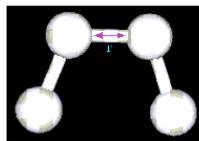
# Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

Les différentes énergies :

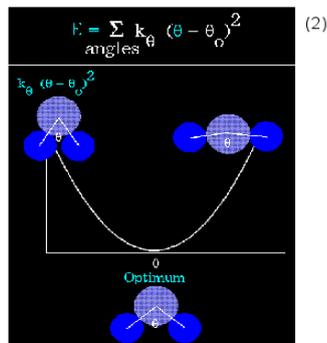
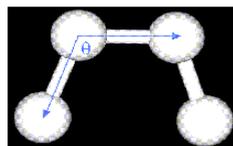
Énergie entre atomes liés :



Énergie de liaison

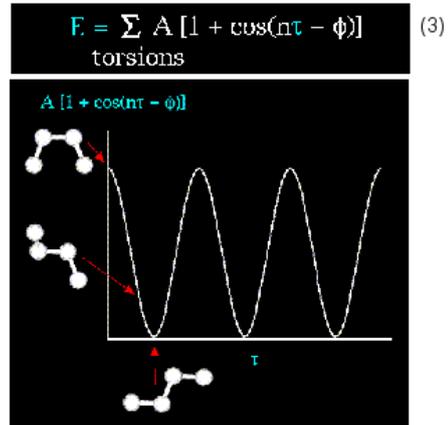
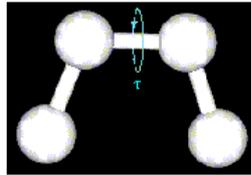
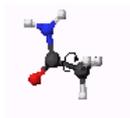
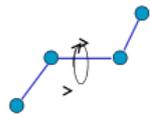


Énergie de flexion



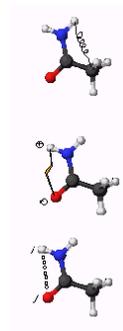
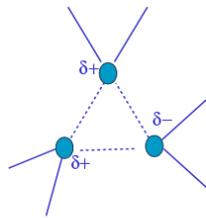
# Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

## Énergie de torsion

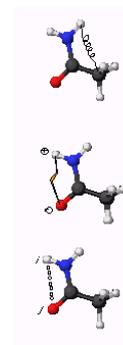
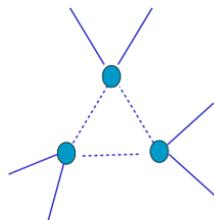


Énergie entre atomes non liés :

## Énergie d'interaction électrostatique



## Énergie de Van der Waals



## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

### Énergie des liaisons hydrogène



Donc l'énergie stérique s'exprime par l'équation suivante :

$$E = \underbrace{E_{stretching} + E_{bending} + E_{torsion}}_{\text{Énergie entre atomes liés}} + \underbrace{E_{vdW} + E_{elec} + E_{hydrogen}}_{\text{Énergie entre atomes non liés}}$$

Le terme « Stretching » représente l'élongation des liaisons.

Le terme « Bending » représente la variation des angles.

Le terme « Torsion » se rapporte à l'énergie de torsion des angles dièdres.

Le terme « VdW » rend compte des énergies d'interaction non covalente entre atome non liés.

Le terme « Elec » rend compte des énergies d'interaction électrostatiques entre atomes non liés.

Le terme « Hydrogen » rend compte des liaisons d'hydrogènes.

Il est important de noter que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes contributions permette de reproduire une série de résultats expérimentaux. Un champ doit donc toujours être considéré comme une entité indivisible et il est exclu de combiner les termes et/ou les paramètres de deux champs dans l'espoir d'obtenir un meilleur ensemble [20]. En outre, le paramétrage vise souvent à ce que le champ de forces puisse traiter de manière réaliste une catégorie particulière de composés. On peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques et de macromolécule [21], de nucléotides [22] ou encore de complexes organométalliques [21]. Il est donc dans un premier temps important de vérifier si le champ choisi est adapté au système à étudier.

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

---

### 2-2. Différents champs de force en mécanique moléculaire :

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais de manières différentes. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [23] :

- ❖ Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- ❖ Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique,...).
- ❖ Champs de force suggérés par *Allinger et col.* [24] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

#### - MM2/MM3/MM4 :

MM2 est le premier champ de force développé par Allinger et col. [25-27]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène, alcyne non conjugués, amine...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [28] et MM4 (1996) [29] lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

#### - OPLS :

Le programme OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvatation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [30].

#### - GROMOS :

GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [31] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.

#### - CHARM (Bio+) :

Développé par Karplus et col [32-35], pour le calcul de biomolécules. Son concept est semblable à celui d'AMBER. Bien qu'au début, ce champ de force est conçu pour les acides aminés et les protéines, maintenant il traite d'autres biomolécules.

#### -SPASIBA :

(Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating biomolecular conformational Adaptability), élaboré par Gérard Vergoten et col. (1995).

Il combine le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi [36] et le champ de force AMBER. Il permet de trouver les structures, les énergies de

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

conformation et les fréquences vibrationnelle au minimum énergétique d'une molécule [37]

### - Emo :

Le programme EMO (Energy Of Molecule), est développé par B. Blaive [38-41], il est basé sur le champ de force MM2. Il est articulé autour de trois menus :

Menu 1 : entrée de la molécule à l'aide d'un clavier.

Menu 2 : manipulation géométrique sur la molécule.

Menu 3 : minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire.

### -AMBER:

AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), a été écrit par Kollman [50]. Le champ est paramétré pour les protéines et les acides nucléiques (UCSF, 1994). Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules. Dans le cadre de ces travaux, nous utiliserons ce champ de force, puisque on va traiter les protéines.

L'expression du champ de force AMBER est de la forme suivante [39-40] :

$$E_{Amber} = E_{liaisons} + E_{angles} + E_{dièdres} + E_{impropre} + E_{elec} + E_{LJ}.$$

Avec :

$$E_{liaisons} = \sum_l k_l (l - l_0)^2$$

$$E_{angles} = \sum_\theta k_\theta (\theta - \theta_0)^2$$

$$E_{dièdres} = \sum_\phi \frac{V_{n,\phi}}{2} [1 + \cos(n\phi + \gamma)]$$

$$E_{impropre} = \sum_{\phi_{impropre}} \frac{V_{n,\phi_{impropre}}}{2} [1 + \cos(n\phi + \gamma)]$$

$$E_{elec} = \sum_{i < j} f_{ij}^{el} \left( \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right)$$

$$E_{LJ} = \sum_{i < j} f_{ij}^{lj} e_{ij}^* \left[ \left( \frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left( \frac{r_{ij}^*}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

Le premier terme  $E_{liaisons}$  correspond à l'énergie potentielle de déformation des liaisons covalentes. Cette énergie est représentée par un potentiel harmonique

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

(approximation justifiée par le fait qu'à température ambiante les longueurs de liaison fluctuent faiblement autour de leur position d'équilibre).

$k_l$  Représente la constante de force associée à la liaison,  $l$  est la longueur de la liaison à l'instant calculé et  $l_0$  est sa longueur de référence.

Le deuxième terme  $E_{angles}$  constitue l'énergie de déformation des angles de valence. Ce terme prend également une forme quadratique, représentant la valeur de référence de l'angle  $\theta$  et  $k_\theta$  la constante de force qui lui est associée.

Le troisième terme  $E_{dièdres}$  est l'énergie représentant la déformation des angles dièdres. L'expression de la contribution de chaque angle dièdre est un (ou plusieurs) terme(s) d'une fonction développée en série de Fourier. L'entier  $n$  est l'ordre de la série de Fourier pris en compte pour l'angle dièdre considéré, le réel  $V_n$ , est la constante de torsion associée et est la phase associée  $E_{dièdres}$  prend déjà en compte une partie des interactions entre atomes non liés puisqu'il fait intervenir quatre atomes. Ces interactions devront donc être pondérées dans l'expression des termes énergétiques entre atomes non liés.

Le terme énergétique de torsions impropres  $E_{impropres}$  donne la contribution énergétique des déformations des torsions impropres formées par trois liaisons. Une torsion impropre est par exemple l'angle formé par les plans IJK et JKL définis par la figure 1. Les torsions impropres sont appelées ainsi car les quatre atomes impliqués ne sont pas linéairement liés. Ce terme sert à maintenir la planéité de certains groupements tels que le groupement carbonyle, la valeur de l'ordre  $n$  est alors égale à 2. Il permet aussi de maintenir la chiralité d'un carbone chiral possédant un hydrogène implicite ( $n$  est alors égal à 3). La phase  $\gamma$  des torsions impropres est toujours égale à 180 degrés [41].

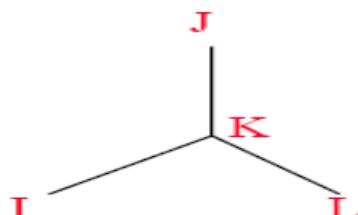


Figure 1: Liaisons définissant un angle de torsion impropre IJKL.

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

---

Le paramétrage des termes énergétiques que nous venons de présenter est basé en général sur les données expérimentales obtenues pour de petites molécules. Les valeurs de référence sont souvent déterminées par des analyses de structures cristallographiques et les constantes de force par des études de spectroscopie (infrarouge, Raman) ou à l'aide de calculs quantiques. De même, les valeurs des paramètres  $n$ ,  $\gamma$  et  $V_n$ ,  $\phi$  peuvent être obtenues à l'aide de données cristallographiques, RMN ou de résultats provenant de mesures de spectroscopie micro-onde.

Les deux derniers termes énergétiques représentent l'interaction à distance entre atomes non liés, c'est-à-dire séparés par plus de deux liaisons. La somme se fait sur tous les couples d'atomes  $i$  et  $j$  non liés. On parle par exemple d'interactions 1-4 (atomes séparés par 3 liaisons), 1-5 (atomes séparés par 4 liaisons)... Ces termes définissent respectivement la contribution d'énergie électrostatique  $E_{elec}$  et un terme  $E_{LJ}$  de type Lennard-Jones pour les interactions de type van der Waals (vdW) et de répulsion d'échange.

L'expression de l'énergie électrostatique est représentée par un potentiel coulombien où  $\epsilon$  est la constante diélectrique et  $q_i$  est la charge partielle de l'atome  $i$ . La répartition globale des charges sur une molécule est simplifiée à des charges partielles localisées sur les atomes et dont la valeur dépend de leur électronégativité. Ces charges partielles sont déterminées par des calculs sur des petites molécules en utilisant des méthodes quantiques semi-empiriques ou, plus souvent aujourd'hui, *ab initio*. Les monopoles atomiques sont ensuite optimisés pour reproduire au mieux la distribution de potentiel électrostatique autour des molécules en question.

Le terme de Lennard-Jones est représenté par la somme des énergies résultant des interactions attractives et répulsives. L'expression de cette énergie est sous la forme d'un potentiel dit 6-12. Le terme en puissance 12 correspond aux paramètres du terme répulsif à courte distance (reflet de la répulsion des nuages électroniques correspondant aux règles d'exclusion de Pauli) et le terme en puissance 6 est le terme attractif à une distance moyenne (forces de dispersion de London, Keesom et Debye résultant de l'induction et de l'attraction de dipôles instantanés).

Les paramètres  $e_{ij}^*$  et  $r_{ij}^*$  sont respectivement la profondeur du puits de potentiel et la valeur de la séparation correspondant au minimum énergétique (figure 2). Ces

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

paramètres sont calculés à partir de mesures thermodynamiques (chaleur de vaporisation).

Afin de diminuer la contribution des interactions de type **1-4** ( $j=i+3$ ) qui sont déjà prises en partie dans le terme  $E_{diédres}$ , des facteurs d'échelle égaux à  $f_{ij}^{el} = 1/1.2$  et  $f_{ij}^{lj} = 1/2$  sont appliqués respectivement aux termes d'interactions électrostatiques et Lennard-Jones. Ces facteurs sont égaux à 1 pour les autres paires d'atomes.

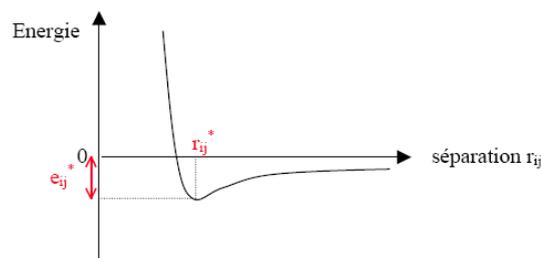
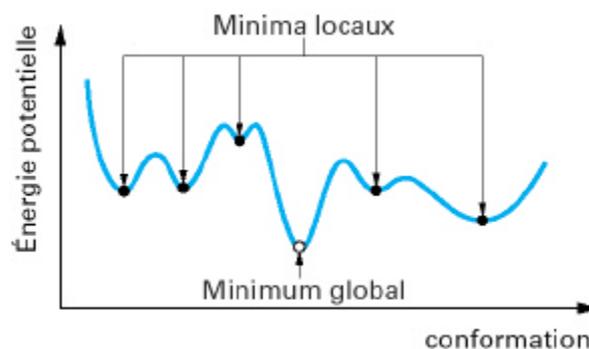


Figure 2 : Potentiel de Lennard-Jones. Définition des paramètres  $e_{ij}^*$  et  $r_{ij}^*$ .

### 2.3 Minimisation d'énergie :

La fonction d'énergie totale présente de nombreux minima et maxima. Il n'existe pas de méthode mathématique générale qui permette de trouver le minimum global (c'est-à-dire le plus bas) de cette fonction. On emploie donc des méthodes d'analyse numérique qui permettent de trouver des minima locaux.



## III- LA DYNAMIQUE MOLECULAIRE

### III-1. Introduction :

Les premiers pas de la dynamique moléculaire n'ont pu se faire que grâce à l'arrivée des premiers ordinateurs (1957) [26]. Mais les premières réelles simulations ont été faites par Rahman [27], grâce à ses travaux sur la simulation de l'argon liquide en 1964 avec un temps de simulation de  $10^{-11}$  s, puis de l'eau liquide [28] en 1971.

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules dans leurs états énergétiques minima, à 0° K c'est à dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement.

La dynamique moléculaire tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules au cours du temps pour une température supérieure à 0° K. Elle consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum, ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie.

### III-2. Principe :

Chaque atome de la molécule est considéré comme une masse ponctuelle obéissant à la loi d'action de masse dont le mouvement est déterminé par l'ensemble des forces exercées sur lui par les autres atomes en fonction du temps.

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} \quad (1)$$

$\vec{F}_i$  : Vecteur force agissant sur l'atome i.

$M_i$  : masse de l'atome i.

$\vec{a}_i$  : Vecteur accélération de l'atome i.

$\vec{r}_i$  : La position de l'atome i.

Grâce aux vitesses et aux positions de chaque atome dans le temps, il est possible d'évaluer les données macroscopiques, comme l'énergie cinétique et la température.

L'énergie cinétique se calcule selon la formule :

$$E_c = \sum_{i=1}^N \frac{|p_i|^2}{2m_i} \quad (2)$$

Où  $p_i$  est la quantité de mouvement de l'atome i.

La température s'obtient à partir de l'énergie cinétique par :

$$E_c = \frac{k_b T}{2} (3N - N_c) \quad (3)$$

$k_b$  : constante de Boltzmann

$N_c$  : nombre de contrainte

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

$3N-N_c$  : nombre totale de degré de liberté.

La force  $\vec{F}_i$  qui s'exerce sur un atome  $i$  se trouvant en position  $r_i(t)$  est déterminée par dérivation de la fonction potentielle :

$$\vec{F}_i = -\frac{d\vec{E}(r_1, \dots, r_n)}{dr_i(t)} \quad (4)$$

$E$  : fonction de l'énergie potentielle totale d'interaction.

$r_i$  : coordonnées cartésiennes de l'atome  $i$ .

Les vitesses de chaque atome sont calculées à partir de la connaissance des accélérations atomiques :

$$\vec{a}_i = \frac{d\vec{v}_i}{dt} \quad (5)$$

Et les positions des atomes sont calculées à partir des vitesses atomiques par la relation :

$$\vec{v}_i = \frac{d\vec{r}_i}{dt} \quad (6)$$

L'intégration de ces équations se fait en subdivisant la trajectoire en une série d'états séparés par des intervalles de temps très courts dont la longueur définit le pas d'intégration  $\Delta t$ , ce qui conduit à une trajectoire en fonction du temps. Connaissant la vitesse et l'accélération de l'atome  $i$  à l'instant  $t$ , on peut connaître sa position à l'instant  $t+\Delta t$  :

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{v}_i \Delta t + \frac{1}{2} \mathbf{a}_i \Delta t^2 \quad (7)$$

### III-3. Mise en œuvre d'un calcul de DM :

Avant de commencer une simulation de DM, il est important d'avoir un modèle de départ proche de la structure réelle.

- Minimisation par mécanique moléculaire : on part, en général d'une conformation optimisée par la MM.
- Dynamique moléculaire : en général, un calcul de DM se décompose en trois phases :
  - Thermalisation : il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée (généralement 300 K), cette montée en température demande 2 à 10 ps de simulation (2000 à 10000 pas d'intégration).

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

---

- Equilibration : est une phase importante au cours de laquelle, on stabilise la T du système. Il y a alors un échange important entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique. Cette étape peut durer entre 10 et 20 ps. La température est calculée après chaque étape et ramenée à la T de référence par la formule :

$$\frac{dT}{dt} = -\tau^{-1} (T_0 - T)$$

Avec :

$\tau$  : Temps de relaxation, la valeur de  $\tau$  doit être assez petite pour permettre un couplage efficace (généralement égale à 10 fs).

$T_0$  : température de référence.

T : température du système.

- Dynamique ou production : c'est la phase réellement exploitable qui dure en moyenne de 60 à 100 ps. Au cours de cette simulation, les conformations sauvegardées toutes les 0.05 ou 0.1ps.

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

---

### Référence :

- [1] J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, **2004**, pp.37-41.
- [2] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques*, Chapitre 1, introduction à la modélisation moléculaire, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, **1996**.
- [3] H. Dugas, *Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques*, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie ,quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, , **1996**.
- [4] Donald B. Boyd. K. B. Lipkowitz, Molecular Mechanics. The Method and Its Underlying Philosophy. *J. Chem. Educ*, 59, pp.269, **1982**.
- [5] E. Schrödinger, *Ann.Phys. Leipzig*, 79, pp.361, 489, 734, **1926**.
- [6] Andrews, D. H. *Phys. Rev*, 36, pp.544. **1930**.
- [7] P. Chaquin, Manuel de chimie théorique, application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire, pp.190, **2000**.
- [8] J. S. Lomas, *l'actualité chimique* , La Mécanique Moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaire, pp.7, **1986** .
- [9] J. Allinger, & N.L. Allinger, *Tetrahedron*, 2, pp.64, **1958**.
- [10] U. Dinur, A. Hagler, *Reviews in computational Chemistry*, (K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd, Eds),. VCH, Weinheim., 2 , pp.99, **1991**
- [11] N.L. Allinger, K. Chen, J.A. Katzenellenbogen, S. R. Willson, , G. M. Anstead, *J. Comp. Chem*, 17, pp.747, **1996**.
- [12] N. L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem*, 13, pp.1, **1976**.
- [13] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc*, 99, 8127, **1977**.
- [14] U. Burkert, N.L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, **1982**.
- [15] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J- H. Li, *J. Am. Chem. Soc*, 111, 8522, **1989**.
- [16] N. L. Allinger, K. Chen, J- H. Lii, *J. Comp. Chem*, 17, 642, **1996**.
- [17] S. J. Weiner, P.A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, P. Winer, *J. Am. Chem. Soc*, 106, 765., **1984**.
- [18] W. L. Jorgensen and J. T. Rives, *J. Am. Chem. Soc*, 110, 1657, **1988**.
- [19] W. F. Van Gunsteren, M. Karplus, *Macromolecules*, 1, 128., **1982**.

## Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire

---

- [20] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, **4**, 187, **1983**.
- [21] I. K. Roterman, M. H. Lambert, K. D. Gibson, H.A. Scheraga, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **7**, 421, **1989**.
- [22] F. A. Momany, R. Ronte, *J. Comp. Chem.* **13**, 888, **1992**.
- [23] J. C. Smith, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 805., **1992**.
- [24] T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem*, **7**, 131. **1963**.
- [25] Frankie Tristram, Viviane Durier, Gérard Vergoten, *Journal of Molecular Structure.*, **378**, 249-256 **1996**.
- [26] B.J. Alder, T. E. Wainwright, *J. Chem. Phys.*, **27**, 1208., **1957**.
- [27] A. Rahman, *Phys. Rev.*, **136**, A 405. **1964**.
- [28] A. Rahman, F. H. Stillinger, *J. Chem. Phys.*, **5**, 3336, **1971**.