

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD – TLEMCEM



FACULTÉ DES SCIENCES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE



## Présentation

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de Master**

*Spécialité: Chimie*

*Option: Chimie physique et analytique*

*Thème*

**Calculs de surfaces de l'énergie d'interactions entre le chromophore de la protéine fluorescente (YFP) et la tyrosine**

*Présentée par :*

**KHEDIM Yasmina épouse RAHMOUN**

Soutenu le : 21 /06 / 2017 devant la commission d'examen :

<b>Pr. Lamia Bedjaoui</b>	<b>Présidente</b>	<b>UAB Tlemcen</b>
<b>Dr. Houria Harek</b>	<b>Examinatrice</b>	<b>UAB Tlemcen</b>
<b>Dr. Sihem Azizi</b>	<b>Encadreur</b>	<b>UAB Tlemcen</b>

**Année Universitaire 2016 -2017**

## °°° REMERCIEMENTS °°°

*Nous tenons à la fin de ce travail à remercier ALLAH de nous avoir guidés vers le droit chemin, de nous avoir aidés tout au long de nos années d'étude.*

*Cette thèse a été dirigée par Madame Sihem Azizi, maître de conférences à Université A. Belkaïd de Tlemcen, à qui je tiens à exprimer toute ma gratitude pour son encadrement, sa disponibilité, ses conseils et pour m'avoir fait bénéficier de l'étendue de ses connaissances. Je lui remercie très chaleureusement pour son engagement, sa persévérance et les encouragements qu'il a su me prodiguer jusqu'au dernier jour. Merci de m'avoir appris à structurer mes idées, à mieux valoriser mon travail même si j'ai encore largement du travail dans ce domaine.*

*Nous tenons également à remercier madame Lamia Bedjaoui, professeur à l'université de Tlemcen, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury d'examen.*

*Je remercie également madame Houria Harek,, maître de conférences à l'université de Tlemcen pour l'honneur qu'elle m'ont fait de bien vouloir examiner mon travail.*

*J'adresse mes vifs et sincères remerciements à monsieur le directeur de laboratoire de spectrochimie et pharmacologie structurale d'université Abou Bakr-Belkaïd de tlemcen le professeur Benamar Dahmani*

*Mes plus profonds remerciements vont à Karim Elhadj Merabti qui ma donner leurs idées, les conseils, les critiques, mais aussi les encouragements, m'ont été d'une aide précieuse. Sans vous je n'aurais pas pu accomplir ce travail.*

*Je remercie M. BAIQUI SAMIRA qui ma encore encourager, et je remercie aussi tous ceux qui ont participé de près ou de loin, à mon modeste travail, en particulier : ma grande famille ainsi que ma petite famille, mon amie Khettaf Nazifa qui m'a beaucoup aidé.*

*J'exprime ma reconnaissance à mes parents Zoheir et Samira merabet qui ont contribué à ma formation tout au long de mon cursus.*

°°° *Dédicaces* °°°

*A mes très chers parents Zoheir et Samira, que dieu les garde et les Protège pour leurs soutien moral et financier, pour Leurs encouragements et les sacrifices qu'ils ont endurés.*

*A mon mari Mohammed Rahmoun et à ma petite fille Razane.*

*A mes frères Mohammed et Houssam dinne et à mes sœurs Nesrine et Ikram.*

*A ma grande famille*

*A tous ceux qui me sont chers*

# •• *Table des matières* ••

**TABLES DES ABVEVIATIONS.....**

**TABLES DES FIGURES.....**

**INTRODUCTION GENERALE.....**

**CHAPITRE I: METHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE.....**

I. Introduction .....	4
I.1. Approximation de Born–Oppenheimer .....	4
I.2. Méthode de Hartree-Fock–Roothaan .....	5
I.2.1. Approximation du champ moyen de Hartree .....	5
I.2.2. Méthode de Hartree-Fock .....	6
I.2.3. Méthode de Hartee-Fock-Roothaan .....	7
I.3. Méthodes Post-SCF .....	9
Méthode de Möller-Plesset d’ordre 2 (MP2) .....	9
I-4. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) (Density Functional Theory).....	12
I.4.1. Fondement de la théorie DFT .....	12
I.4.2. Les bases modernes de la DFT .....	12
I.4.3. Les équations de Kohn-Sham (KS) .....	13
I.4.4. Trois générations de fonctionnelles .....	15
•    Approximation de la densité locale LDA .....	16
•    Approximation du Gradient Généralisé (GGA) .....	16
•    Fonctionnelles hybrides B3LYP .....	17
I.5. Description de la protéine YFP : Chromophore +Tyrosine .....	17
Introduction.....	17
I.6. Les basses.....	18
I.6.1. Fonctions atomiques.....	18
I.6.1.a. Fonctions de la Slater STO.....	18

I.6.1.b. Fonctions de Gaussiennes GTO.....	19
I.6.2. Bases de fonctions contractées.....	19
I.6.3. Fonctions de polarisations (F.P).....	20
I.6.4. Fonctions diffuses.....	20
I.7. Erreur de superposition de base (BSSE).....	27
<b>CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS.....</b>	<b>23</b>
I. Introduction.....	24
I.1. $\pi$ -stacking .....	24
I.2. Dimension de la grille de points.....	26
II. Energies d'interactions.....	28
III. Surfaces d'énergies d'interactions .....	38
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>45</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>47</b>

## **TABLES DES ABVEVIATIONS**

B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
BSSE	Basis Set Superposition Error
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
CGTO	Contracted Gaussian Type Orbital Configuration
DFT	Density Functional Theory
GGA	Generalized Gradient Approximation
GTO	Gaussian Type Orbital
GFP	Green Fluorescent Protein
HF	Hartree-Fock
KS	Kohn et Sham
LDA	Local Density Approximation
MP2	Möller –Plesset d'ordre 2
STO	Slater Type Orbital
YFP	Yellow Fluorescent Protein

## **TABLES DES FIGURES**

Figure 1 (pour chapitre 1) : (à gauche) La structure de la GFP, (à droite) le chromophore

Figure 1 : Chromophore de la YFP en  $\pi$ -stacking avec une tyrosine

Figure 2 : Le chromophore est superposé avec la tyrosine.

Figure 3 Les systèmes d'axes ( $U_c, V_c, W_c$ ) de chromophore et ( $U_t, V_t, W_t$ ) de la tyrosine

Figure 4: Les points de la grille suivant X et Y

Figure 5 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 2.5 \text{ \AA}$ ,  $X = -1,0,1 \text{ \AA}$

Figure 6 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 2.5 \text{ \AA}$ ,  $Y = -1,0,1 \text{ \AA}$

Figure 7 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 3.0 \text{ \AA}$ ,  $X = -1,0,1 \text{ \AA}$

Figure 8 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$ ,  $X = -1,0,1 \text{ \AA}$

Figure 9 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$ ,  $Y = -1,0,1 \text{ \AA}$

Figure 10 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 4.0 \text{ \AA}$ ,  $X = -1,0,1 \text{ \AA}$

Figure 11 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 4.0 \text{ \AA}$ ,  $Y = 1 \text{ \AA}$

Figure 12: Surface d'énergie d'interactions SCF à l'état fondamental pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$

Figure 13: Surface d'énergie d'interactions MP2 (sans diffuse) pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$

Figure 14: Surface d'énergie d'interactions MP2 (avec diffuse) pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$

Figure 15: Surface d'énergie d'interactions DFT (avec diffuse) pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$

Figure 16: Surface d'énergie d'interactions DFT (sans diffuse) pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$





# INTRODUCTION GENERALE



Le cadre général de ce mémoire est une étude théorique par chimie quantique visant à trouver la meilleure méthode pour calculer l'énergie d'interactions entre un chromophore et la tyrosine à l'intérieur d'une protéine fluorescente: la YFP.

Il y a plus de 50 ans, la protéine fluorescente verte (GFP) était découverte dans la méduse *Aequorea Victoria*, elle a commencé à recueillir beaucoup d'attention après son clonage en 1992.

Le rôle biologique des protéines fluorescentes n'est pas encore bien déterminé. Elles peuvent être impliquées dans la photosynthèse, la photoréception, ou une protection contre la lumière du soleil pour l'organisme porteur.

L'étude théorique des protéines fluorescentes permet de comprendre la dynamique dans les milieux protéiques et ainsi d'améliorer leurs propriétés physico-chimiques en combinant des méthodes de dynamique moléculaire et de chimie quantique.

Ce mémoire s'inscrit dans cette optique, il est composé de deux chapitres. Dans le premier chapitre nous présentons les fondements théoriques des calculs de chimie quantique qui sont utilisés pour résoudre l'équation de Schrödinger pour les électrons dans les molécules. Et enfin dans le deuxième chapitre, nous présentons et analysons les énergies d'interactions chromophore-tyrosine obtenues sur une large grille de positions relatives.

# Chapitre I

Méthodes de la Chimie Quantique

---

## I. Introduction :

Les méthodes quantiques (*ab initio*, semi-empiriques ou théorie de la fonctionnelle de la densité) permettent de calculer l'énergie de la structure électronique de systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les espèces radicalaires, les ions, les clusters d'atomes, les surfaces de solides, etc ... Des algorithmes de calculs très précis sont utilisés pour minimiser l'énergie totale en fonction des paramètres structuraux et pour prédire la structure la plus stable des composés étudiés. C'est pour cette raison que ces approches sont employées dans le cadre de cette étude [1].

Les méthodes de chimie quantique, présentées dans ce mémoire, reposent toutes sur la résolution de l'équation de Schrödinger pour les états stationnaires d'un système moléculaire comportant N noyaux et n électrons [2].

$$\mathbf{H}\Psi = \mathbf{E}\Psi \quad (1)$$

Cette équation est une équation fondamentale de la chimie quantique, elle contrôle le comportement des électrons et des noyaux dans la molécule et où :

H: est l'opérateur hamiltonien

$\Psi$ : sont les fonctions propres de H

E: sont les valeurs propres de H

L'hamiltonien H total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, est défini par la somme de cinq termes (énergie cinétique des électrons, énergie cinétique des noyaux, énergie de répulsion électrons-électrons, énergie de répulsion noyaux-noyaux et énergie d'attraction électrons-noyaux).

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_K^N \Delta_K + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} \quad (2)$$

### ***I.1. Approximation de Born–Oppenheimer :***

Born et Oppenheimer [3] ont proposé l'approximation des noyaux fixes qui consiste à séparer l'hamiltonien électronique de l'hamiltonien nucléaire. Lorsqu'on étudie le mouvement des électrons, l'énergie cinétique des noyaux devient négligeable.

Dans le cadre de cette approximation, l'hamiltonien H peut se réduire à la forme suivante :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (3)$$

La résolution de l'équation de Schrödinger s'effectue alors, soit dans le cadre de la méthode de HARTREE-FOCK basée sur un modèle à particules indépendantes [4], soit de manière plus précise en tenant compte de la corrélation instantanée existant entre les mouvements des électrons. La résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour des systèmes mono-électroniques (l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes) [5]. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée [6]. La plus fondamentale de ces approximations est l'approximation de HARTREE-FOCK.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont multiples. On peut citer entre autres [5] :

- Structures et énergies moléculaires
- Energies et structures des états de transition
- Fréquences de vibration, Spectres IR et Raman
- Propriétés thermochimiques
- Energies de liaison
- Chemins réactionnels
- Orbitales moléculaires
- Charges atomiques
- Moments multipolaires
- Déplacements chimiques RMN et susceptibilités magnétiques
- Affinités électroniques et potentiels d'ionisation
- Polarisabilités et hyper polarisabilités
- Potentiels électrostatiques et densités électroniques
- etc...

## ***I.2. Méthode de Hartree-Fock–Roothaan :***

### **I.2.1. Approximation du champ moyen de Hartree :**

L'approximation du champ moyen, proposée par Hartree [7] en 1927, consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons; ce qui permet de remplacer le potentiel biélectronique  $\sum_j e^2/r_{ij}$  qui exprime la répulsion instantanée entre l'électron  $i$  et les autres

électrons  $j \neq i$  par un potentiel mono-électronique moyen de l'électron  $i$  de la forme  $U(i)$  [5]. Par conséquent, la fonction d'onde (molécules à  $n$  électrons) devient le produit des fonctions d'ondes mono-électroniques 'théorème des électrons indépendants'. Nous pouvons écrire la fonction d'onde totale comme le produit de fonctions d'ondes mono-électroniques:

$$\Psi = \Psi_1(1) \cdot \Psi_2(2) \cdot \Psi_3(3) \dots \Psi_n(n) \quad (4)$$

### I.2.2. Méthode de Hartree-Fock :

La fonction d'onde poly-électronique de Hartree (Eq.4)  $\Psi$  est prise sous forme d'un produit anti-symétrisé de spin-orbitales, alors que la fonction d'onde proposée ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli [8] «la fonction d'onde d'une molécule à  $n$  électrons est anti-symétrique par-rapport à la permutation de deux électrons». Pour tenir-compte de ces deux principes, FOCK [9] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale  $\Psi$  sous forme d'un déterminant, appelée déterminant de Slater [10-11], dont la forme abrégée pour un système à couches fermées  $n=2m$  est:

$$\Psi(1, 2, \dots, n) = \frac{1}{(n!)^{1/2}} |\Phi_1(1)\bar{\Phi}_1(2) \dots \Phi_m(2m-1)\bar{\Phi}_m(2m)| \quad (5)$$

Avec :

$$\Phi_1(1) = \Phi_1(1)\alpha(1) \quad (6)$$

$$\Phi_1(2) = \Phi_1(2)\beta(2) \quad (7)$$

$\Phi$  est une orbitale moléculaire monoélectronique et  $\alpha$  et  $\beta$  sont les fonctions de spin.

La résolution de l'équation de Schrödinger permet d'obtenir :

$$\mathbf{E}(1, 2, \dots, n) = 2 \sum_{i=1}^n \mathbf{H}_{ii}^c + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (8)$$

Avec :

$$\mathbf{H}_{ii}^c = \int \Psi_i(i) \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i - \sum_{K=1}^N \frac{Z_K e^2}{r_{iK}} \right] \Psi_i(i) d\tau_i \quad (9)$$

$\mathbf{H}_{ii}^c$  : intégrale monoélectronique du cœur.

$H_{ii}^c$  signifie aussi l'énergie de l'électron (i) + l'énergie d'attraction de l'électron (i) avec tous les noyaux .

$$J_{ij} = \iint \Psi_i(\mathbf{i}) \Psi_i(\mathbf{i}) \frac{e^2}{r_{ij}} \Psi_j(\mathbf{j}) d\tau_i d\tau_j \quad (10)$$

$J_{ij}$  : intégrale biélectronique coulombienne .

$J_{ij}$  signifie aussi l'énergie de répulsion entre l'électron (i) et l'électron (j) occupant les orbitales moléculaires  $\psi(i)$  et  $\psi(j)$  respectivement.

$$K_{ij} = \iint \Psi_i(\mathbf{i}) \Psi_j(\mathbf{j}) \frac{e^2}{r_{ij}} \Psi_i(\mathbf{i}) \Psi_j(\mathbf{j}) d\tau_i d\tau_j \quad (11)$$

$K_{ij}$  : intégrale biélectronique d'échange .

$K_{ij}$  est l'énergie de répulsion entre deux électrons qui sont échangés entre les orbitales moléculaires  $\psi(i)$  et  $\psi(j)$ .

On appelle énergie de HARTEE-FOCK l'énergie totale du système. Pour calculer cette énergie, on doit calculer les intégrales  $H_{ii}$ ,  $J_{ij}$  et  $K_{ij}$  or ce calcul exige la connaissance des orbitales moléculaires (OM)  $\psi(i)$  et  $\psi(j)$ . Malheureusement FOCK n'a donné aucune expression de ces orbitales. D'une autre manière les expressions analytiques des orbitales moléculaires  $\psi_i$  n'ont pas été définies dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock.

### I.2.3. Méthode de HARTEE-FOCK-ROOTHAAN :

Il est toujours possible de décomposer  $\psi(i)$  sur une base complète de fonctions connues. Le problème de la détermination des  $\psi(i)$  se ramène à celui du calcul des coefficients numériques du développement de  $\psi(i)$  sur la base complète. C'est Roothaan [12] qui a utilisé la technique OM-CLOA pour construire les OM, il a débloqué la crise des méthodes *ab initio*. Cette méthode consiste à exprimer l'orbitale moléculaire  $\psi(i)$  par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques  $\phi_\mu$ :

$$\Phi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{i\mu} \phi_\mu \quad (12)$$

$C_{i\mu}$  sont les coefficients à faire varier. (méthode des variations).  $N$  est le nombre d'OA combinées.

Les meilleurs coefficients sont ceux qui minimisent l'énergie. En procédant par la méthode des variations et après certaines manipulations algébriques [5], on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant [12]:

$$\sum_{r=1}^N \mathbf{C}_{Kr} (\mathbf{F}_{rs} - \epsilon_K \mathbf{S}_{rs}) = \mathbf{0} \quad (13)$$

$$\text{Avec : } \begin{cases} F_{rs} - h_{rs}^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} \{2\langle rs|pq\rangle - \langle rq|ps\rangle\} \\ S_{rs} = \langle \phi_r | \phi_s \rangle \\ h_{rs}^c = \int \phi_r^*(i) h^c \phi_s(i) d\tau_i \end{cases} \quad (14)$$

Où

r, s, p et q symbolisent les OA.

$P_{pq}$  : l'élément de la matrice densité.

$\langle rs|pq\rangle$ : terme représente les intégrales bioélectroniques coulombiennes

et  $\langle rq|ps\rangle$  : terme représente les intégrales bioélectroniques d'échange

$S_{rs}$  est une intégrale de recouvrement.

Pour résoudre un système non linéaire, une approche itérative [13] est utilisée, nommée champ auto-cohérent (SCF pour Self Consistent Field), introduit par Hartree en 1928. Elle a été appliquée aux équations non linéaires de Roothaan-Hall. Cette méthode commence par la résolution des équations non linéaires avec un jeu de coefficients d'orbitales moléculaires, parce que l'opérateur de FOCK dépend également de ces coefficients. Un nouvel ensemble de coefficients avec leurs énergies est produit et après chaque itération la matrice de densité obtenue est comparée avec la précédente et si elle ne change pas, la procédure atteint l'auto-cohérence et le processus itératif s'arrête. Donc l'énergie totale se stabilise c'est-à-dire le champ des électrons devient auto-cohérent de lui-même.



### 1.3. Méthodes Post-SCF:

La méthode Hartree-Fock-Roothaan présente l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte de la corrélation électronique qui existe entre le mouvement des électrons. Ceci rend cette méthode relativement restreinte dans le calcul quantitatif des propriétés thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, les énergies de dissociation, etc ... [6].

Ces propriétés peuvent être calculées d'une manière efficace par les méthodes Post-SCF en tenant compte de la corrélation électronique. Les deux familles importantes de méthodes qui ont été développées sont celles d'interaction de configurations (CI) [14-15], la théorie des perturbations Moller-Plesset d'ordre n (MPn) et les méthodes DFT. L'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte non-relativiste du système :

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exacte}} - E_{\text{HF}}$$

#### Méthode de Möller-Plesset d'ordre 2 (MP2) :

Cette méthode, proposée par Möller-Plesset [16], tient compte de la corrélation électronique en utilisant la théorie des perturbations. L'hamiltonien total est les fonctions propres avec les valeurs propres du déterminant Hartree-Fock, et une perturbée V. L'énergie est alors exprimée comme une somme de ces deux contributions :

$$\mathbf{H}|\phi_i\rangle = (\mathbf{F} + \mathbf{V})|\phi_i\rangle = E_i|\phi_i\rangle \quad (15)$$

F étant l'opérateur de Fock, et V étant le potentiel de corrélation défini par :

$$\mathbf{V} = \frac{1}{2} \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i (2J_i - K_i) \quad (16)$$

On connaît déjà les solutions de l'équation :

$$\mathbf{F}|\phi_i\rangle = E_i^{(0)}|\phi_i\rangle \quad (17)$$

L'hamiltonien poly-électronique s'écrit alors :

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}^0 + \lambda \mathbf{V} \quad (18)$$

Où  $H^0$ , représente l'hamiltonien d'ordre zéro, pris comme une somme d'opérateurs mono-électroniques de Fock :

$$\mathbf{H}^0 = \sum_i F(\mathbf{i}) = \sum_i \left\{ h^c(\mathbf{i}) + \sum_j [J_j(\mathbf{i}) - K_j(\mathbf{i})] \right\} \quad (19)$$

Et  $\lambda V$  est la perturbation ( $\lambda$  est un paramètre qui varie entre 0 et 1) définie par :

$$\lambda V = \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \sum_j [J_j(\mathbf{i}) - K_j(\mathbf{i})] \quad (20)$$

La théorie des perturbations stipule que si  $V$  est petit par rapport à  $F$ , on peut alors développer l'opérateur  $H = F + \lambda V$  en série de Taylor selon  $\lambda$ , les valeurs propres et les fonctions propres

Correspondantes  $E_n$  et  $\Psi_n$  [17] : d'où :

$$E_n = E_n^0 + \lambda E_n^1 + \lambda^2 E_n^2 + \dots \quad (21)$$

$$\text{Et} \quad \Psi_n = \Psi_n^0 + \lambda \Psi_n^1 + \lambda^2 \Psi_n^2 + \dots \quad (22)$$

Où  $E_i^1, E_i^2$  et  $E_i^3$  sont respectivement les corrections énergétiques au premier, second et troisième ordre. La correction énergétique d'ordre  $n$  s'obtient en appliquant la méthode des perturbations de Rayleigh-Schrödinger. Celle d'ordre 1 et qui correspond à l'énergie Hartree-Fock est donnée par [17-18] :

$$\mathbf{E}_{\text{HF}} = \mathbf{E}_0^0 + \mathbf{E}_0^1 \quad (23)$$

Et on peut ainsi montrer que :

$$\mathbf{E}_i^{(1)} = \left\langle \phi_i^{(0)} \left| V \right| \phi_i^{(0)} \right\rangle \quad (24)$$

L'énergie de corrélation est donnée par la somme des corrections énergétiques d'ordre supérieur à un. Celle du deuxième ordre est définie par [19] :

$$E_n^2 = \frac{1}{4} \sum_r \sum_s \sum_t \sum_u \frac{\langle rs/tu \rangle^2}{e_r + e_s + e_t + e_u}$$

$$E_{MP2} = E_n^{HF} = E_n^2 \quad (25 a)$$

$$\Rightarrow E_{MP2} = \sum_K e_K - \frac{1}{2} \sum_i \sum_j (J_{ij} - K_{ij}) + \frac{1}{4} \sum_r \sum_s \sum_t \sum_u \frac{\langle rs/tu \rangle^2}{e_r + e_s + e_t + e_u}$$

Où :

$$\begin{aligned} \langle rs/tu \rangle &= \iint \phi_r(\mathbf{1}) \phi_s(\mathbf{1}) \frac{1}{r_{12}} \phi_t(\mathbf{1}) \phi_u(\mathbf{2}) d\tau_1 d\tau_2 \\ &- \iint \phi_r(\mathbf{1}) \phi_s(\mathbf{2}) \frac{1}{r_{12}} \phi_u(\mathbf{1}) \phi_t(\mathbf{2}) d\tau_1 d\tau_2 \end{aligned} \quad (25b)$$

De la même manière, on obtient les autres ordres de perturbation  $E_i^3$  et  $E_i^4 \dots$

La fonction d'onde électronique de  $n$  électrons dépend de  $3n$  coordonnées d'espace et de  $n$  coordonnées de spin. L'opérateur hamiltonien est constitué de termes mono et biélectroniques, par conséquent, l'énergie moléculaire est développée en termes d'intégrales introduisant  $6$  coordonnées d'espace. En d'autres termes, la fonction d'onde électronique devient de plus en plus complexe avec l'augmentation du nombre d'électrons, ceci a inspiré la recherche de fonctions qui mettent en jeu moins de variables que la fonction d'onde.

La perturbation la plus couramment utilisée est la perturbation au deuxième ordre. Elle est connue sous le nom de « MP2 » [20]. Cette méthode permet de récupérer une grande partie de l'énergie de corrélation. Elle n'est cependant pas variationnelle et est basée sur une référence unique (la fonction d'onde de Hartree-Fock). Cette méthode est très efficace et très utilisée dans la pratique. Les temps de calculs sont acceptables, proportionnels à  $N^5$ , où  $N$  est le nombre d'électrons du système étudié.

Dans les méthodes décrites précédemment (HF et MP2), un système à  $n$  électrons est décrit par une fonction d'onde qui dépend de  $4n$  variables ( $3n$  variables d'espace et  $n$  variables de spin). Ces méthodes sont en général très efficaces pour retrouver l'énergie de corrélation, mais cependant à l'heure actuelle elles sont, pour la majeure partie d'entre-elles, trop lourdes pour être applicables à des systèmes dont le nombre d'atomes est grand.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est actuellement la seule permettant l'étude de systèmes chimiques de grande taille avec la prise en compte des effets de la corrélation électronique de manière satisfaisante [7].

L'idée fondamentale de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est de réduire le nombre de variables en remplaçant la fonction d'onde par une fonctionnelle qui est 'la densité électronique'  $\rho(x,y,z)$  et qui ne dépend que de 3 variables seulement.

## ***I-4. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) (Density Functional Theory) :***

### **I.4.1. Fondement de la théorie DFT :**

L'idée d'exprimer l'énergie totale d'un système poly-électronique comme une fonctionnelle de la densité électronique totale a été introduite par E. Fermi (1927, 1928) [21] et L.H. Thomas (1927) [22]. Et donc les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [23-27]. Rappelons qu'une fonctionnelle est une application qui associe un nombre à une fonction.

Ce n'est qu'en 1964 que Hohenberg et Kohn [28], proposèrent la formulation exacte de ce modèle appelé théorie de la fonctionnelle de la densité. Ces auteurs ont démontré que toutes les propriétés, et en particulier l'énergie de l'état fondamental non dégénéré d'un système d'électrons, sont entièrement déterminées par la densité électronique de ce système. La dépendance de l'énergie par rapport à la densité n'est toute fois pas connue, mais la valeur exacte de la densité conduit au minimum de l'énergie du système. L'énergie est une fonctionnelle de la densité.

### **I.4.2. Les bases modernes de la DFT :**

Elles sont fondées sur deux théorèmes établis par Hohenberg et Kohn [28].

- Le premier théorème s'énonce comme suit : « L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental  $\rho_0(x,y,z)$  » [28].

$\rho_0(\mathbf{r})$ : exprime la densité électronique au point  $\mathbf{r}$  (nombre d'électrons). En intégrant cette densité ponctuelle sur tout l'espace, on obtient le nombre total d'électrons :

$$\int \rho_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n \quad (26)$$

Et donc pour un état fondamental non dégénéré, la densité électronique  $\rho(\mathbf{r})$  détermine le potentiel extérieur  $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ .

Dans le cas d'une molécule, le potentiel extérieur est le potentiel d'attraction électrons-noyaux qui définit la nature du système poly-électronique de manière complète.

La connaissance de la seule densité électronique permet de savoir quelle est la nature du système, de quel atome ou de quelle molécule il s'agit.

Ce théorème indique donc que toute observable moléculaire découle de la connaissance de la densité électronique car cette dernière détermine l'Hamiltonien du système.

- Le second théorème indique que : toute densité électronique approchée d'un état fondamental non dégénéré conduit à une borne supérieure de l'énergie exacte du système.

Le deuxième théorème de Hohenberg et Kohn est un principe variationnel analogue à

celui proposé initialement dans l'approche Hartre-Fock pour une fonctionnelle de la

fonction d'onde  $\sigma E(\psi)$  [28]. Et donc pour accéder à l'énergie de l'état fondamental le principe variationnel (minimisation de l'énergie totale du système) peut être appliqué relativement à la densité électronique  $\rho(\mathbf{r})$ , selon la condition : que sa dérivée s'annule.

$$\left. \frac{\delta E(\rho(\mathbf{r}))}{\delta \rho(\mathbf{r})} \right|_{\rho_0} = \mathbf{0} \quad (27)$$

Où  $\rho_0$  est la densité électronique exacte de d'état fondamental du système.

### I.4.3. Les équations de Kohn-Sham (KS) [29] :

Kohn et Sham en 1965, ont élaboré une méthode pratique pour trouver  $E_0$  à partir de  $\rho_0$ .

L'idée de Kohn et Sham est de considérer un système fictif d'électrons non interagissant dont la densité électronique est égale à celle exactement du système réel (l'état fondamental).

L'intérêt vient du fait que les expressions de l'énergie cinétique  $\Delta T$  et de l'énergie potentielle  $\Delta V$  pour ce système fictif sont connues.

Etant donné que les électrons n'interagissent pas entre eux dans le système de référence, l'hamiltonien du système de référence s'écrit :

$$\hat{H}_S = \sum_{i=1}^n [-1/2 \nabla_i^2 + v_s(r_i)] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (28)$$

Avec :

$$h_i^{KS} = -1/2 \nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (29)$$

Avec  $v_s$  : le potentiel du système fictif de référence S.

Dans ces conditions, Kohn et Sham ont montré que l'énergie électronique de l'état fondamental du système réel prend la forme suivante:

$$E = -\frac{1}{2} \sum_k \int \phi_k(\vec{r}) \nabla^2 \phi_k(\vec{r}) - \sum_i \int \frac{z_i}{|\vec{R}_i - \vec{r}|} \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' + E_{xc}[\rho] \quad (30)$$

Dans cette expression, le premier terme représente l'énergie cinétique du système fictif, souvent notée  $T_s[\rho]$ , le second est l'énergie d'attraction électrons-noyaux,  $V_{en}[\rho]$ , le troisième est l'énergie de répulsion coulombienne inter-électronique classique  $J[\rho]$ , et le dernier terme, l'énergie d'échange et de corrélation qui regroupe toutes les interactions électroniques non classiques :

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{en}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (31)$$

### Terme d'échange et de corrélation :

La fonctionnelle de l'énergie d'échange-corrélation est définie comme suit :

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (32)$$

Soit  $\Delta T$  la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système fictif (électrons non interagissant). La quantité  $\Delta T$  étant cependant faible

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (33)$$

Et  $\Delta V_{ee}$  est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle. L'énergie s'écrit alors:

$$\Delta V_{ee} = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (34)$$

L'énergie du système poly-électronique (35) est la somme de plusieurs termes s'exprimant eux aussi comme des fonctionnelles de la densité  $\rho$ . Les expressions analytiques

exactes de plusieurs de ces termes en fonction de  $\rho$ , et notamment  $E_{xc}$ , sont malheureusement inconnues et sans doute inaccessibles. Dans la théorie de KS ;  $E_{xc}[\rho]$  est définie de la façon suivante :

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad (35)$$

$T[\rho]$  étant respectivement l'énergie cinétique du système réel et  $V_{ee}[\rho]$  l'énergie de répulsion inter-électronique totale.

On constate que  $E_{xc}[\rho]$  contient une contribution cinétique et ne peut donc être comparée directement à la somme des énergies d'échange et de corrélation des théories de HF et post-HF.

Le problème majeur pour les calculs DFT, selon le schéma de Kohn et Sham, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange- corrélation  $E_{xc}$ . Le potentiel d'échange-corrélation  $v_{xc}$  est défini comme la dérivée de l'énergie échange-corrélation  $E_{xc}$  par rapport à la densité électronique :

$$v_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\partial \rho(\mathbf{r})} \quad (36)$$

Par conséquent, les équations de Kohn et Sham, pour l'électron  $i$ , peuvent s'écrire comme suit

$$H_{KS}(\vec{r})\phi_k(\vec{r}) = \varepsilon_k\phi_k(\vec{r}) \quad (37)$$

Alors que l'énergie du système est donnée par l'expression (30), l'application du principe variationnel par rapport aux fonctions  $\phi_k$  conduit aux équations de Kohn-Sham (KS) :

$$\left( -\frac{1}{2}\Delta - \sum_i \frac{Z_i}{|\mathbf{R}_i - \vec{r}|} + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + V_{xc}[\rho] \right) \phi_k(\vec{r}) = \varepsilon_k\phi_k(\vec{r}) \quad (38)$$

Dans la mesure où le potentiel d'échange-corrélation  $V_{xc}[\rho]$ , dérivée fonctionnelle de l'énergie échange-corrélation  $E_{xc}$  par rapport à la densité électronique, est exact, la résolution de ces équations permet d'obtenir la densité électronique exacte et donc l'énergie exacte du système. C'est à dire la convergence est alors atteinte lorsque le potentiel ne varie plus.

Cette résolution s'effectue de manière itérative selon un processus self consistant (SCF) analogue à celui utilisé dans la théorie de HF. En général, les fonctions monoélectroniques (OM  $\phi_k$  de KS) sont exprimées sous la forme de combinaisons linéaires d'orbitales atomiques.

#### I.4.4. Trois générations de fonctionnelles :

- **Approximation de la densité locale LDA:**

Dans cette approximation LDA (Local Density Approximation), la densité électronique est supposée localement uniforme. Elle est basée sur l'utilisation du modèle du gaz uniforme d'électrons. Et constitue l'approche la plus simple pour exprimer l'énergie d'échange-corrélation :

$$\epsilon_{xc}(\rho) = \epsilon_x(\rho) + \epsilon_c(\rho) \quad (39)$$

Pour un tel système,  $\epsilon_x$  et  $\epsilon_c$ , les énergies d'échange et de corrélation par électron peuvent être déterminées.

L'énergie d'échange  $\epsilon_x$  a pour expression :

$$E_x[\rho] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \rho(\vec{r})^{\frac{1}{3}} \quad (40)$$

Pour ce qui concerne l'énergie de corrélation  $\epsilon_c$ , une expression analytique couramment utilisée a été mise au point en 1980 par Vosko, Wilk et Nusair [30] (VWN) à partir de simulations numériques du gaz uniforme d'électrons en méthode de Monte-Carlo quantique [31].

$$\epsilon_c[\rho] = \epsilon_c^{VWN}[\rho] \quad (41)$$

Une expression équivalente pour cette fonctionnelle de corrélation a été établie par Perdew et Wang (PW91) [32-34].

L'utilisation de ces deux fonctionnelles d'échange et de corrélation décrites ci-dessus constitue l'approximation dite de la densité locale(LDA).

- **Approximation du Gradient Généralisé (GGA) :**

Le modèle du gaz uniforme d'électrons, utilisé dans la LDA, suppose une densité électronique uniforme ; ceci n'est pas le cas dans la plupart des systèmes atomiques ou moléculaires. En conséquence, dans le cas des molécules, la LDA présente des défauts, dont la surestimation des énergies de dissociation et la sous-estimation des longueurs de liaisons. De nouvelles fonctionnelles dénommées GGA (Generalized Gradient Approximation), dans lesquelles on introduit une information sur le gradient de la densité  $\nabla\rho(r)$  et que l'on force à respecter les principales conditions aux limites. La Fonctionnelle GGA est de la forme :

$$E_{xc}^{GGA} = \int \epsilon_{xc}^{GGA}(\rho, \nabla\rho) dr \quad (42)$$



où  $\varepsilon_{xc}^{GGA}$  est la densité d'énergie d'échange-corrélation. La difficulté réside dès lors dans la recherche d'expressions analytiques de  $\varepsilon_{xc}^{GGA}$ .

L'introduction explicite de termes en  $\nabla\rho(r)$  améliore très sensiblement les performances de la méthode, notamment pour les énergies de liaison que la GGA estime plus correctement.

De nombreuses fonctionnelles ont été développées depuis, tant pour l'échange que pour la corrélation. Parmi les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [35-37] et de Perdew et Wang (PW91) [32-34]. Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (P86) [32-34], de Lee, Yang et Parr (LYP) [38] et de Perdew et Wang (PW91) [32-34]. Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières d'énergie par rapport à l'approximation locale LDA.

- **Fonctionnelles hybrides B3LYP :**

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr) est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient GGA de Lee, Yang et Parr :

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_x^{LDA} + a_0E_x^{HF} + a_xE_x^{BCK} + a_cE_c^{LYP} + (1 - a_c)E_c^{VWN} \quad (43)$$

Becke [39] a déterminé les valeurs des trois paramètres de façon à reproduire au mieux les énergies de liaison d'une série de molécules de référence et propose les valeurs suivantes:  $a_0$ ,  $a_x$  et  $a_c$  ont été ajustés respectivement à 0,20, 0,72 et 0,81 [39]. Ces fonctionnelles sont notées B3XXX (Becke3LYP ou B3LYP, B3P86, B3PW91). La célèbre fonctionnelle B3LYP [40] reste l'une des plus utilisées.

## ***1.5. Description de la protéine YFP : Chromophore +Tyrosine :***

### **Introduction :**

Les protéines fluorescentes sont des substances naturellement présentes dans les méduses (Green Fluorescent Protein), *Aequorea Victoria* [41], elle a commencé à recueillir beaucoup d'attention après son clonage en 1992 [42] et la première démonstration de son utilité comme un marqueur fluorescent pour l'étiquetage in vivo a été faite en 1994 [43].

Leur sensibilité à l'environnement peut être exploitée pour le développement des sondes chimiques, la distance entre protéines... l'approche théorique combine des méthodes de dynamique moléculaire et de chimie quantique pour trouver de nouvelles protéines fluorescentes et comprendre la dynamique du milieu protéique. Les protéines fluorescentes ont toutes une structure similaire : un tonneau de feuillets  $\beta$  protégeant une hélice  $\alpha$  centrale, à laquelle est lié le chromophore (centre actif responsable de la fluorescence).

Notre étude portera sur la YFP « Yellow Fluorescent Protein » qui est obtenue par deux mutations à partir de la GFP : remplacement de la Thréonine 65 par une Glycine et de la Thréonine 203 par une Tyrosine, et son énergie de transition sera réduite par rapport à celle de la GFP.

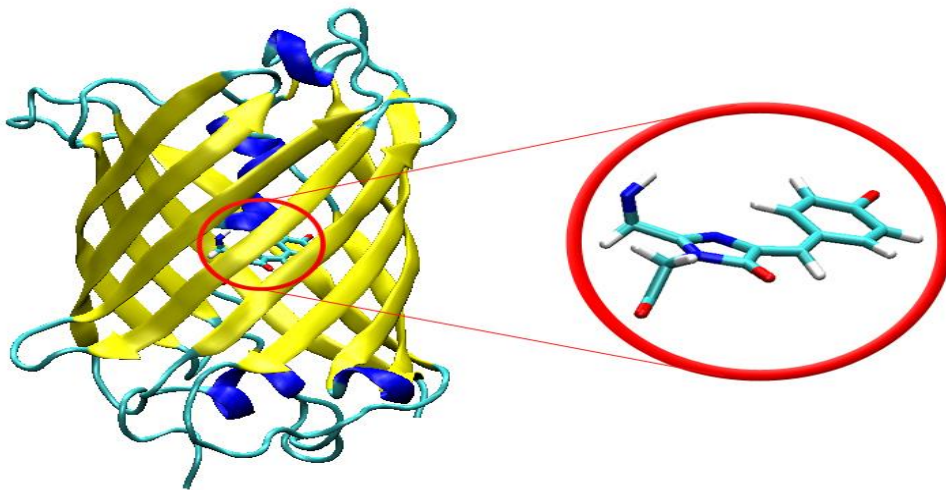


Figure 1: (à gauche) La structure de la GFP, (à droite) le chromophore

## ***1.6. Les bases :***

Comme il a été dit, la solution des équations de Roothan (Eqs.(13-14)) implique une procédure itérative qui consiste à calculer toutes les intégrales moléculaires mono et bi-électroniques sur une base d'orbitales atomiques (OA). Et donc le choix de la base de fonctions représentant les orbitales atomiques est important car il peut influencer tant la précision des résultats obtenus que les temps de calculs.

### **1.6.1. Fonctions atomiques :**

Elles sont classées en deux catégories qui sont d'un usage courant :

- Bases constituées d'orbitales atomiques de type Slater (STO : Slater type orbital)

- Bases constituées d'orbitales atomiques de type gaussiennes (GTO : Gaussian type orbital)

#### **I.6.1.a. Fonctions de Slater STO :**

Les fonctions de types Slater (STOs) [44] : ce sont des fonctions qui ont un bon comportement à très courte et très longue distance du noyau, elles semblent bien appropriées pour la description d'un système atomique. Ce sont aussi les meilleures OA qu'on présente sous une forme analytique simple, on les obtient généralement en minimisant l'énergie des atomes correspondants. Cependant, ces fonctions ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires *ab initio*, cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires sur la base STO, excessivement long.

Pour cette raison les théoriciens ont exploré d'autres voies afin de faciliter et d'accélérer les calculs d'intégrales. Boys [45] fut le premier à proposer l'utilisation des fonctions Gaussiennes dans le domaine de la chimie quantique.

#### **I.6.1.b. Fonctions Gaussiennes (GTO) :**

Les fonctions gaussiennes sont largement utilisées, très populaires en chimie quantique, spécialement pour les calculs *ab initio* [46]. Ces fonctions présentent une propriété essentielle : le produit de deux Gaussiennes est aussi une Gaussienne [47].

Cette propriété permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques. Cependant de telles fonctions n'ont pas un comportement physique tout à fait satisfaisant. En effet, contrairement aux STO les fonctions GTO reproduisent mal la région proche du noyau, et les grandes distances. Huzinaga [48] a donné une impulsion déterminante aux calculs sur les bases de Gaussiennes, en considérant une combinaison de plusieurs OA gaussiennes (GTO) (comme fonctions de base) pour reproduire une orbitale atomique OA de Slater (STO). Cela veut dire que le nombre de fonctions nécessaires pour atteindre l'énergie HF sur une base GTO est beaucoup plus élevé sur une base STO [48]. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées ».

#### **I.6.2. Bases de fonctions contractées :**

Dans une base de fonctions Gaussiennes contractées (CGTO : Contracted Gaussian Type Orbital), chaque fonction est une combinaison linéaire de Gaussiennes. On utilise  $n$  Gaussiennes pour produire une STO.

La base STO-3G, aussi appelée « base minimale d'orbitale atomique » est la plus simple des bases gaussiennes. Cela signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes.

La base 3-21G dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 3 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

En effet, pour une plus grande flexibilité, il faut tenir compte du fait que, dans la molécule, les atomes subissent des distorsions dues à l'environnement. Ce phénomène peut-être pris en compte en incluant dans la base atomique des fonctions supplémentaires dites de polarisation (déformation du nuage électronique).

### **I.6.3. Fonctions de polarisation (F.P) :**

Les fonctions de polarisation doivent augmenter la flexibilité de la base utilisée et donc, permettre la description de la déformation des orbitales de valence lors de la formation de la molécule.

Alors, l'écriture d'une base de fonctions Gaussiennes de polarisation sera marquée par l'ajout d'un astérisque sur cette base (par exemple 6-31G\*), qui est la dénomination la plus ancienne. Et dans une désignation plus récente, le type de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d), cela signifie ainsi qu'un jeu de fonctions « d » a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, si on ajoute à cette base la lettre P alors la base sera nommée 6-31G\*\* ou 6-31G(p,d), cela signifie qu'un jeu de fonctions « p » a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions « d » ont été ajoutées aux autres atomes.

Un autre type de fonctions doit obligatoirement étoffer la base d'orbitales atomiques chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situé au-delà des orbitales de valence (espace diffus): ce sont les fonctions diffuses [47].

### **I.6.4. Fonctions diffuses :**

Ces fonctions sont généralement non contractées, elles augmentent la taille du nuage électronique, la présence d'orbitales diffuses est indispensable dès lors que le calcul est relatif à des espèces ayant des doublets libres et/ou chargées négativement [49,53]. Celles-ci sont

caractérisées par des faibles exposants et permettent aux électrons de se trouver loin du noyau ce qui est particulièrement important pour les calculs des anions afin de réduire les répulsions inter-électroniques. Plusieurs méthodes de détermination des ces exposants ont été proposées. Ainsi, Dunning [54] et Huzinaga [48], ont proposé des exposants de diffuses de type p (autres bases gaussiennes).

Les orbitales diffuses, sont désignées par le signe (+). Par exemple la base 6-31+G\* désigne une base 6-31G avec des orbitales diffuses (+), et de polarisation sur les atomes lourds (\*); si on ajoute un deuxième signe (+) la base sera 6-311++G\* avec des orbitales diffuses sur tous les atomes, et des orbitales de polarisation uniquement sur les atomes lourds.

### ***1.7. ERREUR DE SUPERPOSITION DE BASE (BSSE) :***

Tous les calculs ab-initio de chimie quantique ne comportant qu'un nombre fini de fonctions se font à partir de bases réduites. L'erreur de superposition de base (Basis Set Superposition Error pour BSSE) provient du caractère fini des bases.

Soient deux systèmes artificiellement stabilisés : A est décrit avec une base d'orbitales atomiques a, et B est décrit avec une base b. Lorsque qu'on veut faire des calculs sur le complexe AB formé par les deux systèmes on utilise l'ensemble des deux bases (ab), et l'énergie de liaison du complexe est donnée par l'expression :

$$\Delta E_{int}(AB) = E_{AB}^{AB}(AB) - E_A^A(A) - E_B^B(B) \quad (44)$$

On remarque que la base du système (AB) n'est pas la même que la base des systèmes isolés. Le nuage électronique du système A présent dans le complexe AB va donc être décrit non seulement par les fonctions composant la base a, mais aussi par les fonctions de la base b alors que les systèmes isolés seront dans leurs propres bases. On a donc un abaissement artificiel de l'énergie du complexe AB qui est nommé erreur de superposition de base [55]. On corrige cet abaissement en appliquant la méthode du Counterpoise Correction (CP) introduite par Boys et Bernardi [56]. Pour estimer cette correction on évalue l'énergie de A avec la base ab, sans la présence de B. On réalise la même opération pour le système B. Ceci peut être évalué Comme :

$$E_{BSSE}(A) = E_A^{AB}(A) - E_A^A \quad (45)$$

$$E_{BSS E}(B) = E_B^{AB}(B) - E_B^B(B)$$

La correction est définie par :

$$\Delta E_{CP} = E_A^{AB}(A) + E_B^{AB}(B) - E_A^A(A) - E_B^B(B) \quad (46)$$

L'énergie de liaison corrigée par la méthode Counterpoise Correction est donnée par :

$$\Delta E_{int}^{CP}(AB) = E_{AB}^{AB} - E_A^{AB} - E_B^{AB} \quad (47)$$

# Chapitre II

## Résultats et Discussion

---

## **I. Introduction :**

Dans ce chapitre, nous allons étudier l'énergie d'interactions entre le chromophore et la tyrosine à l'état fondamental; et comparer deux méthodes de chimie quantique: la méthode de Möller-Plesset d'ordre 2 (MP2) et celle de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT), avec les fonctionnelles B3LYP [39a] et B97D [39b].

Pour chaque méthode, nous avons utilisé deux jeux de bases: une base minimale 6-31G\* et une base étendue contenant des fonctions diffuses la 6-31++G\*.

Nous avons défini un ensemble des positions relatives du chromophore et de la tyrosine que nous verrons dans le paragraphe (I.2).

Ensuite, nous analyserons les énergies d'interactions chromophore-tyrosine obtenues sur une large grille des positions relatives du chromophore et de la tyrosine.

### ***I.1. $\pi$ -stacking :***

Le chromophore est le groupement responsable de la fluorescence de la protéine, il est entouré par un grand nombre d'acides aminés et de molécules d'eau qui sont capables de jouer un rôle dans la maturation du chromophore [57, 58], ou d'influencer l'absorption [59].

Dans la protéine fluorescente jaune (YFP) [60], la thréonine 203 est remplacée par une tyrosine qui est un acide aminé proche du chromophore. Avec cette dernière (tyrosine), un phénomène de  $\pi$  stacking avec le phénolate du chromophore (figure 1) est observé. Ce phénomène a pour effet de réduire l'énergie de transition électronique et de décaler de +20 nm les longueurs d'ondes d'excitation et d'émission [61].

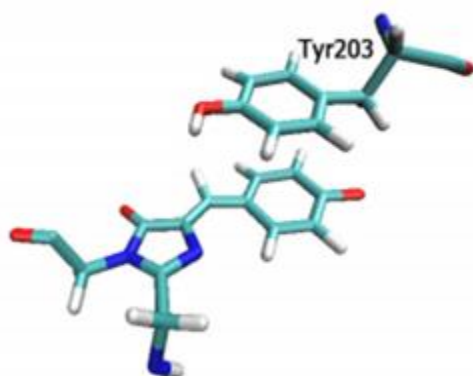


FIGURE 1 : Chromophore de la YFP en  $\pi$  stacking avec une tyrosine.



Le  $\pi$ -stacking correspond à la superposition de deux cycles aromatiques. Cette superposition va faire baisser l'énergie d'interactions entre les deux cycles, et donc amener le système à la position d'équilibre et la stabilité. On peut, dans cette étude, représenter le chromophore par son seul cycle phénolate, alors que la tyrosine va être représentée par son phénol. Le  $\pi$ -stacking dans ce cas va correspondre à la superposition du phénolate du chromophore et du phénol de la tyrosine (figure 2).

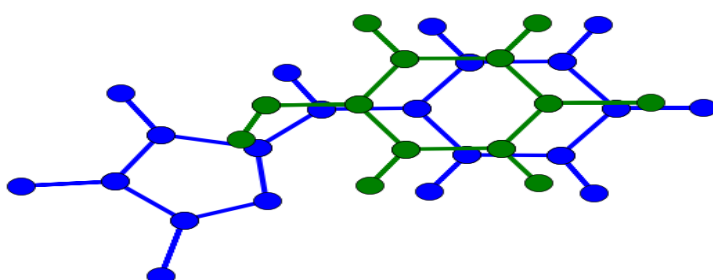


FIGURE 2 : le chromophore est superposé avec la tyrosine.

Dans une étude précédente menée dans notre groupe [62], nous avons étudié le mouvement de la tyrosine 203 par rapport au chromophore dans une simulation de dynamique moléculaire de durée 12 ns de la YFP avec le chromophore à l'état fondamental. Pour cette étude, on a placé un système d'axes  $(U_c, V_c, W_c)$  centré sur le phénolate du chromophore et un autre  $(U_t, V_t, W_t)$  centré sur le phénol de la tyrosine comme montré dans la figure 3.

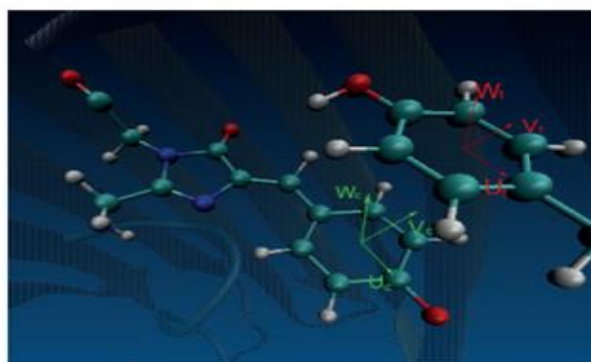


FIGURE 3 : Les systèmes d'axes  $(U_c, V_c, W_c)$  du chromophore et  $(U_t, V_t, W_t)$  de la tyrosine.

On distingue deux types de mouvements : la translation et la rotation.

Dans cette étude, ne nous intéresserons qu'à la translation suivant les trois axes X, Y et Z.

### ***1.2. Dimension de la grille de points :***

Afin de bien décrire la surface de l'énergie d'interactions, et puisqu'on a une position d'équilibre, nous avons considéré des domaines plus larges: X et Y seront compris entre -6 et +6 Å, alors que nous ne prendrons que quatre valeurs (2.5, 3.0, 3.5, 4.0) Å pour Z. Pour une valeur de Z, nous ferons varier soit X soit Y sachant que c'est la translation suivant X qui va rapprocher les deux cycles. Et donc dans cette étude, la comparaison entre les différentes méthodes se fera lorsque nous faisons varier X. Et donc nous procéderons de la manière suivante: Pour une valeur de Z, nous choisissons une valeur de Y et faisons varier X, ensuite nous choisissons une valeur de X et faisons varier Y. Cela donne un grand nombre de points (169). Nous ne passons pas par une optimisation de géométrie car quelle que soit la méthode utilisée, cette optimisation va mettre les deux cycles en position de  $\pi$ -stacking. Nous avons donc écrit un programme qui permet la génération de toutes les géométries.

Dans la figure 4, nous donnons les points calculés ainsi que les dimensions de la grille suivant les axes X et Y pour une valeur donnée de Z.

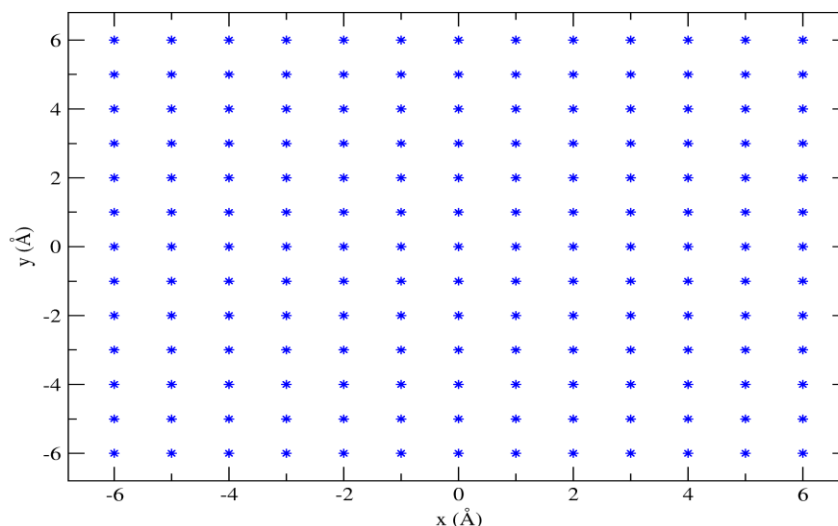


FIGURE 4: Les points de la grille suivant X et Y

## II. Energies d'interactions

Tous les calculs de l'énergie d'interactions que nous avons effectués ont été faits pour tous les points de la grille i.e  $X \in [-6,+6]$  et  $Y \in [-6,+6]$  et les  $Z = 2.5; 3.0; 3.5$  et  $4\text{\AA}$ . Cependant pour des raisons de commodité et parce que l'énergie d'interactions n'est significative que dans la région d'équilibre i.e la région du  $\pi$ -stacking, nous ne représenterons que les résultats pour  $X = -1, 0$  et  $1\text{\AA}$  et  $Y = -1, 0$  et  $1\text{\AA}$  et bien entendu pour toutes les valeurs de  $Z$ .

Les résultats complets sont représentés dans les surfaces d'énergie.

### $Z = 2.5 \text{\AA}$

Les deux cycles du chromophore et de la tyrosine sont très proches : ils sont en position de  $\pi$ -stacking, c'est-à-dire qu'ils sont empilés (l'un sur l'autre) (voir figure2).

Les figures donnant les énergies d'interactions pour  $Z=2.5 \text{\AA}$  pour  $X = -1, 0$  et  $1\text{\AA}$  et  $Y = -1, 0$  et  $1\text{\AA}$  sont notées figure 5 et 6. Ces énergies ont été calculées avec les méthodes MP2 et DFT. L'énergie SCF est obtenue dans la première partie du calcul MP2, puisque le départ de tout calcul est un calcul HF donc SCF.

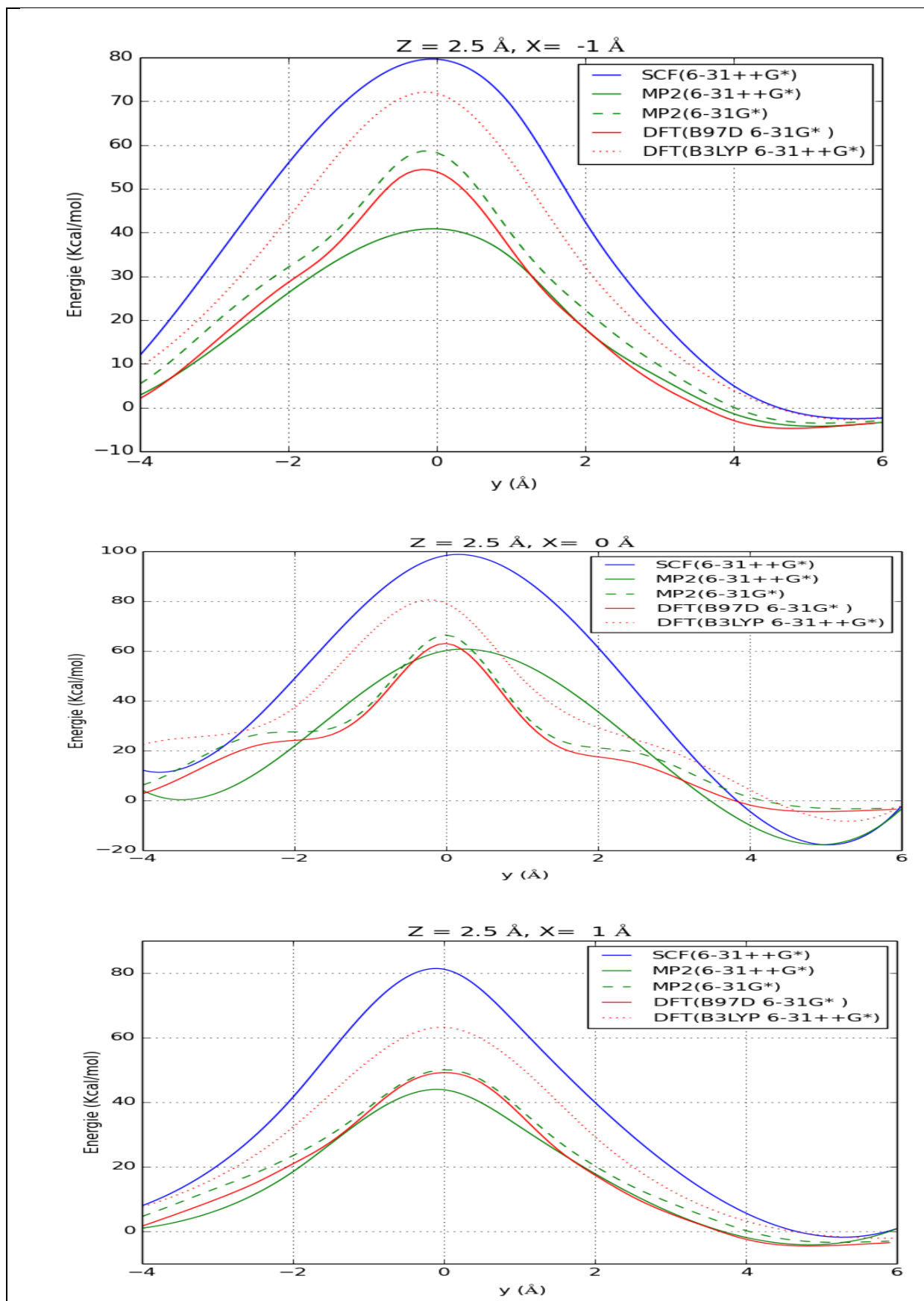
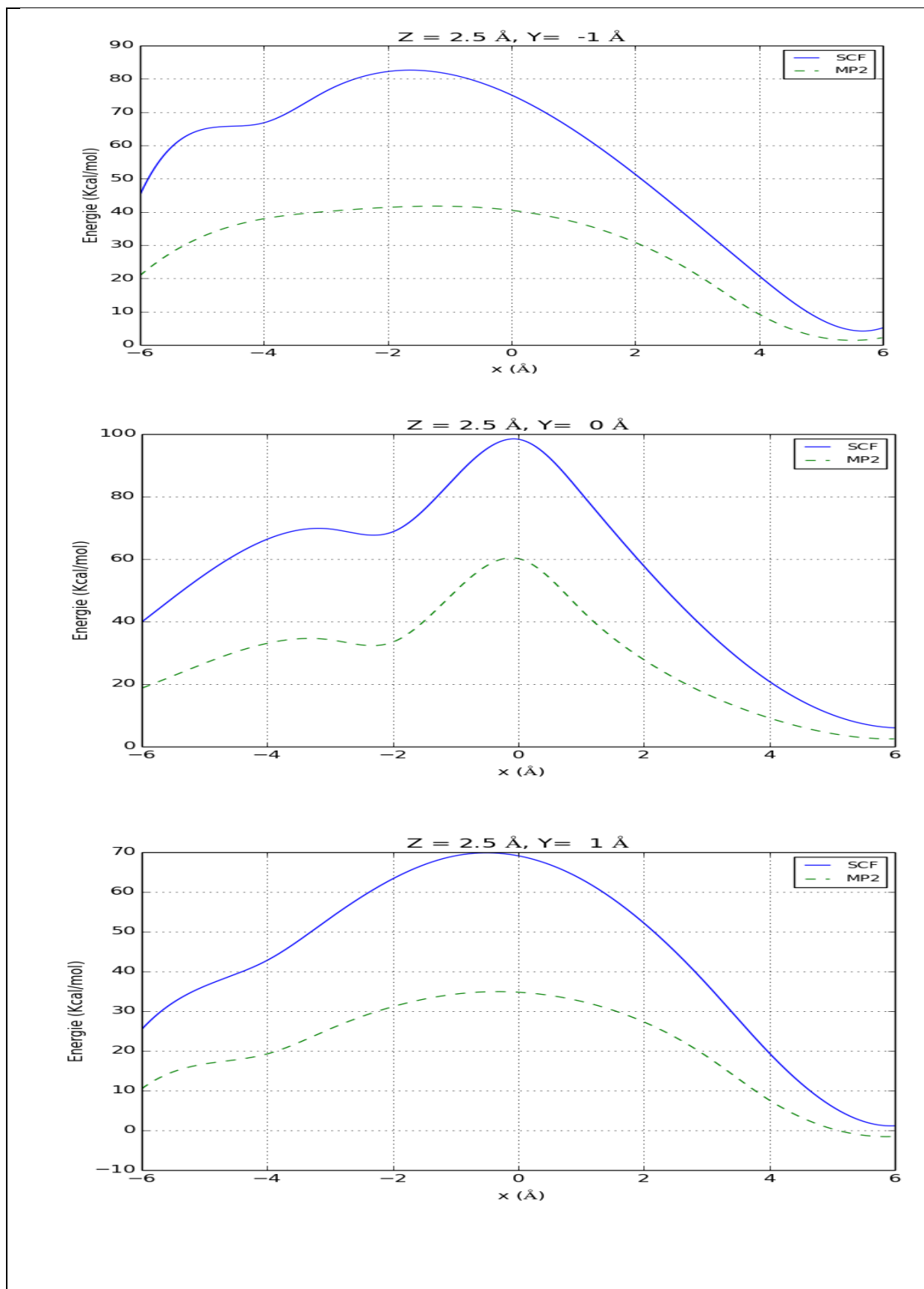


FIGURE 5 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 2.5$  Å,  $X = -1,0,1$  Å

FIGURE 6 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 2.5$  Å,  $Y = -1,0,1$  Å

On remarque que les énergies d'interactions sont toutes répulsives (elles prennent des valeurs positives) ce qui est en accord avec la géométrie des deux cycles.

Le chromophore étant représenté par son cycle phénolate, et la tyrosine étant quant à elle représentée par le cycle phénol, le rapprochement entre les deux va induire une répulsion forte et par suite une énergie d'interactions répulsive donc positive.

On remarque que l'énergie la plus répulsive est celle calculée au niveau SCF, ceci est en accord avec la théorie, puisque à ce niveau, l'énergie n'est représentée que par le terme électrostatique ( $1/r$ ).

Lorsqu'on passe aux méthodes MP2 et DFT, on rajoute les effets de corrélation électroniques, ces effets devraient faire baisser l'énergie d'interactions, et c'est ce qu'on remarque sur les graphes ... Seulement les deux cycles sont tellement proches que la répulsion reste très forte et l'emporte sur ces effets de corrélation.

Au niveau MP2, les effets de van der Waals qui sont représentés par les termes d'attraction et de dispersion,  $1/r^6$  et  $1/r^{12}$  respectivement font baisser l'énergie d'interactions de manière significative (de près de 50%), mais pas assez pour la rendre attractive.

L'effet de répulsion reste très fort vu que les deux cycles sont très proches.

Au niveau DFT, les effets de corrélation électronique font baisser aussi l'énergie d'interactions, mais moins que dans la méthode MP2, la répulsion l'emporte sur tous les autres effets.

Au niveau MP2, lorsqu'on compare les courbes obtenues avec la base minimale et la base étendue, on note que les énergies les plus basses sont obtenues lorsque la base étendue est utilisée, ceci est en accord avec la littérature puisque l'ajout des fonctions diffuses augmente la taille de la base et rend la description des atomes meilleure et par suite va faire baisser l'énergie d'interaction.

Au niveau DFT, on s'attendait à avoir des énergies plus basses que celles que nous avons obtenues au niveau MP2. Seulement, va se rendre compte que ce n'est pas le cas, ceci est dû au fait que :

- ❖ La fonctionnelle B3LYP ne possède pas des fonctions diffuses, et bien que dans le calcul, on décrit les atomes avec une base contenant des fonctions diffuses, cela ne suffit pas à faire baisser l'énergie de manière significative.

- ❖ La fonctionnelle B97D, possède des fonctions diffuses, et bien que dans le calcul, on écrit les atomes avec une base minimale, l'énergie d'interactions est plus basse que celle obtenue avec la B3LYP.

### **Z = 3.0 Å :**

La figure 7 représente des graphes d'énergies d'interactions calculées avec les méthodes MP2 et DFT.

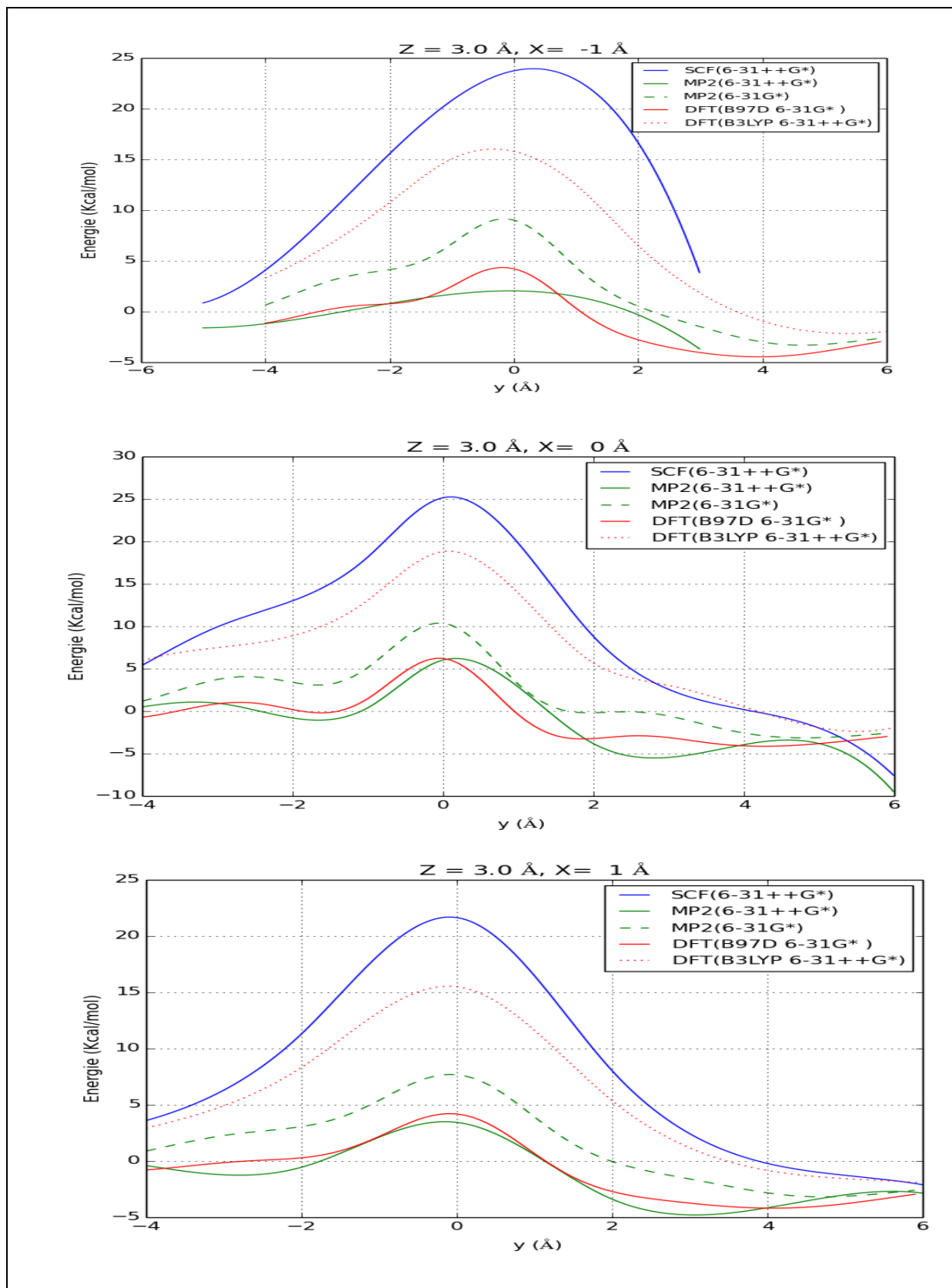


FIGURE 7 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 3.0$  Å,  $X = -1,0,1$  Å



On remarque le même comportement que pour  $Z= 2.5 \text{ \AA}$ , sauf que les énergies sont moins répulsives (positives). Les puits se situent à  $Y= 0 \text{ \AA}$  à l'ordre de 3 kcal.

### $Z = 3.5 \text{ \AA}$

Les figures (8 et 9) représentent des graphes d'énergies d'interactions calculées avec les méthodes MP2 et DFT.

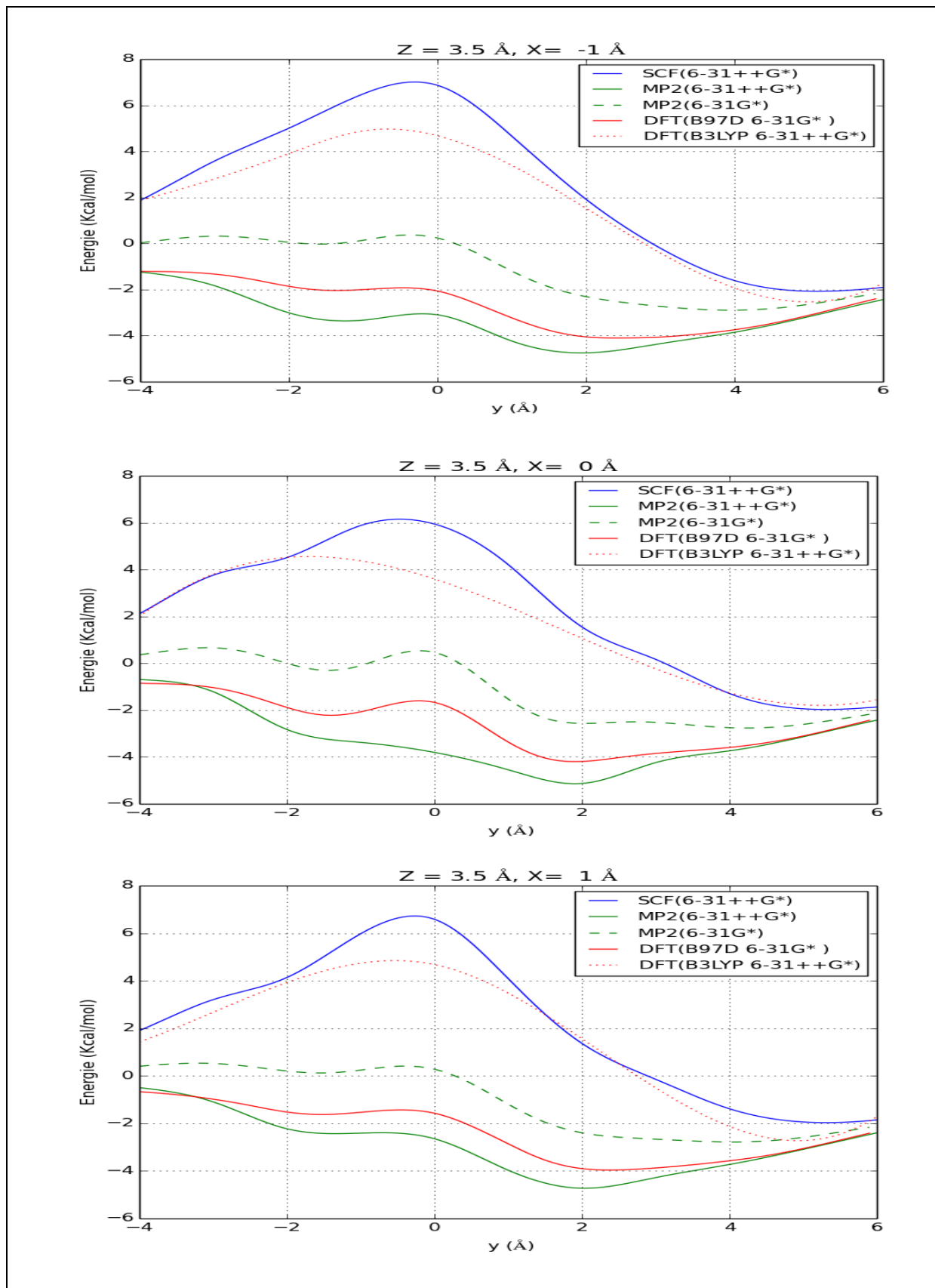
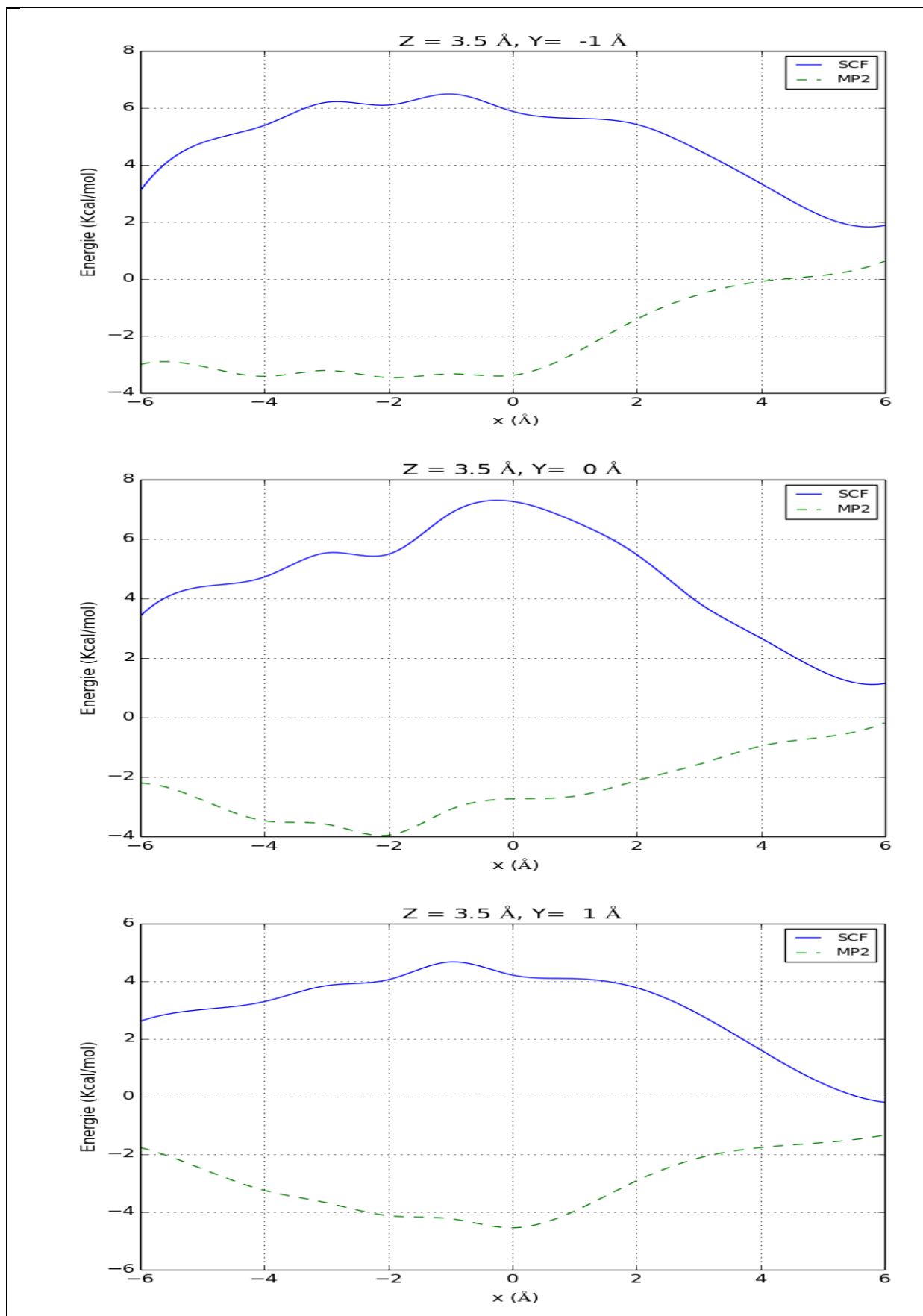


FIGURE 8 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 3.5$  Å,  $X = -1,0,1$  Å

FIGURE 9 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 3.5$  Å,  $Y = -1, 0, 1$  Å

Les énergies d'interactions calculées au niveau SCF et DFT (B3LYP restent répulsives mais beaucoup moins que lorsque  $Z = 2.5$  et  $3 \text{ \AA}$ . Ceci en accord avec la géométrie des deux cycles, ils sont plus éloignés l'un de l'autre.

Nous faisons toujours les mêmes constatations :

- ❖ MP2 avec diffuse donne les énergies les plus basses qui deviennent attractives (avec un signe négative).
- ❖ DFT (B97D) donne aussi des énergies négatives mais moins attractives que MP2 avec diffuse.
- ❖ MP2 avec diffuse donne les énergies les moins attractive.

Pour les trois courbes, on note la présence de petits puits ( $-5 \text{ kcal}$ ) pour  $Y = 2 \text{ \AA}$  et  $X = 0 \text{ \AA}$ .

On peut en déduire que la géométrie la plus favorable au  $\pi$ -staging est celle qui correspond à  $Z = 3.5 \text{ \AA}$ ,  $X = 0 \text{ \AA}$  et  $Y = 2 \text{ \AA}$ .

Le même comportement est visible lorsqu'on fait varier  $Y$ , les puits sont, cependant, légèrement moins profonds.

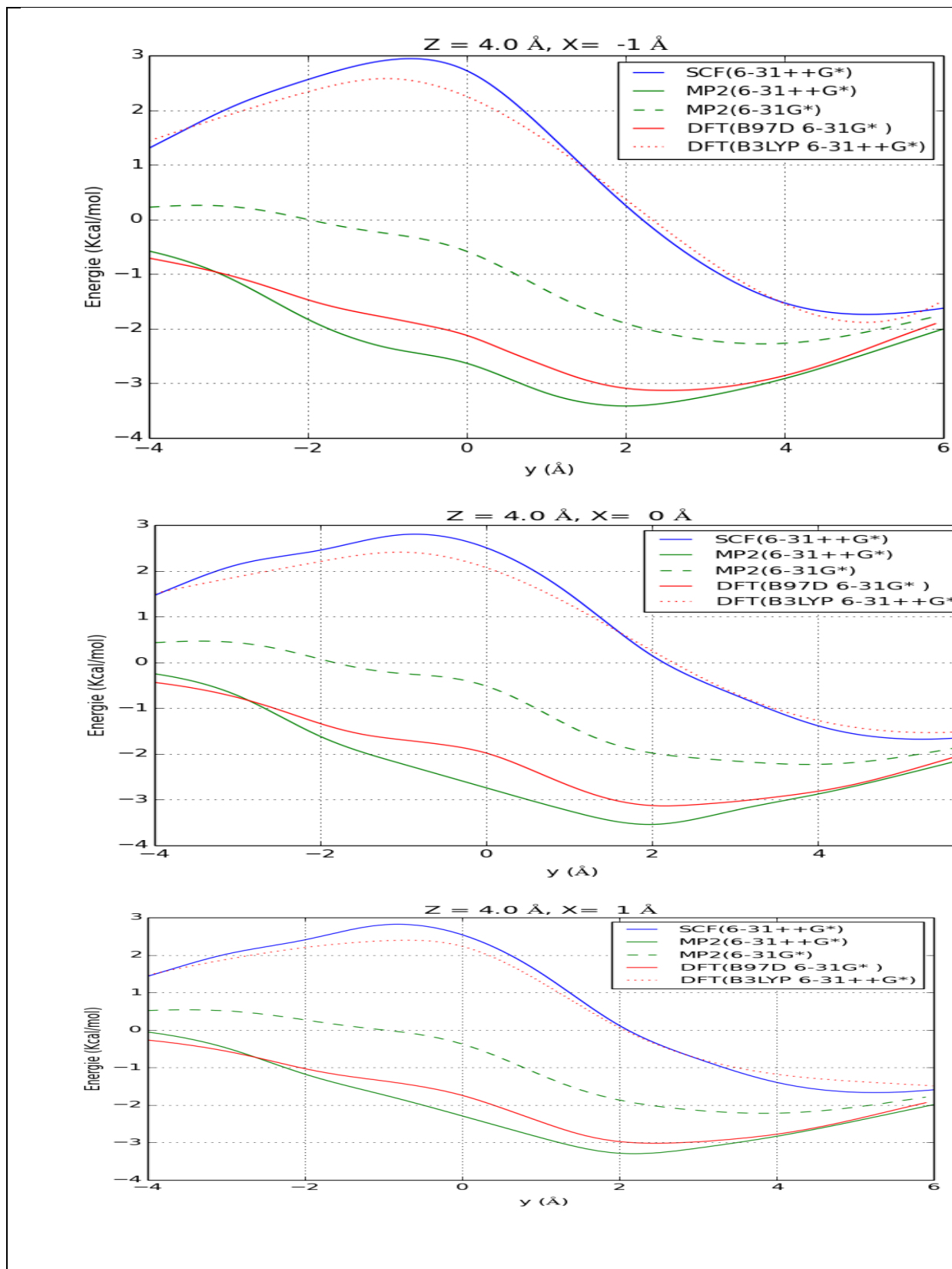
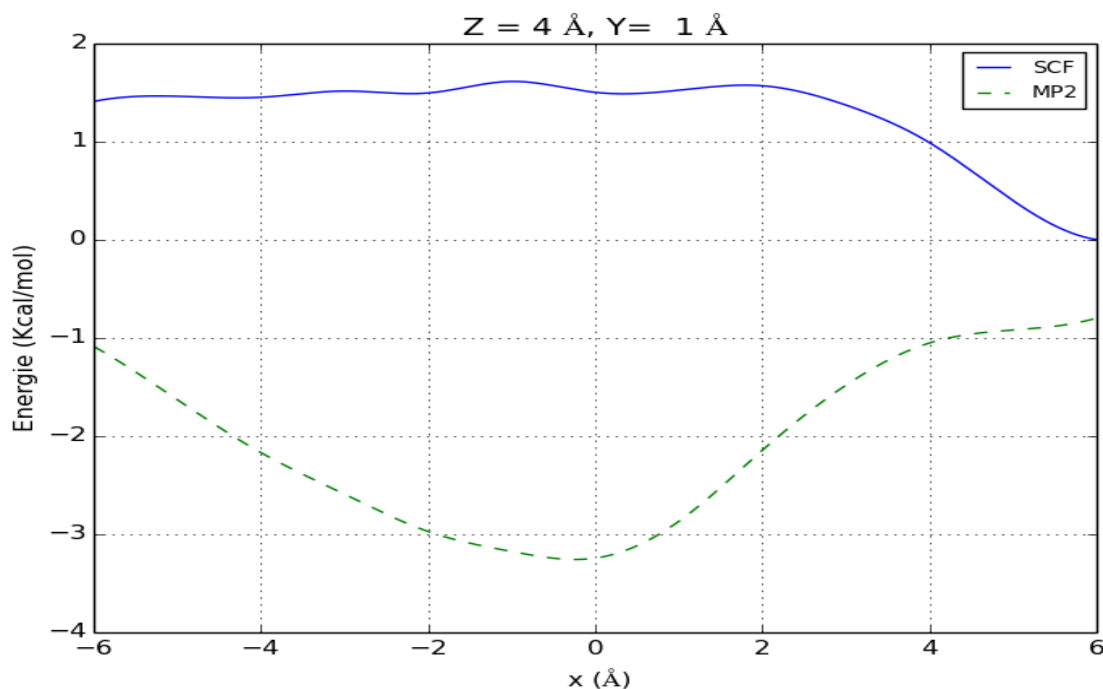
**Z = 4.0 Å**

FIGURE 10 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 4.0 \text{ \AA}$ ,  $X = -1,0,1 \text{ \AA}$ FIGURE 11 : Energie d'interactions à l'état fondamental pour  $Z = 4.0 \text{ \AA}$ ,  $Y = 1 \text{ \AA}$ 

On remarque que la même que pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$ , sauf que les énergies sont moins attractives. Les puits se situent toujours à  $Y = 2 \text{ \AA}$  et  $X = 0 \text{ \AA}$ , sauf qu'ils sont moins profonds.

### III. Surfaces d'énergies d'interactions

On peut représenter les énergies d'interactions par des surfaces qui donnent un aperçu général sur le comportement de ces énergies.

Dans ce qui suit, nous ne représenterons que les valeurs obtenus représentent les valeurs des énergies d'interactions, les couleurs claires correspondent à des énergies répulsives alors que les couleurs foncées à des énergies attractives.

#### 1. SCF :

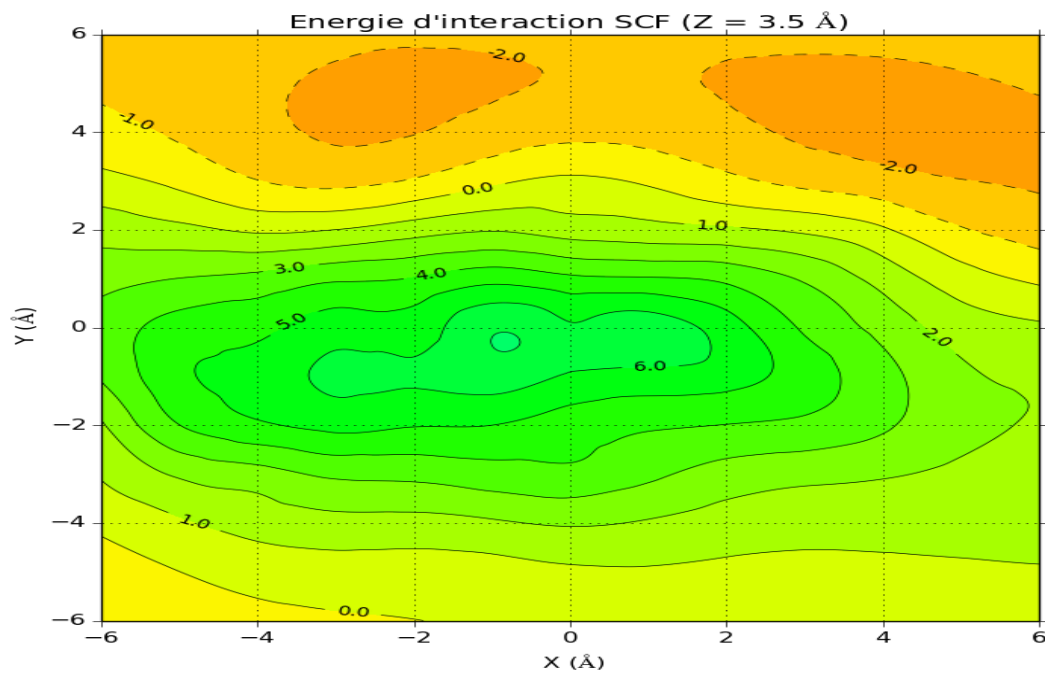


FIGURE 12: Surface d'énergie d'interactions SCF à l'état fondamental pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$

L'énergie d'interactions est répulsive, on note cependant la présence d'un petit puits entre 2 et 6 Å X et 4 et 6 Å pour Y de l'ordre de -2 kcal.

## 2. MP2 :

a / base minimale

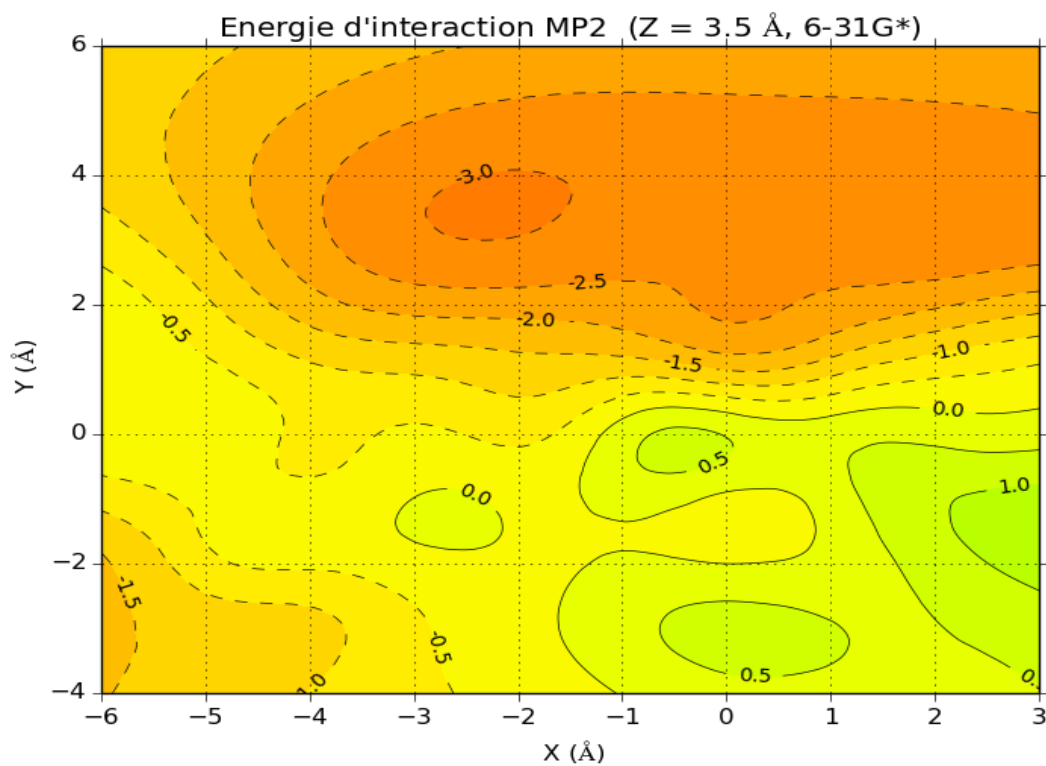
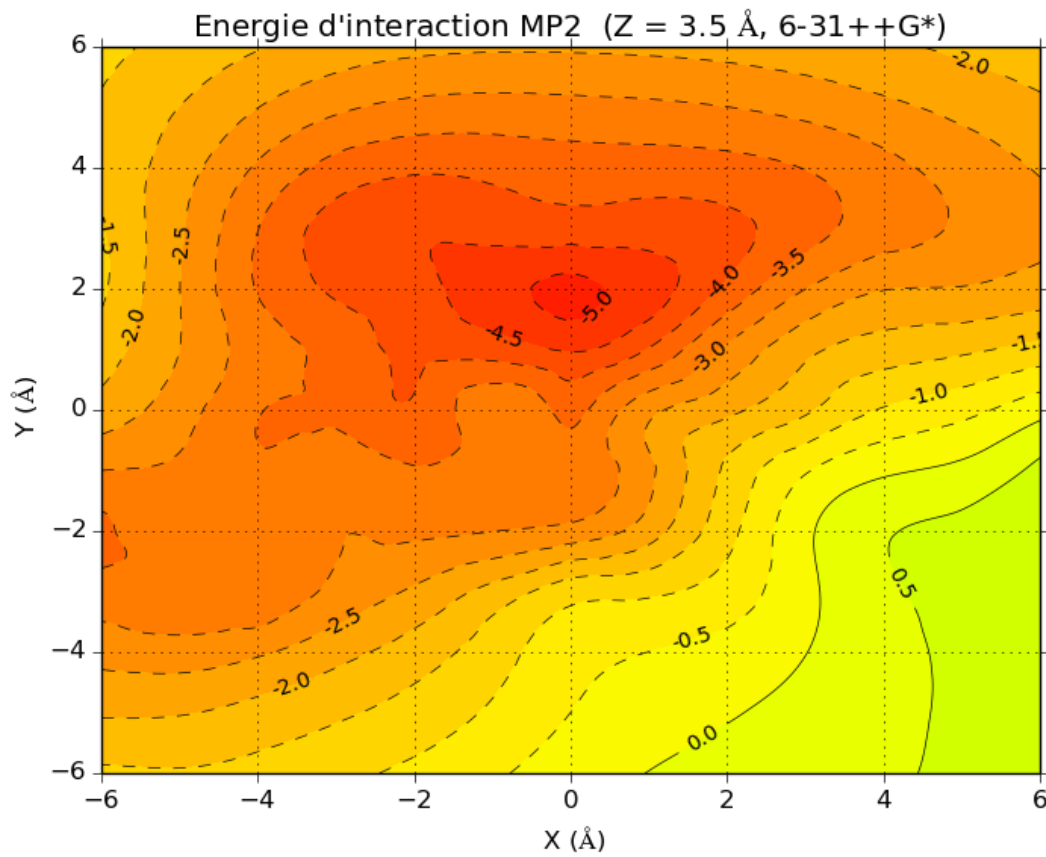


FIGURE 13: Surface d'énergie d'interactions MP2 (sans diffuse) pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$

L'énergie d'interaction est répulsive de  $Y = -4$  à  $+2 \text{ \AA}$ , elle devient relativement attractive à partir de  $2 \text{ \AA}$ , avec la présence d'un petit puits de l'ordre de  $-3 \text{ kcal}$  vers  $Y = 3 \text{ \AA}$  et  $X = -2 \text{ \AA}$ .



## b/ base étendue

FIGURE 14: Surface d'énergie d'interactions MP2 (avec diffuse) pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$ 

L'énergie d'interaction est significativement plus attractive avec la présence d'un puits de  $-5 \text{ kcal}$  à  $X = 0 \text{ \AA}$  et  $Y = 2 \text{ \AA}$ .

### 3. DFT

a / B3LYP :

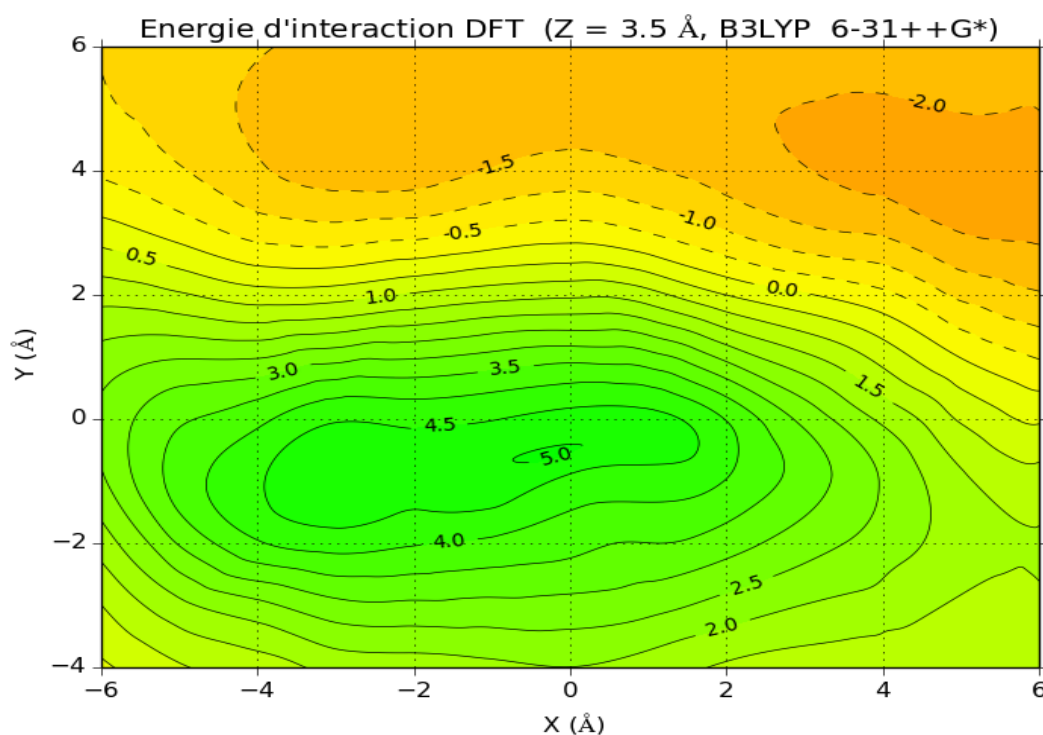


FIGURE 15: Surface d'énergie d'interactions DFT (avec diffuse) pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$

L'énergie d'interactions est répulsive, on note cependant la présence d'un puits entre  $X = 3$  et  $6 \text{ \AA}$  et  $Y = 3$  et  $5 \text{ \AA}$  de l'ordre de  $-2 \text{ kcal/mol}$ .

b / B97D :

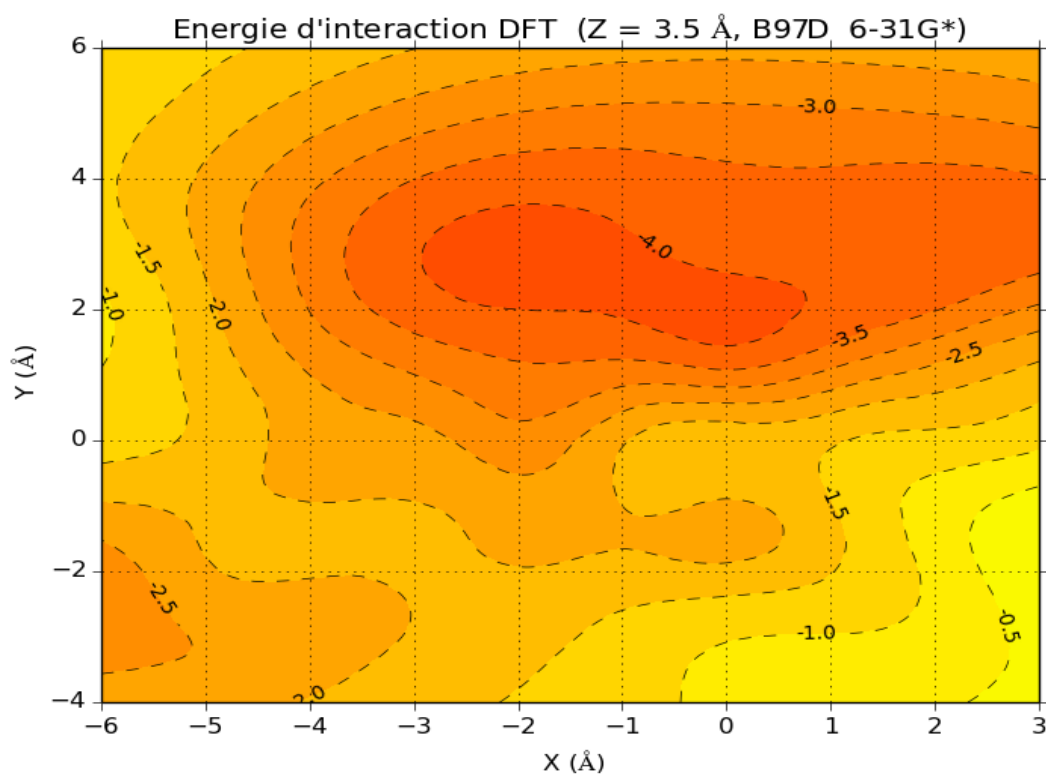


FIGURE 16: Surface d'énergie d'interactions DFT (sans diffuse) pour  $Z = 3.5 \text{ \AA}$

L'énergie d'interaction est significativement plus attractive avec la présence d'un puits de  $-4 \text{ kcal}$  à  $X = -1 \text{ \AA}$  et  $Y = 3 \text{ \AA}$ .

# CONCLUSION GENERALE



Au cours de ce travail, nous avons cherché à comparer entre deux méthodes de chimie quantique: la méthode Moller-Plesset à l'ordre 2 et la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité.

Nous avons calculé un grand nombre de points, et contre toute attente, c'est la méthode MP2 qui donne les valeurs les plus basses pour l'énergie d'interactions.

Les groupements chromophore et phénol de la tyrosine sont tous deux porteurs d'atomes d'oxygène et une base minimale ne peut les décrire correctement. Nous avons montré qu'une bonne description et par conséquent des résultats plus fiables passaient par la description par des bases suffisamment étendues et contenant des orbitales de polarisations et diffuses.

Nous avons montré aussi qu'une fonctionnelle comme la B97D qui inclue dans ses termes la dispersion et des orbitales diffuses donnait de meilleurs résultats qu'une fonctionnelle hybride comme la B3LYP.

Ces résultats, seront très utiles lors du calcul des énergies de transition entre l'état fondamental et le premier état excité.

# Bibliographie



## **Bibliographie :**

- [1] David Antonio de Vito , Thèse présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences, '*Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique*', 2003.
- [2] E. Schrödinger, Ann. Phys. Leipzig. 76 (1926) 361.
- [3] M. Born, J. R. Oppenheimer, Ann. Phys. 84 (1927) 457.
- [4] D. R. Hartree : Proc. Comb. Phil. Soc. , 24, 89, 1927.
- [5] I. E. Charif, thèse pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Chimie Physique, 'élaboration des corrélations quantitatives structure - acidité des acides carbonés. étude théorique des effets de solvants sur les équilibres céto-enoliques des composés  $\beta$  dicarboxyles cycliques et de leurs analogues à chaînes ouvertes', 2012.
- [6] G. A. Medjdoub, thèse doctorat en chimie physique, 'faculté des sciences', 'contribution à l'étude de la réactivité chimique à l'aide de la DFT conceptuelle. applications à la chimie hétérocyclique', 2011/2012.
- [7] D. R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc. 24 (1928)89, 111, 426.
- [8] M. A. Mahi, mémoire pour l'obtention du diplôme de magister du, 'faculté des sciences', 'étude théorique de la régiosélectivité dans les réactions de diels-alder intramoléculaires'', 2011.
- [9] V. Fock, Z. Physik. 61 (1930) 126.
- [10] J.C. Slater, Phys. Rev. 48 (1930), 48, 35.
- [11] J.C. Slater, Adv. Quantum Chem. 6 (1972) 1.
- [12] C. C. Roothaan, Rev. Mod. Phys. 23 (1951) 69.
- [13] D. R. Hartree: The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field.Part I. Theory and methods. In : Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society Bd. 24 Cambridge Univ Press, 1928, S. 89–110.
- [14] I. Shavitt, "Methods of Electronic Structure Theory", H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, p189 1977.
- [15] A. Julg, 'Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique', office des publications universitaires, Alger, 1978.
- [16] C. Moller, M. S. Plesset, Phys. Rev. 46 (1934) 618.

- [17] Recueil de cours, 2<sup>ème</sup> école de chimie quantique & de modélisation des biomolécules, 21-25 avril, Fès-Maroc (2008).
- [18] C. J. Cramer, Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models, Second Edition, John Wiley & Sons Ltd (2004).
- [19] J. L. Rivail, Eléments de chimie quantique, Inter Editions/CNRS Editions, Paris, 1994.
- [20] J. L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes" CNRS Editions, EDP sciences Paris (seconde édition), 1999.
- [21] E. Fermi, Un Metodo Statistico per la Determinazione di alcune Priorieta dell'Atome, Rend. Accad. Naz. Lincei 6, 602-607, 1927.
- [22] L. H. Thomas, The Calculation of Atomic Fields, Proc. Cambridge Philos. Soc., 23, 542-548, 1927.
- [23] R. G. Parr, W. Yang "Density Functional Theory" Oxford University Press, 1989.
- [24] L. J. Bartolotti, K. Flurchick, Rev. Comput. Chem. 7 (1996) 187.
- [25] A. St-Amant., Rev. Comput. Chem. 7 (1996) 217.
- [26] T. Ziegler., Chem. Rev. 91 (1991) 651.
- [27] E. J. Baerends et O. V. Gritsenko. J. Phys. Chem. 101 (1997) 5383.
- [28] Hohenberg (P.), Kohn (W.), Inhomogeneous electron gas, Phys. Rev., 136, B864-B887, 1964.
- [29] Kohn (W.), Sham (L.J.), Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, Phys. Rev. 140, A1133-A1138, 1965.
- [30] Vosko (S.H.), Wilk (L.), Nusair (M.), Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis, Can. J.Chem., 58, 1200-1211, 1990.
- [31] D. M. Ceperley and B. J. Alder, Phys. Rev.Lett. 45 (1980) 566.
- [32] J. P. Perdew, Wang ( Y.), Accurate and simple analytic representation of the electron gas correlation energy, Phys. Rev. B 45, 13244-13249, 1992.
- [33] J. P. Perdew, Electronic Structure of Solids" P. Ziesche and H. Eschrig, Akademie Verlag, Berlin, 1991.



- [34] Perdew, J.P. Phys. Rev. B 33 (1986) 8822.
- [35] A. D Becke, Density functional calculations of molecular bond energies, J. Chem. Phys. 84, 4524-4529, 1986.
- [36] A. D Becke, Density functional exchange energy approximation with correct asymptotic behavior, Phys. Rev A.38, 3098-3100, 1988.
- [37] A. D Becke, Density-Functional Thermochemistry .3. The Role of Exact Exchange, J. Chem. Phys., 98, 5648- 5652, 1993.
- [38] Lee (C.), Yang (W.), Parr (R.G.), Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, Phys. Rev. B 37, 785-789, 1988.
- [39a] A. D. Becke, J. Chem. Phys. 98 (1993) 5648.
- [39b] S. Grimme Semiempirical gga-type density functional constructed with a long range dispersion correction. Journal of computational chemistry **27**, 1787-1799, 2006
- [40] Stephens (P.J.), Devlin (J. F.), Chabalowski (C.F.), Frisch (M.J.), Ab initio calculations of vibrational absorption and circular dichroism spectra using SCF, MP2 and density functional theory force fields, J. Phys. Chem., 98, 11623- 11627, 1994.
- [41] Shimomura, Osamu ; Johnson, Frank H.; Saiga, Yo : Extraction, purification and properties of aequorin, a bioluminescent protein from the luminous hydromedusa, Aequorea. In : Journal of cellular and comparative physiology 59 (1962), Nr. 3, S. 223–239.
- [42] Prasher, Douglas C. ; Eckenrode, Virginia K. ; Ward, William W. ; Prendergast, Frank G. ; Cormier, Milton J. : Primary structure of the Aequorea victoria green fluorescent protein. In : Gene 111 (1992), Nr. 2, S. 229–233.
- [43] Chalfie, Martin; Tu, Yuan; Euskirchen, Ghia; Ward, William W. ; Prasher, Douglas C. : Green fluorescent protein as a marker for gene expression. In : Science 263 (1994), Nr. 5148, S. 802–805.
- [44] J. C. Slater, J. Chem. Phys. 36 (1930) 57.
- [45] S.F. Boys, Proc. Roy. Soc, A200, 542 (1950).
- [46] E. Clementi, Ed., “Modern Techniques in Computational Chemistry”, MOTECC<sup>TM</sup>89, (ESCOM, Leiden), 1989.

- [47] S. Azizi, these de magister de chimie minerale, université de tlemcen, 'études theoriques des interactions entre l'ion oxonium et l'ion hydroxyde' 1994-1995.
- [48] S. Huzinaga, J. Chem. Phys. 42 (1965) 1293.
- [49] F. Driessler, R. Ahlrichs, V. Staemmler, W. Kutzelnigg, Theoret. Chim. Acta, 30, 315 (1973).
- [50] R. Ahlrichs, P.R. Taylor, J. Chim. Phys, 78, 315 (1981).
- [51] R.S. Mulliken, J. Chem. Phys, 36, 3428 (1962).
- [52] T. Clark, J. Chandrasekhar, G.W. Spitznagel, P. von R. Schleyer, J. Comp. Chem, 4, 293 (1983).
- [53] T.J. Lee, H.F. Schaeffer III, J. Chem. Phys, 83, 1784 (1985).
- [54] T. H. Dunning, J. Chem. Phys. 55 (1971) 716.
- [55] K. E. Merabti, 'thèse de doctorat de l'université paris-saclay', préparée à l'université paris-sud et l'université de tlemcen (algérie), 2015.
- [56] S. F. Boys and F. Bernardi, Mol. Phys. 19, 553 (1970).
- [57] Sniegowski, Jennifer A. ; Lappe, Jason W. ; Patel, Hetal N. ; Huffman, Holly A. ; Wachter, Rebekka M. : Base catalysis of chromophore formation in Arg96 and Glu222 variants of green fluorescent protein. In : Journal of Biological Chemistry 280 (2005), Nr. 28, S.26248–26255.
- [58] Wood, Timothy I. ; Barondeau, David P. ; Hitomi, Chiharu ; Kassmann, Carey J. ; Tainer, John A. ; Getzoff, Elizabeth D. : Denying the role of arginine 96 in green fluorescent protein fluorophore biosynthesis. In : Biochemistry 44 (2005), Nr. 49, S. 16211–16220.
- [59] Ward, William W. ; Prentice, Hugh J. ; Roth, Amy F. ; Cody, Chris W. ; Reeves, Sue C. : SPECTRAL PERTURBATIONS OF THE AEQUOREA GREEN-FLUORESCENT PROTEIN. In : Photochemistry and photobiology 35 (1982), Nr. 6, S. 803–808.
- [60] Ormö, Mats ; Cubitt, Andrew B. ; Kallio, Karen ; Gross, Larry A. ; Tsien, Roger Y. ; Remington, S J. : Crystal structure of the Aequorea victoria green -uorescent protein. In : Science 273 (1996), Nr. 5280, S. 1392–1395.
- [61] Wachter, Rebekka M. ; Elsliger, Marc-André ; Kallio, Karen ; Hanson, George T. ; Remington, S J. : Structural basis of spectral shifts in the yellow-emission variants of green fluorescent protein. In : Structure 6 (1998), Nr. 10, S. 1267–1277.

[62] Jonasson, Gabriella : Etude théorique de l'extinction de fluorescence des protéines fluorescentes : champ de forces, mécanisme moléculaire et modèle cinétique, Paris 11, Diss., 2012.

**Titre :** Calculs de surfaces de l'énergie d'interactions entre le chromophore de la protéine fluorescente (YFP) et la tyrosine.

**Mots clés :** Les méthodes MP2 et DFT, chromophore, YFP.

**Résumé :** Le cadre général de ce mémoire est une étude théorique de l'énergie d'interactions entre le chromophore de la protéine fluorescente YFP et un acide aminé la tyrosine par deux méthodes de chimie quantique: MP2 et la DFT

Notre but est de déterminer la géométrie la plus stable du système ; et la méthode la plus fiable. Nous avons aussi comparé entre deux bases d'orbitales atomiques et deux fonctionnelles.

## ملخص

الاطار العام لهذا التقرير هو دراسة نظرية لتفاعلات الطاقة بين كروموفور YFP (البروتين الفلوري اصفر) و الاحماض الامينية (التيروسين) و هذا باستعمال طريقتين من مجالات الكيمياء: MP2, DFT. وهدفنا هو تحديد النظام الاكثر استقرارا و الطريقة الاكثر موثوقية و نقوم بمقارنة بين قاعدتين المدار الذري ووظيفتي طريقة DFT.

**العنوان:** حساب مساحة تفاعلات الطاقة بين كروموفور(البروتين الفلوري الاصفر) و(تيروزين)

**الكلمات المفتاحية :** طرق كيميائية MP2, DFT, كروموفور YFP

## **Abstract**

Theoretical study of the interaction between the chromophore of the Yellow Fluorescent Protein and the tyrosin

**Keywords:** chromophore, YFP, MP2, DFT

The general framework of this work is a theoretical study of the interaction the chromophore of the Yellow Fluorescent Protein (YFP) and an amino acid: the tyrosin. We used two methods of quantum **chemistry:** the method of perturbation of the second order (MP2) and the density functional theory (DFT).

Our aim is to determine the most stable geometry of the system and the reliable method. We, also compare between two atomic basis sets and two functionals.