

CHAPITRE III :
LES CALCULS THEORIQUES DE LA
MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

I- Introduction :

Aujourd'hui, l'information concernant les séquences en monomères constitutifs et les structures des macromolécules biologiques est en pleine explosion. Cette information est diffusée rapidement et facilement à travers des réseaux informatiques. Le développement de ces réseaux associé à la démocratisation de l'accès aux moyens informatiques et graphiques fait que la modélisation a déjà pénétré dans la plupart des laboratoires qui étudient les macromolécules [1].

A cause de la faible puissance des ordinateurs, la modélisation moléculaire ne permettait que l'étude des petits systèmes moléculaires; aujourd'hui, comme les ordinateurs sont plus de plus puissants, les systèmes étudiés contiennent plus d'atomes (molécule de solvant explicite pouvant atteindre des dizaines de milliers d'atomes, protéines, grandes surfaces moléculaires) et avec des équations théoriques moins simplifiées. De ce fait les temps de simulation se sont nettement allongés (de l'ordre de la nanoseconde) et un phénomène de compétition entre la taille des systèmes moléculaires et la puissance des superordinateurs [2] est apparue.

La naissance de logiciel plus convivial et la parallélisation des ordinateurs ont apportés une aide significative au développement de la modélisation moléculaire. Contrairement à ses débuts la modélisation moléculaire est aujourd'hui mieux reconnue.

D'ailleurs, en 1998, le prix Nobel de chimie a été décerné à John. A Pople et Walter Kohn pour leurs travaux dans le domaine de la chimie informatique et la modélisation moléculaire (chimie quantique). De même en 1992, Rudolf A, Marcus reçut le prix Nobel pour ses travaux théoriques sur les transferts des électrons, et en 1981, Kenichi Fukui, Roald Hoffmann reçut le même prix pour leurs travaux théoriques sur les réactions chimiques [3].

La modélisation moléculaire est un outil complémentaire à l'expérimentation. De plus, elle permet d'obtenir des grandeurs qui sont au-delà des possibilités expérimentales et ceci dans des conditions parfaitement contrôlées de pureté, de pression, de température, etc. [4]

Lorsque nous utilisons un modèle particulier pour prédire les propriétés d'un système moléculaire, nous partons d'hypothèses (ex : validité de la reproduction des valeurs

expérimentales), d'approximations (ex : champs de forces utilisés) et de limitations (ex ; temps de simulation) fournies par le modèle.

Dans les systèmes moléculaires complexes, la présence de nombreux vibreurs a pour conséquence de générer des modes normaux répartis sur une grande partie du domaine spectral et d'engendrer des recouvrements qui rendent difficile l'interprétation des spectres. Les méthodes spectroscopiques sont des méthodes analytiques fondées sur la mesure d'une radiation électromagnétique et des interactions avec les échantillons.

La modélisation moléculaire se sert pour simuler des systèmes moléculaires, des méthodes de calcul théoriques telles que la mécanique quantique (QM) (ab initio ou semi empirique), la dynamique moléculaire (DM), la mécanique moléculaire (MM) et, depuis quelques années, l'association QM/MM qui apparaît très porteuse. [5,6]

Dans cette partie, nous allons décrire les trois méthodes théorique c'est-à-dire la mécanique quantique, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire, le champ de force MM2 utiliser en MM ainsi que la spectroscopie Infrarouge.

II- La modélisation moléculaire :

II-1-Mécanique quantique :

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie du 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 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 ; ce qui limite leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximation. 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. [7]

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.[8]

Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger qui s'écrit pour les états stationnaires [9]:

$$H\psi = E\psi \quad (\text{III-1})$$

Où:

ψ : 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 (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsion entre électrons, terme de répulsion entre noyaux, et le terme d'attraction électrons-noyaux).

E : Énergie totale d'une molécule.

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

II-1-1-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'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA. [10]

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.

II-1-2-Méthodes semi empiriques:

Une méthode semi empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock, des paramètres sont ajustés sur des valeurs expérimentales. En général toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés voisines de celles utilisées pour la paramétrisation.

Les méthodes semi empiriques [11] ne considèrent que les électrons de valence; les électrons des couches internes soient inclus dans le cœur nucléaire.

2-a-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).

2-b-Méthode INDO (Intermediate Neglecting of Differential Overlap): Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triples d'un système en conservant les intégrales d'échanges.

2-c- Méthode NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposé Par Pople en 1965.toutes les intégrales bi électroniques bi centrées sont retenues.

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

2-e-Méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par Dewar en1977.

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

2-g-Méthode PM3 (Parametric Méthode 3): proposée par Stewart en 1989. Elle utilise une procédure de paramétrisation automatique aux cours des calculs.

II-2- Mécanique Moléculaire:

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 moléculaire.

La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [12], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants.

La mécanique moléculaire une méthode empirique où les atomes sont représentés par des masses ou des sphères et les liaisons par des ressorts de différentes constantes de forces.

Les valeurs de ces constantes de forces proviennent de données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des RX ou de valeurs obtenues par les méthodes ab-initio.

La mécanique moléculaire permet de modéliser de grands systèmes en limitant le calcul quantique à la région qui subit la réaction, le reste du système étant traité par la mécanique moléculaire.[13]

Le but de la mécanique moléculaire [2] est de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécules) en fonction des coordonnées des atomes:

$$E_p = f(r_1, r_2, \dots, r_n) \quad (\text{III-2})$$

Où:

r_i : représente le vecteur 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 déterminés.

Les énergies sont calculées par des formules dérivées de la mécanique classique.

II-2-1-Le champ de force :

Le champ de force est une expression que la mécanique moléculaire a empruntée à la spectroscopie, en modifiant légèrement sa signification [14].

Les champs de force sont un des ingrédients des logiciels de modélisation moléculaire les plus délicats à mettre en oeuvre [15]. En effet, ils contiennent tous les paramètres qui entrent en jeu dans la simulation (minimisation d'énergie ou dynamique). Celle-ci utilise ces paramètres pour calculer l'énergie moléculaire et les forces qui s'exercent sur chacun des atomes. Les champs de force contiennent les valeurs d'équilibre pour les longueurs de liaisons atomiques, les angles de liaison, les angles dièdres, les torsions hors du plan ("improper torsions") pour des atomes liés à un cycle aromatique.

L'optimisation d'un champ de force peut être accomplie en ajustant les paramètres du potentiel de telle sorte que les fréquences de vibrations, la conformation et les données thermodynamiques (enthalpie) calculées soient en accord avec celles observées expérimentalement (optimisation par la méthode des moindres carrés)[16]. Lors de cette optimisation, les paramètres superflus ou redondants sont éliminés ou confondus. Les champs de force sont calculés, testés et affinés à partir:

- de bases de données cristallographiques [17-, 10], et d'énergie d'empilement dans les cristaux [20],

- de calculs de chimie théorique [21] : rayons de van der Waals, paramètres de barrières de rotation [22], stabilité des nucléotides cycliques [23], calculs ab initio ou empiriques pour les charges [17] ou pour les champs de forces de valence [24],
- de la comparaison énergétique des différentes conformations d'une petite molécule [21] : énergie de transition chaise-bateau du méthylcyclohexane, n-alcanes...
- de différence d'énergie libre [15, 25],
- de thermodynamique : chaleurs de sublimation, chaleurs de formation [21], chaleurs d'hydrogénation [26]...
- de données spectroscopiques [26] : vibrations dans l'infrarouge, vibrations Raman...

Les premiers calculs ont aussi montré [21] que les forces de Van der Waals sont des quantités importantes pour des simulations moléculaires correctes.

L'énergie potentielle E_{tot} est calculée avec un modèle empirique (le champ de forces AMBER) [27-29] où le système est constitué d'un ensemble de "boules" (atomes) et de "bâtonnets" (liaisons). Les interactions entre les atomes se décomposent en une composante intramoléculaire (énergies de déformation harmoniques des liaisons, des angles et dièdres) et une composante "intermoléculaire" décrivant les interactions entre atomes "non-liés" (c'est à dire séparés par plus de deux liaisons).

$$E_{tot} = E_{stretching} + E_{bending} + E_{torsion} + E_{non-bnded} \quad (\text{III-3})$$

II-2-1-1-Énergie d'interactions entre atomes liés:

Les déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes".

a- Déformation des liaisons :

L'énergie d'élongation de deux atomes liés est :

$$E_{stre} = \sum_{liaison} K_r (r - r_0)^2 \quad (\text{III-4})$$

Où :

K_r : représente la constante de force ;

r_0 : est la valeur de liaison à l'équilibre ;

r : représente la longueur de liaison instantanée.

b- Déformation des angles de valence :

L'énergie de déformation des angles entre trois atomes est

$$\sum_{\text{angle}} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$$

Où :

θ : est l'angle instantané ;

θ_0 : la valeur à l'équilibre ;

k_{θ} : la constante de force associée.

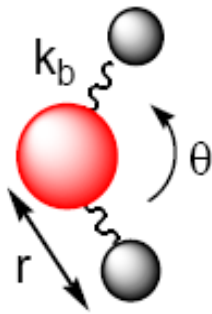


Figure (III-1) : Déformation des liaisons et des angles.

c- Déformation des angles dièdres :

Le terme énergétique de déformation des dièdres f concerne trois liaisons et donc quatre atomes A, B, C et D consécutifs. L'angle dièdre f correspond à l'angle entre les liaisons AB et CD, donc à la rotation autour de la liaison BC.

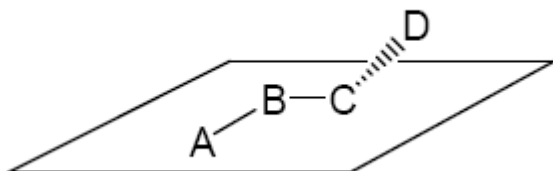


Figure (III-2) : Déformation des angles dièdres.

Ce terme contribue à la barrière d'énergie lors de la rotation d'une liaison.

Le terme de torsion est défini de la manière suivante :

$$\sum_{\text{dièdre}} \sum_n V_n (1 + \cos(n\phi - \gamma))$$

(III-5)

Où :

V_n : est la valeur de la barrière de rotation d'ordre n,

γ : est la phase ;

ϕ : est la valeur instantanée du dièdre.

Chaque terme correspondant à un angle dièdre f contient plusieurs termes en V_i : le terme en V_1 correspond à une rotation complète autour de la liaison, le terme en v_2 à un demi tour etc.

II-2-1-2- Énergie d'interaction entre atomes non liés:

Toutes ces interactions non liées concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Les interactions sont décrites par deux termes : un terme de Lennard- Jones, aussi appelé terme de Van der Waals et un terme électrostatique.

a- L'énergie d'interaction de Van der Waals :

Les interactions de Van der Waals sont représentées par un potentiel en puissance 6 et 12 dont l'expression est la suivante :

$$\sum_{i < j} \left[-2\varepsilon_{ij} \left[\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right]^6 + \varepsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^{12} \right]$$

(III-6)

Où : R_{ij}^* et R_{ij} : sont les paramètres de Lennard- Jones pour les interactions entre les atomes i et j,

ε_{ij} : représente la profondeur du puits de Van der Waals à la distance R_{ij}^* ;

R_{ij}^6 : représente la dispersion attractive de London entre deux atomes,

R_{ij}^{12} : la répulsion due à l'exclusion de Pauli.

b- L'énergie d'interaction électrostatique :

L'énergie électrostatique est donnée par :

$$\sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{R_{ij}} \quad (\text{III-7})$$

Où : q_i et q_j : sont les charges partielles des atomes i et j.

III-2-2-Différents Champs de Forces :

Le champ de force est une expression que la mécanique moléculaire a empruntée à la spectroscopie, en modifiant légèrement sa signification [14].

L'avantage principal de la mécanique moléculaire par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs.

Selon la méthode de calcul utilisée pour le calcul de l'énergie, les structures moléculaires modélisées et leurs propriétés seront ou non exactes. Le choix du champ de force est donc à faire en se basant sur les résultats déjà obtenus dans la littérature concernant leurs applications aux systèmes moléculaires.

Les champs de forces les plus répandus (avec leurs domaines d'applications) sont :

1-AMBER : (Assisted Model Building with Energy Refinement) développé par Kollman et al [10]; il est à l'origine conçu pour les protéines, acides nucléiques.

2-CHARMM: développé par Karplus et al [30-33]; pour les biomolécules, son concept est semblable à celui d' et il est paramétré pour les acides aminés et les protéines.

3-CVFF: développé par Hagler [34]; il est à l'origine conçu pour la recherche de fréquences de vibration.

4- ECEPP : développé par Scherega [35]; il est à l'origine conçu pour les protéines et les biomolécules.

5- MM2 [34-36] : st le premier champ de force développé par Allinger. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcanes, alcènes, amines,...), mais ses versions améliorées MM3 [28], MM4 [38] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

6-BIOSYM (MSI): il est à l'origine conçu pour les protéines et les molécules organiques [39].

7-SYBYL (Tripos): pour les molécules organiques [40].

II-3- Dynamique Moléculaire:

Les premiers pas de la dynamique moléculaire n'ont pu se faire que grâce à l'arrivée des premiers ordinateurs (1957) [41]. Mais les premières réelles simulations ont été faites par Rahman, grâce à ses travaux sur la simulation de l'argon liquide en 1964 avec un temps de simulation de 10^{-11} s pour un temps de CPU de 0.05h, puis de l'eau liquide [42] en 1971.

La dynamique moléculaire consiste à simuler les mouvements intramoléculaires au cours du temps, ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum, ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie.

Les champs de force utilisés sont identiques à ceux utilisés dans les méthodes de minimisation, les forces calculées à partir de l'énergie potentielle servent à résoudre les équations de Newton régissant les mouvements du système.

L'avantage majeur de la dynamique moléculaire est de conduire à des conformations qui dépendent moins de la structure initiale que celles obtenues par la mécanique moléculaire.

Une application importante de la dynamique moléculaire est l'analyse des modes normaux de vibration le long de la trajectoire. Une autre application est la recherche et l'optimisation des structures 3D d'après les données de la cristallographie et/ou de la RMN.

La mise en oeuvre de cette méthode requiert néanmoins des moyens de calcul particulièrement puissant (CRAY par exemple) et elle est coûteuse en temps et en argent. Elle se généralise cependant pour les études d'oligonucléotides, de peptides et de petites protéines.

II-4- La spectroscopie infrarouge (IR) :

La spectrométrie infrarouge est devenue une technique d'analyse de routine dans de très nombreux laboratoires industriels [43]. Ses possibilités d'applications se sont en effet largement développées depuis l'apparition sur le marché des spectrophotomètres à transformée de Fourier.

II-4-1-Principe :

La spectroscopie infrarouge est une spectroscopie d'absorption dont le principe repose sur l'absorption du rayonnement IR par la matière. L'IR se situe entre $2\mu\text{m}$ et $50\mu\text{m}$ en longueur d'onde (Figure III-2) mais on utilise dans ce domaine les nombres d'ondes, ou terme spectraux, notés ν , exprimés en cm^{-1} [48].

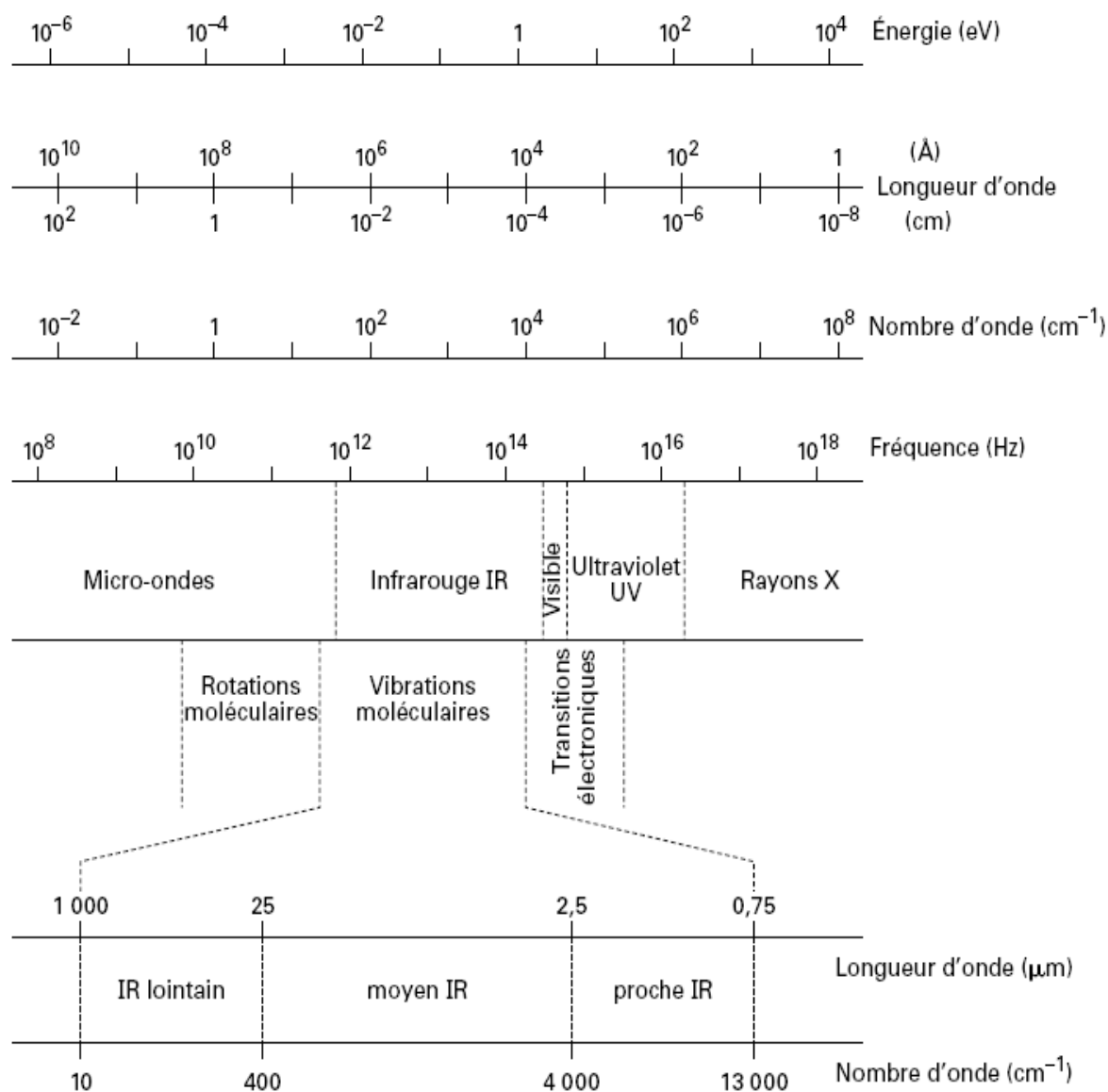


Figure (III- 3) : Les divers domaines spectraux du rayonnement électromagnétique.

La mécanique quantique nous montre que seules les transitions vibrationnelles dans lesquelles il y'a variation du moment dipolaire de la molécule, peuvent faire apparaître

un pic d'absorption en IR. De nombreuses raies sont dues aux différents modes de vibration des liaisons.

II-4-2- Application :

La spectrométrie infrarouge [2] permet ainsi d'obtenir des informations détaillées sur:

- la structure chimique des macromolécules et la composition du polymère : identification de l'unité de base, des ramifications, analyse des extrémités de chaînes, détermination de la nature et de la concentration des additifs, des défauts de structure, des impuretés;

- les interactions intra- ou intermoléculaires, la conformation des chaînes, la cristallinité du polymère, l'orientation des macromolécules.

-La spectrométrie infrarouge est également un outil efficace pour étudier les modifications de structure des polymères résultant de traitements chimiques, de dégradations ou de vieillissements de diverses origines.

II-4-3-Les vibrations des molécules polyatomiques :

Dans les molécules polyatomiques, a priori toute la molécule vibre si une liaison commence à vibrer, la vibration se propageant de proche en proche.

Les amplitudes des oscillations sont différentes et si un mode normal permet de caractériser un groupe chimique, c'est que les atomes dans ce groupement ont des déplacements d'amplitudes bien plus grandes que celles des autres atomes de la molécule. Cela revient à dire que le mouvement de vibration de la molécule est essentiellement localisé dans le groupe chimique considéré, qui constitue, en quelque sorte, un oscillateur indépendant. Certaines fréquences caractéristiques sont données sur la figure (III-4).

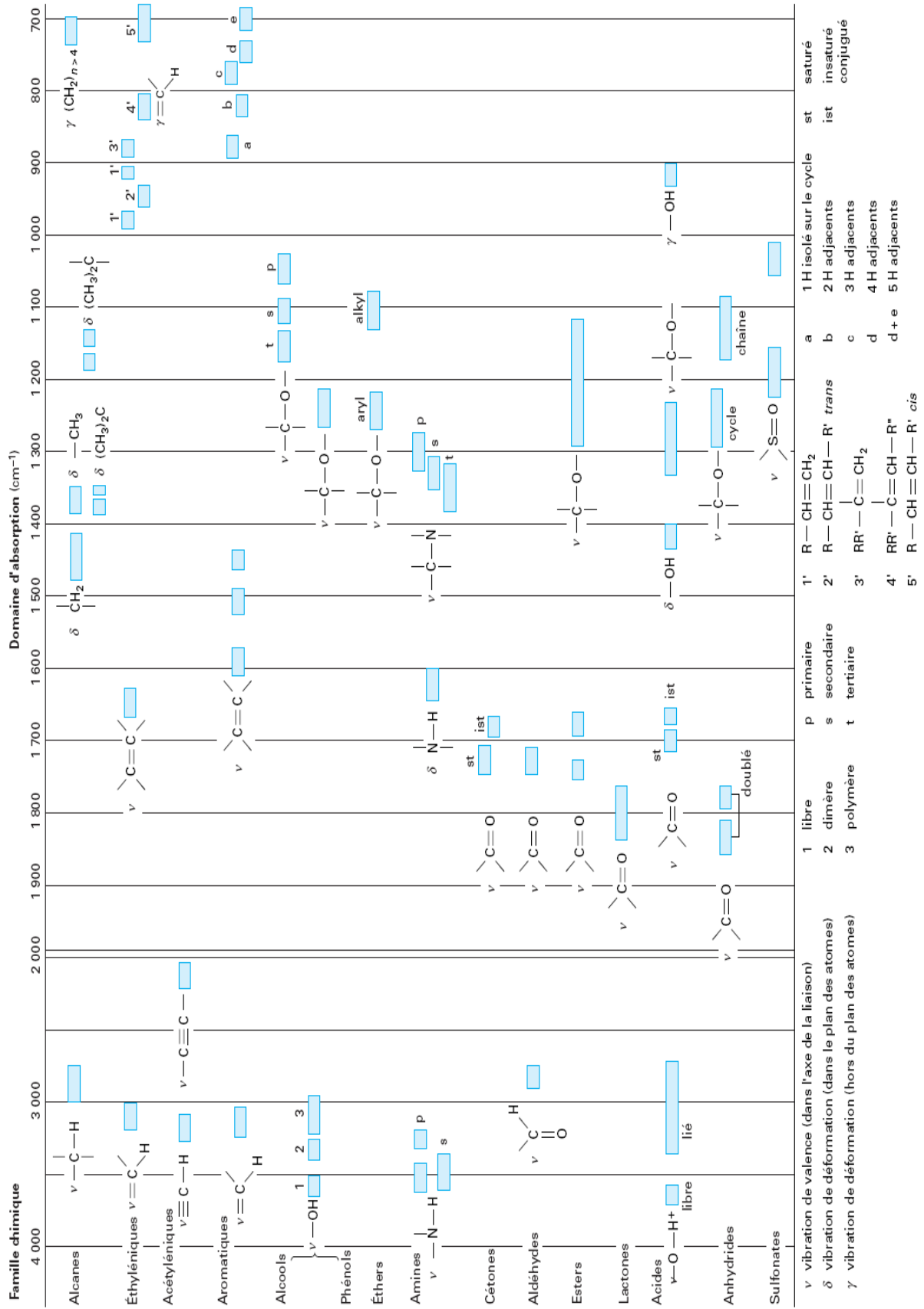


Figure (III-4) : Corrélations vibrations-fréquences de groupe en infrarouge.

III- Analyse conformationnelle:

L'analyse conformationnelle est une méthode qui permet de calculer l'énergie relative associée à la conformation d'une molécule. Son but est donc de trouver le plus des minimas possibles, et de calculer la population de Boltzmann:

$$\begin{aligned} N_i &= N_0 \exp\left(-\frac{E_i}{KT}\right) \\ N_j &= N_0 \exp\left(-\frac{E_j}{KT}\right) \end{aligned} \quad (\text{III-7})$$

Donc :

$$\frac{N_i}{N_j} = \exp\left(-\frac{\Delta E_{ij}}{KT}\right) \quad (\text{III-8})$$

Où :

E_i : Énergie de la molécule ;

K: constante de Boltzmann;

T: Température (Kelven).

Les molécules flexibles présentent un nombre astronomique de conformations différentes, mais les plus importantes sont celles ayant une énergie libre suffisamment basse pour qu'elles puissent être peuplées à des températures raisonnables. [7, 47].

Les différents champs de force donnent en général les mêmes résultats pour des petites molécules, mais présentent des divergences dans les conformations des molécules plus complexes [47].

Certaines méthodes de recherche conformationnelle sont destinées au traitement des petits cycles, des peptides acycliques et des molécules organiques [48-50], d'autres pour les petites protéines [51], des polymères [52] et les hydrates de carbone [51].

L'analyse conformationnelle permet de trouver les minimas et d'identifier les interconversions impliquant des petites barrières énergétiques, pour cela il faut générer un ensemble de structures d'essais, et passer à la minimisation ensuite. Dans un système moléculaire sans contrainte et avec un nombre d'atome d'atomes $n > 2$, le nombre de degré de liberté est égale au nombre de coordonnées internes c'est-à-dire $3n-6$. Lors de la minimisation de l'énergie, l'ensemble des structures d'essais est généré en faisant varier les degrés de libertés les plus flexibles à savoir les angles dièdres. [47]

La recherche et la localisation des structures des états d'équilibres et de transition sur l'hypersurface d'énergie potentielle d'un système moléculaire sont nécessaires à la détermination des propriétés thermodynamiques et cinétiques de même que pour l'interprétation des spectres de vibration et de rotation ; des techniques spéciales d'optimisation de géométrie ont été élaborées pour cela. [53]

L'optimisation de la géométrie d'un système moléculaire consiste à trouver la géométrie de ce système qui correspond à l'énergie la plus basse du système. C'est pourquoi ces méthodes sont dites de minimisation. Il est important de préciser que ces derniers s'appliquent au voisinage des points stationnaires, donc pour des petites variations de la géométrie Ceci est dû au fait que ces méthodes partent toutes de développement de l'énergie en série de Taylor qui n'est valable que pour un petit écart de la position d'équilibre recherchée.

Donc, l'analyse conformationnelle reste un moyen efficace de prédiction des conformations stables d'une structure moléculaire correspondant aux minimas de son énergie intramoléculaire. L'énergie calculée mesure la différence entre l'énergie de la structure moléculaire considérée et celle d'une structure hypothétique dont toutes les coordonnées prendraient leurs valeurs de référence. Sa valeur absolue dépend du champ de force considéré, c'est-à-dire des fonctions d'énergie potentielle et des paramètres utilisés. Les valeurs de cette énergie sont toutes fois très utiles lorsqu'il s'agit de comparer la stabilité relative des conformations ou des stéréo-isomères d'une même molécule. [7]

III-1-Minimisation d'énergie stérique:

La stabilité de la structure tridimensionnelle d'une molécule est déterminée par les interactions intramoléculaires et les interactions avec le milieu extérieur (solvant).

La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer les minimas de l'énergie globale d'interaction. Cette énergie peut être calculée par des méthodes quantiques ou semi-empiriques 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 plupart 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. [54]

La mécanique moléculaire a pour but de trouver le minimum de la fonction énergie $E(x)$ décrite au dessus (x : vecteur des coordonnées du système par rapport auxquelles est définie l'énergie). Pour avoir un minimum global de l'énergie, il serait nécessaire de parcourir tout l'espace des variables indépendantes, ce qui est impossible vu leur nombre. Toutes les méthodes de minimisation ne permettent de trouver que des minimums locaux et la surface d'énergie pour un tel nombre de variables sont très accidentés. Les structures trouvées par minimisation d'énergie sont donc toujours relativement proches de la structure de départ.

Cette technique consiste, à partir d'un ensemble de coordonnées initiales (conformation), à déterminer quelles sont les coordonnées qui correspondent à l'état d'énergie minimale; en principe, il suffit de prendre la dérivée première de l'énergie stérique par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule et de trouver l'endroit sur l'hypersurface énergétique où, pour chaque coordonnée r_i , $(d E/d r_i)=0$. Les procédures pour atteindre ce but sont de deux types : les unes utilisent uniquement la pente de la surface (dérivée première), les autres , utilisent à la fois cette pente et la courbure de la surface (les dérivées première et seconde). Presque toutes les méthodes de minimisation ont au moins un point en commun : on commence à un endroit donné de l'hypersurface et on descend vers le minimum le plus proche sans savoir si ce minimum est local ou absolu. On doit donc présenter à l'ordinateur plusieurs conformations de départ, sous forme de coordonnées internes, en s'inspirant de modèles moléculaires [14,55].

Les minimaux locaux sont inévitables car les longueurs de liaisons et les angles de valence sont rapidement optimisés au stade initial de la minimisation ; mais quand ces derniers ont atteint leurs valeurs d'équilibre, d'autres mouvements torsionnels sont inhibés puisque pour réduire d'avantage l'énergie totale du système il faut pouvoir déplacer plusieurs atomes. [7]

La fonction d'énergie totale présente de nombreux minimas et maximas. 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 minimaux locaux. Parmi ces méthodes, on cite :

III-2- Méthodes de minimisation de l'énergie :

III-2-1- La méthode de la plus grande pente "steepest descent" :

Le premier programme de minimisation pouvant effectuer une optimisation de géométrie est dû à Wiberg (1965) et utilise la méthode de la plus grande pente.

Après avoir calculé l'énergie correspondant à une géométrie initiale, on déplace chaque atome individuellement selon ses trois coordonnées cartésiennes et l'on recalcule l'énergie après chaque déplacement. Ceci revient à calculer la dérivée première uniquement.

Cette méthode marche bien lorsque le gradient est grand et possède une faible convergence car ce dernier devient vite faible à l'approche du minimum. [56]

III-2-2-La méthode du gradient conjugué:

La méthode du gradient conjugué, fondée sur le même principe que la méthode de la plus grande pente, l'avantage de cette méthode est la précision des résultats par rapport à la méthode précédente.

Elle est utilisée souvent à la suite de la méthode de la plus grande pente, car elle nécessite des temps de calculs importants lorsque la structure est éloignée d'un minimum énergétique. [51]

III-2-3- Méthode de Newton Raphson:

La méthode de Newton Raphson évalue les dérivées secondes de l'énergie moléculaire par rapport aux paramètres géométriques et converge donc plus rapidement. La programmation de cette procédure est nettement plus difficile que celle des méthodes des dérivées premières seules, mais le gain en temps de calcul et en précision est si important que presque tous les programmes de mécanique moléculaire l'ont adoptée.

L'inconvénient majeur de cette méthode à matrice complète, à savoir le temps nécessaire à l'inversion de la matrice et la quantité d'informations qu'il faut mettre en mémoire.

Son application est donc réservée aux petits systèmes (maximum quelques centaines d'atomes), et dans la phase finale de minimisation. [7]

III-2-4- Méthode du recuit simulé :

La méthode de recuit simulé, développée par Kirkpatrick (1983), autorise la fonction F à augmenter momentanément afin de franchir des barrières d'énergie pour retomber dans un minimum plus profond. Le franchissement de ces barrières permet d'aller au delà des

minimas locaux au voisinage de la structure initiale pour explorer de façon plus extensive l'espace conformationnel accessible, afin de découvrir des minima plus profonds et plus éloignés de la structure initiale que les minima locaux. [57]

III-2-5- Méthode de simplexe :

Elle se limite à un calcul direct de l'énergie, à observer si elle augmente ou diminue.

Elle fonctionne bien si on a 20 variables ou moins.

Elle consiste en essais successifs représentant une triangulation de l'hypersurface; c'est-à-dire qu'on examine le sens et l'amplitude des vibrations de la fonction dans différentes directions pour suivre celles qui mènent vers un minimum. Néanmoins, il devient nécessaire de disposer d'une procédure qui part d'une structure approchée et déplace les atomes vers leurs coordonnées optimales d'une façon moins aléatoire. [58]

IV- Visualisation tridimensionnelle des molécules :

Le développement important au cours de ces dernières années des moyens informatiques (mémoire plus importante, super ordinateur plus puissants, ...) et la naissance des logiciels plus conviviaux ont apporté une aide significative au développement de la modélisation moléculaire.

La visualisation des molécules par l'ordinateur est un moyen pour prédire les propriétés d'un système moléculaire, parmi ces logiciels on a utilisé Chem Bio [59], ce logiciel est composé de deux parties complémentaires: Chem Bio Draw Ultra et Chem Bio 3D Ultra.

a -Chem Bio Draw Ultra:

Il peut être utilisé pour la création des modèles et des graphes moléculaires bidimensionnels; l'interface graphique se compose d'une zone de travail ouverte, d'une barre de menus et d'une palette d'outils principale.

La palette d'outils dispose des outils de dessins généraux (outils de sélection, gomme, flèche, d'arc, symboles chimiques,...), des outils spécialisés pour la création des liaisons, d'orbitales.

Il existe aussi un outil de modèles permettant d'accéder à des structures stockées dans des modèles et des bibliothèques.

b -Chem Bio 3D Ultra:

Il peut être utilisé pour la création, la manipulation et l'analyse des structures moléculaires tridimensionnelles, qui peuvent être créées à l'aide du programme ou importées à partir de Chem Draw.

Les molécules peuvent être analysées et améliorées de différentes manières:

- Rotation de la molécule sur l'axe X, Y ou Z.
- Sélection de l'affichage du modèle (boules et bâtonnets, ruban, bâtonnets,...).
- Sélection de l'affichage des atomes (sphères solides ou surface par points).
- Affichage des mesures (longueurs de liaisons, angles des liaisons; angles dièdres).
- Calcul multiple de paramètres de mécanique moléculaire et de mécanique quantique (MM et MOPAC).

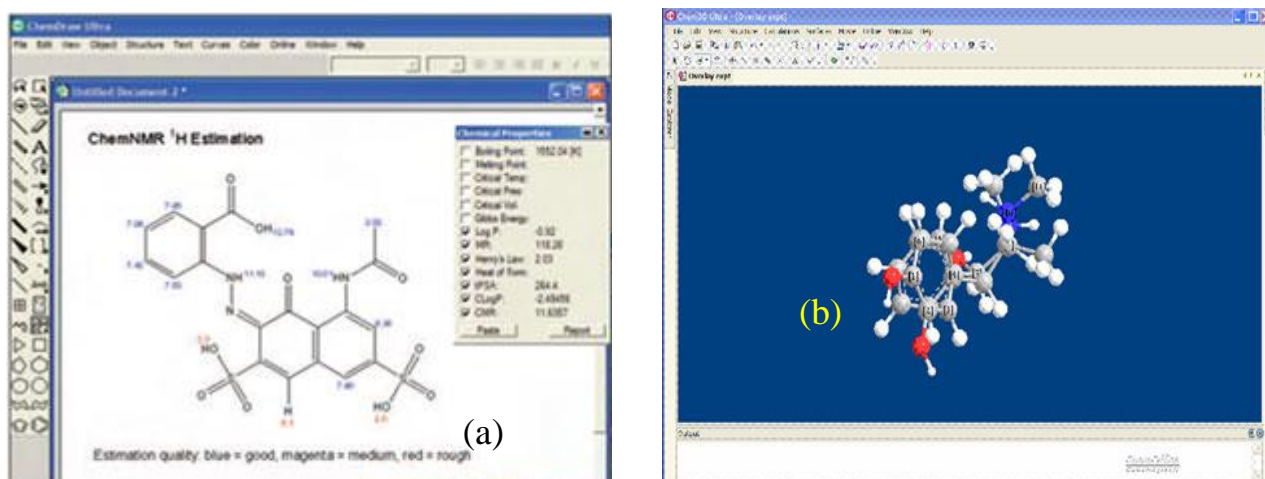


Figure (III-5): Aperçu sur les fenêtres de Chem Bio Draw Ultra (a) et (b) Chem Bio 3D Ultra.

On peut dire que les logiciels sont des outils indispensables dans les domaines de la chimie, la médecine, la biologie,... parce qu'ils sont faciles à maîtriser et à utiliser, et l'utilisation des structures et d'animation moléculaires peut faciliter la compréhension.

REFERENCES:

- [1]:R. Brasseur, *Molecular Description of Biological Membranes by Computer Aided Conformational Analysis. Volumes I & II*. Boca Raton, FL: CRC Press, p285, (1990).
- [2]:P. Bartol, M. Comba. Melter, M. Zimmer, *Journal of Computational Chemistry*, Vol.20, No.14, 1549-1558, (1999).
- [3]:B. Lipkowitz, Chapitres spécifiques apparaissant dans chaque volume de *Review in Computational Chemistry*, Boyd and Lipkowitz ;(1990-2000).
- [4]:R. Lavery. *La modélisation moléculaire : un outil pour étudier les macromolécules biologiques et leurs interactions. De la matière au vivant : les systèmes moléculaires organisés*. P a r i s : CNRS- Images de la Recherche, p. 199–204, (1994).
- [5]:M.F. Ruiz-López, J.L. Rivail, *Combined quantum mechanics and molecular mechanics approaches to chemical and biochemical reactivity*. Enc. Comp. Chem. 1, Ed. P.v.R. Schleyer, Wiley & sons, 437-448, (1998).
- [6]:R. Norel, S.L. Lin, H.J. Wolfson, R.Nussinov R., *Shape complementarity at protein-protein interfaces*. Biopolymers 34, 933-940, (1994).
- [7]:H. Dugas, *Principe de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques*, Librairie de L'Université de Montréal, Chapitre 3, (1996).
- [8]:B. Donald Boyd, K. B. Lipkowitz , *Molecular Mechanics. The Method and Its Underlying, Philosophy*, J.Chem, 59,269, (1982).
- [9]:E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig*, Chapitre 79, 361, 489,734 (1926).
- [10]:G. Boucekkine, *Méthodes de la chimie quantique*. Techn. Ing., AF6050, (2007).
- [11]:I.N. Levine, *Quantum Chemistry*, 5th Edition, Prentice Hall (2000).
- [12]:D.H .Andrews, *phys. rev*, 36, PP.544, (1930).
- [13]:J-L. Rivail. *Les calculs quantiques en chimie moléculaire, Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes*; Université Henri Poincaré, Nancy 1, Orsay (11 Janvier 2006).
- [14]: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).

- [15]:D.A. Pearlman, P. A. Kollman, *Evaluating the assumptions underlying force field development and application using free energy conformational maps for nucleosides*. J. Amer. Chem. Soc, 113, 7167-7177, (1991).
- [16]:J.L.M. Dillen, PEF: A program for the development of empirical force field. J. Comp. Chem., 13 (3), 257-267, (1992).
- [17]:F.A. Momany, R. F., McGuire, A. W., Burgess, H. A. Sheraga, (1975). *Energy parameters in polypeptides. VII. Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interactions, hydrogen bond interactions, and intrinsic torsional potentials for the naturally occurring amino acids*. J. Phys. Chem., 79 (22), 2361-2381.
- [18]:G. Némethy, M.S. Pottle, H. A. Sheraga, (1983). *Energy parameters in polypeptides. 9. Updating of geometrical parameters, nonbonded interactions, and hydrogen bond interactions for the naturally occurring amino acids*. J. Phys. Chem., 87, 1883-1887.
- [19]:S.J. Weiner, P. A. Kollman, D. A. Case, C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, P. Weiner, (1984). *A new force field for molecular mechanical simulation of Nucleic acids and Proteins*. J. Amer. Chem. Soc., 106, 765-784.
- [20]:M.J. Sippl, G. Némethy, H.A. Sheraga, (1984). *Intermolecular potentials from crystal data. 6. Determination of empirical potentials for O-H...O=C hydrogen bonds from packing configurations*. J. Phys. Chem., 88, 6231-6233.
- [21]:N. Allinger, (1977). *Conformational Analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms*. J. Amer. Chem. Soc., 99 (25), 8127-8134.
- [22]:T.K. Brunck, F. Weinhold, (1979). *Quantum-mechanical studies on the origin of barriers to internal rotation about single bonds*. J. Amer. Chem. Soc, 101 (7), 1660-1665.
- [23]:F.J. Marsh, P. Weiner, J.E. Douglas, P.A. Kollman, G. L., Kenyon, J. A. Gerlt, (1980). *Theoretical calculations on the geometric destabilization of 3', 5'- and 2', 3'-cyclic nucleotides*. J. Amer. Chem. Soc., 102 (5), 1660-1665.
- [24]:K. Palmö, L.O. Pietilä, S. Krimm, (1991). *Construction of molecular mechanics energy functions by mathematical transformation of Ab Initio forces fields and structures*. J. Comp. Chem., 12 (3), 385-390.

- [25]:P. Cieplak, P.A. Kollman, (1991). *On the use of electrostatic potential derived charges in molecular mechanics force fields. The relative solvation free energy of cis- and trans-N-Methyl-Acetamide.* J. Comp. Chem., 12 (10), 1232-1236.
- [26]:O. Ermer, S .Lifson, (1973). *Consistent force field calculations. III. Vibrations, conformations, and heats of hydrogenation of nonconjugated olefins.* J. Amer. Chem. Soc., 95, 4121-4132.
- [27]:U. Burkert, N. Allinger, *Molecular Mechanics*, ASC Monography 117, NY., (1982).
- [28]:W.F. van Gunsteren, H.J. Berendsen, *Computer Simulation of Molecular Dynamics: Methodology, Application, and Perspectives in Chemistry*, Angew. Chem., Int. Ed. Engl, v.29, p. 992-1023, (1990).
- [29]:A. R. Leach, *Molecular Modelling. Principles and Applications*, Longman, (1996).
- [30]:P.K .Weiner, P.A.J. Kollman, *Comput Chem*, 2,287,(1981).
- [31]:M. Karplus, *J. Comput. Chem*, 4,187,(1983).
- [32]:I.Roterman,M.H.Lambert,K.D.Gibson,H.A.Scheraga,J.Biomol.Struct.Dyn,(1989),7, 421.
- [33]:F. A. Momany, R. Ronte, *J.Am.Chem.Soc*,13,888,(1992).
- [34]:C. Smith, M. Karplus, *J .Am. Chem. Soc.*(1992), 114.805.
- [35]:O. Ermer, S .B. Berlin (1976), 27,161.
- [36]:F.A.Momany, L.M. Carruthers, R. F. McGuir, Scheraga, H. A. *J. Phys. Chem.* (1974),78,1595.
- [37]:N. L. Allinger, *Adv. Phy.Org. Chem*, (1976), 13, pp.1.
- [38]:N .L .Allinger; Yuh, Y.H.; Lii, J-H.J. *Am. Chem. Soc.* (1989), 111, 8522.
- [39]:N .L .Allinger, .Chen, K; Lii, J-H.J. *Comp. Chem.* (1996), 17, 642.
- [40]:J. S. Lomas. *La mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire.* L'actualité chimique, (1986).
- [41]:B.J, Alder; Wainwright, T .E .J. *Chem. Phys. Rev.* (1957), 27, 1208.
- [42]:A. Rahman, *Phys.Rev.* (1964), 136, A 405.
- [43] :J.L. Gardette, *Caractérisation des polymères par spectrométrie optique; Technique de l'ingénieur, Traité plastiques et composites; (AM 3 271).*
- [44]:C. Meyer, *Spectroscopie Infrarouge et Raman*, Faculté de sciences, Orsay, (1994).

- [45]:H.W. Siesler .K. Holland-Mortiz, *Infrared and Raman spectroscopy of polymers*, (1980), Marcel Dekker, Inc. (New York).
- [46]:G. Keseru, I. Kolossvary ,*Molecular Mechanics and Conformational Analysis in Drug Design*, Department of Chemical Information Technology, Technical University of Budapest, Blackwell Science Ltd, (1990).
- [47]:J. Thomas, Ngo, M. Karplus, *J. Am. Chem .Soc*, (1997), 119, 5657.
- [48]:W .C .Guida, I. Kolossvary, *J.Am. Chem. Soc*, (1996), 118, 5011.
- [49]:H .Senderowitz, F. Guarieri, W .C .Still, *J.Am. Chem .Soc*, (1995), 117, 8211.
- [50]:M. J. Dudeck, H. A. Scheraga, *J. Comput. Chem*, (1990), 11,121.
- [51]:E .Leontidis, J de Pablo, M .Laso, U W. Suter, *Adv.Plym.Sci*. (1994), 116,283.
- [52]:C .W .Von Der Lieth, T .Kozar, W. E. Hull, (Theochem) *J. Mol Struct*, (1997), 395,225.
- [53]:A. Hinchliffe, *Modeling Molecular structures*, John Wiley and Sons, New York, (1994).
- [54]:P. Lipkowitz, *Molecular Mechanics in Organic Synthesis*.*Chem. Rev.* 93, 2463-2486, (1993).
- [55]:H. Dugas, *Modélisation Moléculaire. Stéréochimie et analyse conformationnelle*. 2^{ème} Ed, la librairie de l'université de Montréal, (1992).
- [56]:G. Vergoten, *cours de Modélisation Moléculaire*, professeur à l'université des sciences et technologies de LILLE.
- [57]:*J. Amer. Chem. Soc.* 114, 1774, (1982).
- [58]: B.J .Alder, T. E. J. Wainwright. *Chem. Phys.* 1957, 27, 1208.
- [59]:Chem Office 6.0, CambridgeSoft.Com, Cambridge, MA, U.S.A.