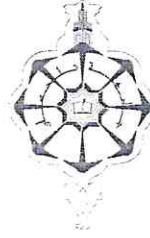


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID
TLEMCEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA
NATURE ET DE LA VIE ET
DES SCIENCES DE LA TERRE
ET DE L'UNIVERS
Département d' Ecologie et
Environnement



جامعة أبي بكر بلقايد
تلمسان
كلية علوم الطبيعة و الحياة
و علوم الأرض و الكون
قسم الإيكولوجيا و البيئة

Département d'Ecologie et Environnement

COURS Initiation à la Modélisation Moléculaire pour Master I & II SNV et STU

Présenté par : M. HASSANI Faïçal
Mme HASSANI née ABDELLI Imane
M. HALLOUCHE Fethi

Année universitaire 2020-2021

PREFACE

La modélisation moléculaire est une discipline qui regroupe les méthodes de calcul théorique afin de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes moléculaires aux moyens de programmes informatiques.

Avec la grande amélioration de ces outils informatiques et l'élucidation de la structure tridimensionnelle des protéines impliquées dans de nombreux pathologies, la modélisation moléculaire et plus précisément le docking moléculaire a rapidement investi dans de nombreux laboratoires de recherche qui se tournent de plus en plus vers ces méthodes afin d'améliorer leurs connaissances d'un mécanisme biologiques particulier.

Ce polycopié, conçu dans un but pédagogique s'adresse aux étudiants en chimie, en écologie, en biologie, et en pharmacie, ainsi qu'aux enseignants et aux chercheurs qui souhaitent acquérir les bases pour comprendre les travaux scientifiques traitant la modélisation moléculaire.

Pour faciliter les premières étapes de l'acquisition des connaissances de modélisation moléculaire, ce polycopié est organisé en cinq chapitres :

- La mécanique quantique.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.
- La minimisation de l'énergie stérique.
- Le docking moléculaire.

Une proposition de formation à la modélisation moléculaire en cursus des étudiants en SNV est fortement souhaitable.

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction	1
II.	Mécanique quantique	2
	A. Principe théorique	2
	B. Les méthodes ab-initio	5
	C. Les méthodes semi-empiriques	7
	D. Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	8
	E. Fonctions de bases	10
III.	Mécanique moléculaire	12
	A. Principe théorique	12
	B. Champs de force	13
	C. Paramétrisation	19
IV.	Dynamique moléculaire	20
V.	Minimisation de l'énergie stérique	23
	A. Principe théorique	23
	B. Méthodes de minimisation	25
VI.	Docking moléculaire	26
	A. Principe théorique	26
	B. Les algorithmes de docking moléculaire	27
	C. Les étapes de docking moléculaire	29
VII.	Conclusion	31
VIII.	Référence	32

I. Introduction :

La modélisation moléculaire est un outil scientifique multidisciplinaire, précieux pour des domaines fondamentaux (tels que la chimie et la biologie) ou appliqués (tels que la pharmacie et les ingénieries). Elle regroupe des méthodes de calcul théoriques afin de simuler le comportement d'un système moléculaire de façon statique ou dynamique[1].

Ces méthodes exploitent des lois de la chimie, de la physique et de la biologie dans des programmes informatiques spécifiques afin de prévoir la structure et la réactivité chimique des molécules ou du système moléculaires[2].

La modélisation moléculaire est relativement nouvelle. Malgré leur récente, ces méthodes sont de plus en plus utilisées et mieux reconnues aujourd'hui [3]. Ce développement peut être attribué à deux facteurs principaux :

- ① L'amélioration continue des outils informatiques (les processeurs des ordinateurs plus puissants, les mémoires plus importantes et les moyens infographiques très sophistiqués et plus conviviaux) : Ceci a permis l'intégration des concepts de chimie théorique dans les algorithmes capables d'exécuter les lourds calculs numériques (calculs de minimisation, calculs de dynamique moléculaire,...) et de stocker les données générées[4].
- ② L'élucidation des structures tridimensionnelles de nombreuses protéines, grâce aux progrès de la génomique, des techniques de cristallisation et de résolution structurale par diffraction de rayons X : Ceci a permis d'effectuer des simulations visant à comprendre les interactions de ces biomolécules entre elles ou avec de petites molécules, ce qui est à la base d'un grand nombre de phénomènes chimiques, biologiques et biochimiques [5].

Ces méthodes permettent de fournir des informations qui ne sont pas fournies par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la biochimie expérimentale. Ainsi, l'utilisation de ces méthodes se justifie par la possibilité d'effectuer une étude préparatoire, en général peu coûteuse, d'un phénomène d'intérêt afin de planifier une analyse expérimentale qui sera coûteuse, cela dans le but d'éviter au maximum les gaspillages ou les mauvaises directions. Elles sont considérées, au moins pour sa partie routine, comme une technique analytique au même titre que la RMN ou d'autres techniques spectroscopiques (IR, UV, ...) du côté prédiction et interprétation des résultats.

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories selon le niveau de théorie ou bien le type de calcul qu'elles utilisent [6]. On distingue :

- La mécanique quantique (MQ).
- La mécanique moléculaire (MM).
- La dynamique moléculaire (DM).

Il est à noter que l'association MQ/MM apparaît très porteuse, depuis quelques années, afin de profiter les avantages de ces deux méthodes[7].

II. Mécanique quantique :

A. Principe théorique :

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issu des travaux de Planck qui démontre que la lumière se comporte simultanément comme une onde et un flux des particules. Cette dualité onde corpuscule de la lumière est ensuite généralisée en 1923 par de Broglie à l'ensemble des particules matérielles, conduit ainsi à la mécanique ondulatoire [8]. Cette approche est ensuite généralisée en 1925 par Schrödinger[9].

Cette méthode est basée sur la résolution de l'équation de Schrödinger qui s'écrit pour les états stationnaires (1) :

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

Où :

Ψ : Fonction d'onde de la molécule.

\mathbf{E} : Energie totale d'une molécule.

\mathbf{H} : Hamiltonien total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons. Il est défini par la somme des cinq termes suivants :

❶ Terme cinétique des électrons (2) :

$$H_1 = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i \quad (2)$$

❷ Terme cinétique des noyaux (3) :

$$H_2 = -\frac{\hbar^2}{2M_k} \sum_k^N \Delta_k \quad (3)$$

❸ Terme de répulsions électrons – électrons (4) :

$$H_3 = + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (4)$$

❹ Terme de répulsions noyaux – noyaux (5) :

$$H_4 = + \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}} \quad (5)$$

❺ Terme d'attractions électron – noyaux (6) :

$$H_4 = - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{ki}} \quad (6)$$

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour les cas très simple tels que l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques.

Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire d'introduire de nombreuses approximations pour la résolution approchée de l'équation Schrödinger :

— **L'approximation de Born-Oppenheimer [10]**: Elle est la première et la plus fondamentale utilisée dans toutes les méthodes de mécanique quantique [11]. Les noyaux dans cette approximation sont considérés comme fixes, donc la fonction d'onde électronique dépend seulement de leurs positions et non de leurs mouvements.

L'énergie cinétique des N noyaux (H_2) s'annule et l'énergie de répulsion noyau – noyau (H_4) se ramène à une constante et l'hamiltonien total (H_{Total}) d'un système comportant N noyaux et n électrons est donnée par (7) :

$$H_{\text{Total}} = H_{\text{Electronique}} + H_{\text{Nucléaire}} \quad (7)$$

Où :

$$H_{\text{Electronique}} = H_1 + H_3 + H_5$$

$$H_{\text{Nucléaire}} = H_4$$

Et d'après le théorème des électrons indépendants, l'énergie totale sera égale à (8) :

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{Electronique}} + E_{\text{Nucléaire}} \quad (8)$$

Donc, le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est de la forme suivante (9) :

$$H_{\text{Electronique}} \Psi_{\text{Electronique}} = E_{\text{Electronique}} \Psi_{\text{Electronique}} \quad (9)$$

— **L'approximation d'Orbitales Moléculaires & Linear Combination of Atomic Orbitals (OM-LCAO)[12]** : Elle concerne la forme de la fonction d'onde, qui décrit l'orbitale moléculaire comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques.

L'objectif principale de cette approche est de déterminer l'énergie et la distribution électronique qui sont répartis en orbitales autour de la molécule [13]. Elle est particulièrement adaptée au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité.

Les techniques de modélisation basée sur la mécanique quantique sont classées parmi les méthodes les plus vigoureuses mais elles sont très coûteuses en termes de temps de calcul et ne sont dès lors applicables qu'à des systèmes moléculaires de taille restreinte.

Les méthodes de mécanique quantique sont divisées en trois groupes principaux :

- Les méthodes *ab-initio*.
- Les méthodes semi-empiriques.
- Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

B. Les méthodes *ab-initio* :

Les méthodes *ab-initio* sont des méthodes non empirique repose uniquement sur des principes théoriques, sans données expérimentales : toutes les intégrales sont rigoureusement calculées en utilisant un nombre minimal d'approximation, telles que celles de Born-Oppenheimer et de MO-LCAO. Parmi les méthodes *ab-initio*, on retrouve :

① La méthode Hartree-Fock :

C'est une méthode proposée par Hartree en 1927 [14], permettant de calculer des fonctions d'ondes poly-électroniques approchées en les écrivant sous la forme de produits de fonctions d'ondes mono-électroniques. Le système entier est donc décrit par une série d'équations Hartree-Fock, qui sont résolues par une approche itérative nommée champ auto-cohérent ou Self Consistent Field (SCF).

Dans cette méthode [15], l'équation de Schrödinger est résolue selon le principe vibrationnel dans laquelle la fonction d'onde approchée est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater [16, 17].

Des développements supplémentaires sont nécessaires par l'application de l'approximation OM-LCAO aux équations de Hartree-Fock, on obtient ainsi les équations de Roothaan.

On distingue deux formalismes pour calculer les orbitales moléculaires à l'aide de Hartree-Fock :

- **UHF (non restreint)** : utilise une orbitale distincte pour chaque électron, même s'ils sont appariés (utilisés pour les ions, les états excités, les radicaux, etc.).

- **RHF (restreint)** : utilise la même fonction spatiale orbitale pour les électrons de la même paire (bon pour les espèces avec paires d'électrons, aucune contamination de spin).

② Les méthodes Post-Hartree-Fock(ou Post-SCF) :

L'inconvénient majeur de la méthode Hartree-Fock est la résolution des interactions électrostatiques entre les électrons. Pour contourner cette difficulté, de nombreuses méthodes qui traitent la corrélation électronique, appelées aussi méthodes post-Hartree-Fock ou Post- Self Consistent Field, ont été développés pour inclure l'énergie de corrélation dans le calcul. La prise en compte de cette énergie est en général nécessaire pour une bonne description des systèmes et processus chimiques : Elle est définie comme la différence entre l'énergie exacte non relativiste et l'énergie Hartree-Fock.

Les méthodes les plus populaires et les plus fréquemment utilisées sont :

- **Les méthodes de perturbation Möller-Plesset** : Cette méthode est proposée par Möller-Plesset[18]. La perturbation la plus couramment utilisée en pratique est la perturbation au deuxième ordre, connue sous le nom de « MP2 ».
- **Les méthodes de « Interaction Configurations » (CI) [19]** : Ces calculs sont le plus souvent utilisés pour les états excités. Elles sont utilisées dans les niveaux CIS, CID, CISD ou QCISD.
- **Les méthodes de Coupled Clusters (CC)** : utilisées le plus fréquemment dans les variantes CCSD ou CCSD(T).

C. Les méthodes semi-empiriques :

C'est une méthode dans laquelle une partie des calculs de certaines intégrales nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales et cela dans le but de réduire le temps de calcul.

Dans les méthodes semi-empiriques, seuls les électrons de la couche de valence sont pris en considération dans le calcul; le reste des électrons de la couche interne étant inclus dans le cœur nucléaire. Parmi les méthodes semi-empiriques les plus couramment utilisées, on retrouve :

- ① **CNDO/2 (Complète Neglect of Differential Overlap / Version 2)** : Proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Elle est basée sur l'approximation valentielle et ZDO (Zéro Differential Overlap) et présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.
- ② **INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap)** : Proposée par Pople-Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états Singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange[20].

- ③ **MINDO/3 (Modified INDO / Version 3)** : Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Elle est paramétrée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme utilisé est très sophistiqué (Davidon-Fletcher-Powell).
- ④ **MNDO (ModifiedNeglect of DiatomicOverlep)** : Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Elle est basée sur l'approximation NDDO (Neglect of DiatomicDifferentialOverlep) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- ⑤ **AM1 (Austin Model 1)** : Proposés par Dewar en 1985. Elle est très populaire pour la modélisation des composés organiques, qui permet de corriger les défauts de la méthode MNDO.
- ⑥ **PM3 (ParametricMethod 3)** : Proposée par Stewart en 1989. Elle utilise presque les mêmes équations que la méthode AM1 avec un ensemble amélioré de paramètres. La méthode PM3 aurait tendance à prédire les énergies et les géométries mieux que la méthode AM1[21].
- ⑦ **SAM1 (Semi ab-initio Model 1)** : La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique[22].

D. Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :

Les bases de cette théorie (DFT, de l'anglais DensityFunctionalTheory) ont été introduites en 1927 par Thomas et Fermi [23, 24] puis développée par Dirac en 1928[25]. Actuellement, ces méthodes dans leur utilisation comme alternatives aux méthodes ab-initio sont fondées sur un autre niveau de théorie : les théorèmes de Hohenberg-Kohn (HK) [26]:

- L'énergie totale d'un système dans son état fondamental ne dépend que de sa seule densité électronique. Donc, l'énergie peut s'écrire comme une fonctionnelle de la densité électronique.
- Pour accéder à cette énergie, le principe variationnel (minimisation de l'énergie totale du système) peut être appliqué relativement à la densité électronique.

Donc, le principe de cette approche s'appuie sur la notion de densité électronique et non sur celle de fonction d'onde multiélectronique.

Par rapport aux méthodes ab-initio, la théorie de la fonctionnelle de densité possède les avantages suivantes :

- Le temps de calcul est considérablement réduit, car la densité électronique ne dépend que de trois variables seulement contre à N particules dans la fonction d'onde.
- Elle n'exige qu'une minimisation du potentiel d'énergie au lieu de la solution exacte de l'équation Schrödinger comme c'est le cas dans les méthodes ab-initio.

Dans cette méthode, on peut distinguer trois générations de fonctionnelles à savoir :

① Approximation de la densité locale (LDA, de l'anglais Local Density Approximation) :

Dans cette approximation, la densité électronique est supposée localement uniforme. Elle constitue une approche la plus simple pour exprimer l'énergie d'échange-corrélation, mais présente des défauts dont la surestimation des énergies de dissociation et la sous-estimation des longueurs de liaisons ce qui ne sont plus guère utilisées de nos jours.

Un des exemples les plus connus est la fonctionnelle VWN (Vosko, Wilk et Nusair) [27].

② Approximation du gradient généralisé (GGA, de l'anglais Generalized Gradient Approximation) :

Ces fonctionnelles introduisent dans leur expression un terme prenant en compte le gradient de la densité électronique, ce qui améliore très sensiblement les performances de la méthode, notamment pour les énergies de liaison dans les molécules, ainsi que les barrières d'énergie par rapport à l'approximation locale LDA.

Parmi les fonctionnelles les plus connues et les plus utilisées sont :

- La fonctionnelle d'échange de Becke (B88) [28-30].
- La fonctionnelle de Perdew (P86) [31-32].
- La fonctionnelle de Perdew et Wang (PW91) [33].
- La fonctionnelle de Lee Yang et Parr (LYP) [34].

③ Fonctionnelles hybrides :

La fonctionnelle hybride B3LYP est une fonctionnelle à trois paramètres (Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr) 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 Par [35].

Elle est la plus populaire permettant de mieux reproduire les énergies de liaison d'une série de molécule.

E. Fonctions de bases :

Les méthodes HF et DFT comportent un calcul d'intégrales de fonctions d'orbitales atomiques. Le nombre et la configuration de ces fonctions sont l'ensemble des fonctions de base.

On distingue deux sortes de fonctions de bases :

- ① Le premier type de bases est formé d'**orbitales de type Slater (STO)**.
- ② Le second type de bases est formé d'**orbitales de type Gaussian (GTO)**.

Le plus petit ensemble de fonction de base est appelé **STO-3G** : Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Il utilise seulement une STO avec des orbitales s pour les atomes d'hydrogène et des orbitales s et p pour les autres atomes.

On peut améliorer la qualité des résultats par l'utilisation :

- ① **L'ensemble de base split-valence telles que(3-21G, 4-31G, 6-31G) :**

Le premier nombre représente le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales 1s. les orbitales de valence sont représentées par deux fonctions qui sont composés de nombres de gaussiennes donnée dans la seconde partie des deux numéros de la dénomination de la base : la base 6-31G aura six gaussiennes pour l'orbitale 1s, trois gaussiennes pour une fonction représentant l'orbitale 2s et 1s gaussienne pour l'autre fonction et l'orbitale 2p aura aussi trois gaussiennes pour une des fonctions et une gaussienne pour l'autre.

- ② **Les fonctions de polarisation (indiqué par *) :**

On peut rajouter les orbitales d pour les atomes non-hydrogène (**6-31G***) ainsi que les orbitales p pour les atomes hydrogène (**6-31G****).

- ③ **Les fonctions diffusées :**

Il est recommandé d'ajouter ces fonctions à l'ensemble des fonctions de base pour les anions ou les composés riches en électrons. Le **6-31+G** rajoute les fonctions

diffuses s et p aux atomes non-hydrogènes et le **6-31++G** qui rajoute les fonctions p aux atomes hydrogène.

Il est également possible de combiner les fonctions de polarisation et les fonctions de diffuses.

III. Mécanique moléculaire :

A. Principes théoriques :

La mécanique moléculaire est une méthode de calcul largement utilisée pour la prédiction des structures et de leurs propriétés, comme l'énergie en se basant sur la mécanique classique [1][36-38].

Au même titre que les méthodes de mécanique quantique, la mécanique moléculaire est basée sur une alternative de l'approximation de Born Oppenheimer[39]mais:

- Seules les positions des noyaux sont prises en considération pour la résolution du problème chimique particulier.
- Elle n'utilise pas de fonction d'onde d'électron ni de densité électronique.

En mécanique moléculaire, chaque atome est considéré comme une masse sphérique (dotée d'un rayon et une charge déterminé) relié entre eux par des liaisons covalente assimilés à des ressorts (**Figure1**). On peut parler donc que la mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boules ». En fonction des interactions entre ces masses, des déformations structurelles peuvent avoir lieu.

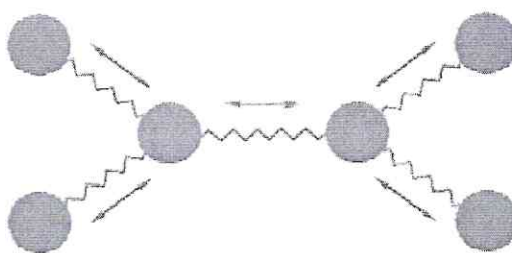


Figure 1 : Représentation mécanique d'une structure moléculaire.

L'idée directrice de cette méthode a été développée depuis 1930 par Andrews [40] qui consiste à établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le « **champ de force** ». Ce dernier, représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire [41].

L'avantage principal de la mécanique moléculaire par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Il est possible de traiter les macromolécules comme dans le cas des systèmes biologiques[42,43]. En revanche, Il est impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants[44].

B. Champs de force :

On appelle champ de force le modèle mathématique du système réel que l'on veut étudier. Il est basé sur l'utilisation d'une fonction d'énergie potentielle d'une molécule en fonction des coordonnées atomique.

En mécanique moléculaire, le champ de force regroupe les différentes fonctions contribuant au calcul énergétique, ainsi que les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions. Ces paramètres sont généralement identifiés à partir de données expérimentales ou évalués théoriquement (calcul ab-initio)[44].

L'énergie potentielle totale du système (E_{Total} ou $E_{\text{Stérique}}$) est exprimée empiriquement comme étant la somme des différentes contributions énergétiques[45-49].

Elle est constituée de deux parties(10):

$$H_{\text{Total}} = E_{\text{Intramoléculaire}} + H_{\text{Intermoléculaire}}(10)$$

1) L'énergie des interactions intramoléculaires (impliquant les termes des atomes liés) :

Ces termes sont responsables de la déformation du squelette d'un système et qui ne dépendent que des coordonnées internes des molécules. La combinaison de ces fonctions s'appelle le champ de force de valence [50]. Elle regroupe généralement les trois contributions énergétiques suivantes (11) :

$$E_{\text{Intramoléculaire}} = E_{\text{Stretching}} + E_{\text{Bending}} + E_{\text{Torsion}}(11)$$

❶ Energie d'élongation de liaison ($E_{\text{Stretching}}$) :

Elle est basée sur la loi de Hooke qui permet de mesurer la quantité d'énergie mise en jeu par les variations de longueur des liaisons covalente [50] entre deux atomes après extension ou compression à partir de leurs valeurs d'équilibre(Figure 2).



Figure 2 : Energie de déformation des liaisons

Elle peut s'écrire selon la formule suivante (12):

$$E_{\text{Stretching}} = \frac{1}{2} \sum_l k_l (l - l_0)^2(12)$$

Où :

l : Longueur de liaison.

l_0 : Longueur de liaison à l'équilibre.

k_l : Constante de force.

② Energie de l'angle de valence (E_{Bending}) :

Elle définit l'énergie impliquée dans les variations d'angle entre deux liaisons contigües de trois atomes[50] à partir de leurs valeurs d'équilibre (**Figure 3**).

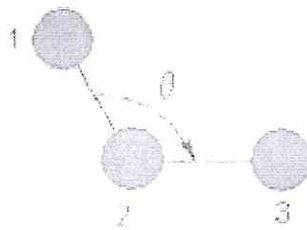


Figure 3 : Energie de déformation des angles de valence

Elle peut s'écrire selon la formule suivante (**13**) :

$$E_{\text{Bending}} = \frac{1}{2} \sum_{\theta} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (13)$$

Où :

θ : Angle de valence.

θ_0 : Angle de valence à l'équilibre.

k_{θ} : Constante de force.

③ Energie de torsion (E_{Torsion}) :

Elle est décrite par une fonction périodique développée en série de Fourier [50] qui permet de déterminer la quantité d'énergie lors de la rotation d'une molécule autour d'une liaison simple [51]. Ce terme énergétique de déformation des angles dièdres concerne trois liaisons et donc quatre atomes coplanaires (Figure 4).

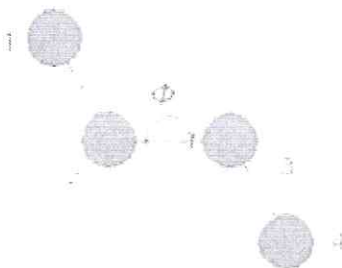


Figure 4 : Energie de torsion

Elle peut s'écrire selon la formule suivante (14) :

$$E_{\text{Torsion}} = \frac{1}{2} \sum_{\phi} k_{\phi} [1 + \cos(n\phi - \phi_0)] \quad (14)$$

Où :

ϕ : Angle de torsion.

ϕ_0 : Angle dièdre à l'équilibre.

n : Périodicité ($n = 1, 2, 3, \dots$).

k_{ϕ} : Constante de force.

2) L'énergie des interactions intermoléculaires (impliquant les termes des atomes non liés) :

Ces interactions prennent en compte les interactions qui n'interagissent pas par des termes mentionnés précédentes. Seuls les atomes séparés de plus de trois liaisons

sont considérés comme pouvant avoir des interactions non liées. Elle regroupe généralement les deux contributions énergétiques suivantes (15) :

$$E_{\text{Intermoléculaire}} = E_{\text{Van Der Waals}} + E_{\text{Electrostatique}} \quad (15)$$

❶ Energie de Van Der Waals (E_{VDW}) :

Cette énergie est représentée en fonction de la distance interatomique et chaque atome possède un rayon de Van Der Waals. La distance de contact entre deux atomes ou la distance pour laquelle l'énergie de Van Der Waals est minimum, correspond à la somme de leurs rayons caractéristique.

Elle est décrite par le potentiel de LENNARD-JONES[6] qui constitue de deux termes (Figure 5) :

- **Un terme attractif** : représentant les interactions d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques entre deux atomes neutres et produisent une force de dispersion de LONDON [13].
- **Un terme répulsif** : du à l'exclusion de PAULI, traduisant le recouvrement des nuages électroniques à courtes distances [50]: Plus la distance est très courte plus la répulsion entre ces deux nuages est très forte.

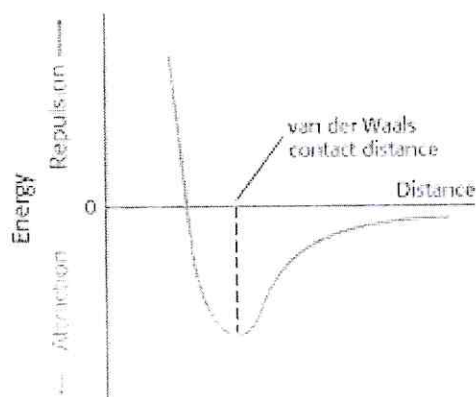


Figure 5: Courbe d'énergie de Van de Waals

Elle peut s'exprimer selon la formule suivante(16):

$$E_{VDW} = \sum_{i<j} \left[\left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} \right) - \left(\frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \right] (16)$$

Où : A_{ij} et B_{ij} sont des paramètres dépendant de la nature des atomes i et j , distants de r_{ij} .

② Energie électrostatiques (E_{Eelc}) :

L'énergie de cette interaction est décrite par une simple loi de coulomb. Il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacun une charge partielle [13][52]. Ces charges sont généralement déterminées par des calculs de mécanique quantique ab-initio ou semi-empiriques.

Elle peut s'exprimer selon la formule suivante (17) :

$$E_{Electrostatique} = \sum_{i<j} \left(\frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}} \right) (17)$$

Où : q_i et q_j sont des charges partielles des atomes i et j , distants de r_{ij} . ϵ_{ij} est la constante diélectrique rendant compte de l'atténuation de l'interaction électrostatique par l'environnement.

Il est important de noter que la notion de transférabilité est très importante en mécanique moléculaire puisque le but est de construire un modèle mathématique qui décrit un ensemble de molécules et non pas une seule [41]. Pour qu'un champ de force soit transférable d'une molécule à l'autre, cette approche de modélisation tient compte des interactions entre atomes plus éloignés c'est-à-dire séparés par un nombre de liaisons supérieurs à deux.

C. Paramétrisation :

Il est nécessaire de rappeler que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes contributions permette de reproduire une série de résultats expérimentaux. Ce paramétrage s'adresse généralement à une catégorie particulière de composés et la compatibilité d'un système de champ de force à un autre n'est pas souvent possible [53]. On peut ainsi trouver des champs de forces destinés plus spécialement à la modélisation de petite molécule organique[54], de macromolécule comme les protéines et les acides nucléiques [54], de nucléotides [55]et de complexes organométalliques [54]. Il est donc important, dans un premier temps, de vérifier si le champ de force choisi est adapté au système à étudier.

L'amélioration des champs de force, représente un enjeu majeur pour le succès des méthodes de la simulation moléculaire à prédire avec précision et de façon objective les propriétés et le comportement du système moléculaire[13]. Par ailleurs, puisqu'il n'y a pas de règles absolues concernant le nombre et le type des contributions énergétiques utilisables, on retrouve un grand nombre de champs de force différents en mécanique moléculaire [56].

Selon la paramétrisation, on peut citer ceux qui sont plus largement utilisés dans les calculs de la mécanique moléculaire:

- ❶ **MM2 / MM3 / MM4** : Développés par Allinger et Col. Le MM2 [57]a été conçu au début pour les molécules simples (alcanes, amines, ...), et ses versions améliorés MM3 [58]et MM4 [59]lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
- ❷ **AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement)** :Développé par Kollman et Col [60].Il est paramétré pour les protéines et les acides nucléiques.
- ❸ **OPLS (Optimised Potentials for Liquid Simulation)** : Développé par W.L Jorgensen & J. Tirado Rives [61]. Il permet la description des propriétés de solvation.

- ④ **GROMOS (GRONingenMolecular Simulation program package)** : Développé par Van Gusteren[62]. Il est conçu spécialement pour étudier les interactions des biomolécules en milieu aqueux.
- ⑤ **CHARM BiO+ (Chemistry at HARvard Molecular mechanics)**:Développé par Karplus et Col [63]. Il est paramétré pour les acides aminés et les protéines. Comme il peut traiter d'autres biomolécules.
- ⑥ **SPASIBA (Spectroscopic Potential Algorithm for SimulatingBiomolecularconformationalAdaptability)** :Développé par Gérard Vergoten et Col [64]. Il combine le champ de force spectroscopique modifié d'Urey-Bradly-Shimanouchi[65] et le champ de force AMBER.
- ⑦ **EMO (Energyof MOlecule)** : Développé par B. Blaive[66]. Il est basé sur le champ de force MM2. Il est articulé autour de trois menus :
 - **Menus 1** : Entrée de la molécule à l'aide du clavier.
 - **Menus 2** : Manipulation géométrique sur la molécule.
 - **Menus 3** : Minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire.

IV. Dynamique moléculaire :

La dynamique moléculaire est une approche la plus fréquemment utilisée pour la simulation de système réel et ses premiers travaux ont été faits par RAHMAN en 1964 puis en 1971 [67, 68].

Le principe de base de cette méthode consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en fonction du temps [69]. Elle va spécifier comment les vitesses et les positions de chaque atome du système varient au cours du temps auquel correspond un ensemble de conformations successives du système [70].

Elle repose sur l'intégration de la seconde équation de mouvement de Newton pour chaque atome constituant le système étudié[4]. L'intégration de ces équations se fait en subdivisant la trajectoire en une série d'état sur un court intervalle de temps dont la longueur définit le pas d'intégration Δt ; ce qui conduit à une trajectoire en fonction du temps. Cette procédure est rendue possible par l'utilisation des algorithmes comme celui de Verlet et de Verlet-Leapfrog[71].

Le pas d'intégration Δt est considéré en fonction du mouvement moléculaire le plus rapide. Pour les systèmes moléculaires courant, le mouvement le plus rapide est l'élongation des liaisons impliquant un atome d'hydrogène. Ces mouvements atomiques correspondent à des vibrations autour d'un minimum d'énergie ou au passage d'un minimum local à un autre [70].

Une simulation de dynamique moléculaire se déroule généralement en quatre phases distinctes :

① Initialisation :

La dynamique moléculaire requiert un jeu de coordonnées et vitesses initiales. La géométrie de départ utilisée provient d'une structure établie expérimentalement ou bien générée à partir du champ de force utilisé qui sont les mêmes que ceux employés dans les méthodes de minimisation.

Cette étape de minimisation est nécessaire pour d'éliminer toutes les interactions fortement défavorables et d'éviter qu'une énergie mécanique trop forte ne détériore l'assemblage moléculaire dès le début de la production de dynamique moléculaire.

② Thermalisation :

Il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température de référence (généralement 300 Kelvin) par augmentation progressif les vitesses des atomes.

Les vitesses de départ des atomes sont attribuées aléatoirement selon la distribution gaussienne de Maxwell-Boltzmann correspondant à la température [71].

Cette phase peut durer entre 2 à 10 PS de simulation (200 à 1000 pas d'intégration Δt).

③ Equilibration :

Une fois la température souhaitée atteinte, il est nécessaire d'équilibrer le système par la stabilisation de l'énergie totale et par conséquent sa température.

Le contrôle de l'énergie totale est effectué par « réajustement » régulière de la température qui devant pas s'écarter de ± 10 Kelvin par rapport à la température de référence. Il est noté que les vitesses des atomes ne sont plus modifiées.

Cette phase dure en moyenne de 10 à 20 PS.

④ Production :

Durant cette phase, le système évolue librement, sans contrainte. Elle donne la trajectoire de simulation de dynamique moléculaire proprement dite et qui va servir à l'analyse du comportement du système moléculaire.

Pour vérifier qu'elle est exploitable, il est recommandé de :

- Surveiller la stabilité du système par l'intermédiaire de l'énergie totale et de la température.
- Sauvegarder les coordonnées, les vitesses et l'énergie,... toutes les 0,05 ou 0,1 PS.

Si la valeur de l'une de ces grandeurs ne reste pas constante, cela signifie qu'il y a eu une incompatibilité entre les paramètres de simulation utilisés [13] notamment :

- La phase d'équilibration trop courte.
- Le pas d'intégration n'est pas adapté.

Cette phase peut durer en moyenne entre 60 à 100 PS.

V. Minimisation de l'énergie stérique :

A. Principe théorique :

Dans un système moléculaire à N atomes, l'énergie potentielle (E) est une fonction de $3N$ coordonnées cartésiennes et le nombre de degré de liberté est égal au nombre de coordonnées internes c'est-à-dire $3N - 6$. La complexité de ce système est due au grand nombre de variables et paramètres dont elle dépend, on parle ainsi d'hypersurface d'énergie potentielle.

La surface d'énergie potentielle (PotentialEnergy Surface « PES ») est l'un des modèles les plus réussis en chimie computationnelle. Elle permet de faire le lien entre les concepts chimiques clés et les caractéristiques géométriques de base des surfaces.

Le principe de base de la minimisation de l'énergie potentielle d'un système moléculaire consiste à résoudre un problème d'optimisation de la géométrie à plusieurs variables indépendantes : à partir des coordonnées cartésiennes des atomes dans la structure initiale, on recherche un nouveau jeu de coordonnées à optimisée qui réduit à son minimum l'énergie du système[72].

Lors de la minimisation de l'énergie stérique, l'ensemble des structures d'essai est généré en faisant varier les degrés de liberté les plus flexibles à savoir les angles dièdres [73] qui sont plus mous que les autres coordonnées internes (angle de valence, élongation d'une liaison) [74]. Pour pouvoir faire varier tous les angles dièdres d'une molécule, on dresse une grille pour obtenir toutes les possibilités combinatoires : une molécule avec trois angles dièdres va générer 216 conformations et pour une molécule ayant neuf angles dièdres on arrive à plus de 10 millions de conformation possibles [75].

L'analyse conformationnelle est un moyen efficace de prédiction des conformations stables d'une structure moléculaire correspondant à des points minima de l'hypersurface d'énergie potentielle, et son identification s'effectue à l'aide d'algorithmes de minimisation.

Pour trouver tous ces minima, les géométries de départ brutes doivent couvrir toute la surface d'énergie potentielle. Le point de plus basse valeur d'énergie est appelé minimum global d'énergie par opposition aux autres minima qui sont définis comme étant des minima locaux d'énergie.

Les algorithmes de minimisation ne permettent de trouver que le minimum local d'énergie le plus proche de la conformation de départ sans franchir les barrières énergétiques (figure 6).

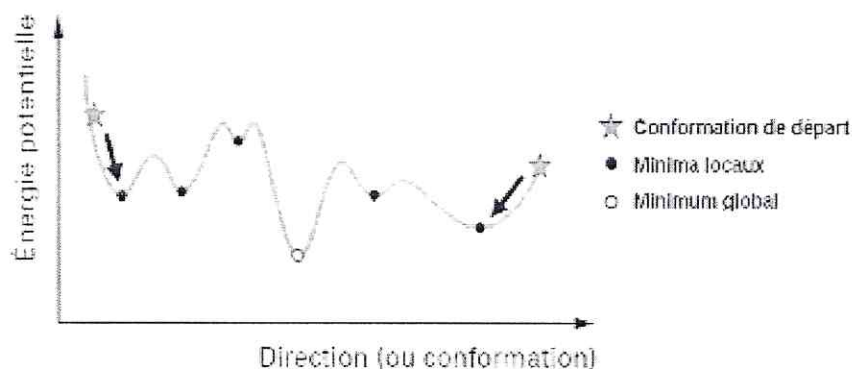


Figure 6 : Principe d'une minimisation d'énergie statique

En pratique, l'analyse conformationnelle utilise exclusivement la mécanique moléculaire pour minimiser l'énergie stérique [76], puisqu'elle permet de traiter des grosses molécules.

Il est important de noter que :

- Les champs de force différents génèrent des surfaces de potentiel différentes.
- La localisation des minima locaux dépend du champ de force utilisé : il apparaît 262 conformations d'énergie minimale pour le cycloheptadecane avec MM2 et seulement 134 conformations avec MM3 [77].
- Les différents champs de force donnent généralement les mêmes résultats pour de petites molécules, mais présentent des divergences dans les conformations des molécules plus complexes [73].

Donc l'analyse conformationnelle est une méthode qui permet de calculer l'énergie relative associée à la conformation d'une molécule [75] et les méthodes de minimisation jouent les deux rôles principaux notamment:

- L'optimisation de géométrie des molécules, c'est-à-dire d'éliminer toutes les interactions stérique fortement défavorables [78].
- L'exploration dans l'espace conformationnelle qui permet d'avoir une estimation de la barrière de potentiel entre deux conformations.

B. Méthodes de minimisation :

Les méthodes de minimisation sont basées sur le calcul des dérivés de la fonction d'énergie par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule, et en cherchant l'endroit où les dérivés s'annulent simultanément. Les principales méthodes de minimisation sont :

① La méthode « SteepestDescent » :

Elle se base sur le calcul de la dérivée première de la fonction énergétique par rapport aux coordonnées géométriques afin de déterminer la distance au minimum énergétique le plus proche et dans quelle direction modifier les coordonnées de chaque atome de la structure moléculaire.

② La méthode « Conjugate Gradient » :

Elle se base sur le calcul du gradient de la fonction énergétique par rapport aux coordonnées géométriques. La distance au minimum énergétique le plus proche dans cette direction est déterminée à partir des dérivées secondes de la fonction énergétique.

③ La méthode de Newton-Raphson :

Dans cette méthode, l'algorithme utilise à la fois les dérivées premières et secondes des gradients pour localiser les minima d'énergie. Elle est particulièrement adaptée pour les systèmes moléculaires de grande taille.

La méthode « SteepestDescent » est une technique grossière qui converge très rapidement vers le minimum d'énergie. Les deux dernières méthodes ont l'avantage de conduire à des résultats plus précis et une meilleure convergence vers le minimum d'énergie que la méthode « SteepestDescent », mais elles nécessitent de temps de calcul importants lorsque la conformation initiale de la structure est éloignée d'un minimum énergétique [79].

Compte tenu des avantages et inconvénients de chacune des méthodes de minimisation de l'énergie et dans le but de diminuer le temps des calculs, il est recommandé d'utiliser au préalable la méthode « SteepestDescent » pour une convergence rapide vers le minimum énergétique le plus proche, suivi l'une des deux autres méthodes décrites ci-dessus, permettant aussi une convergence précise vers ce minimum[41].

VI. Docking moléculaire :

A. Principe théorique :

Docking moléculaire (ancrage ou amarrage en français) vise à prédire la structure d'un complexe formé de deux molécules, dans lesquelles différentes approches sont combinées pour déterminer ses modes d'interaction, en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur [80, 81].

L'interaction récepteur-ligand est la première étape de la plupart des processus biologique et la compréhension théorique de ces interactions (mode de fonctionnement, les résidus mis en jeu,...) est d'une grande importance pour pouvoir expliquer les mécanismes qui influent sur l'affinité entre les molécules[82].

Il est noter que :

- Le récepteur : est un terme générique désigne la cible biologique. Il s'agit d'un récepteur macromoléculaire, le plus souvent une enzyme ou une protéine dont la structure tridimensionnelle est connue et qui possède un ou plusieurs sites actifs spécifiques, plus ou moins accessibles selon les cas.
- Le ligand : est un terme générique désigne le substrat et l'inhibiteur, le plus souvent, une molécule flexible étrangère de petite taille.

La liaison entre le ligand et récepteur introduit un signal biologique qui permet avoir diverses formes.

B. Les algorithmes de docking moléculaire :

Dans le domaine de docking moléculaire, plusieurs programmes ont été développé afin d'étudier au niveau atomique les différentes interactions existantes entre deux entités moléculaires (récepteur-ligand). Elle est donc des outils particulièrement performants et très utiles en biologie, pharmacie et médecine.

A l'heure actuelle, plus de 30 programmes de docking moléculaire sont disponibles [83]. Parmi ceux-ci et qui ont déjà prouvé leur efficacité, on peut citer par exemple : Gold [84], FlexX[85], Autodock[86], UCSF Chimera[87], MOE [88], Molegro Virtual Docker (MVD) [89], Surflex[90] et Glide [91].

Ces programmes diffèrent les uns des autres sur la façon de représenter le système moléculaire et la manière de déterminer le score de docking.

Les premiers logiciels de docking étaient basés sur le modèle « clé-serrure » proposé en 1958 par Emil Fischer [92], en considérant le récepteur et le ligand rigides. Il faut attendre 1958 pour Koshland Marie brut [93] pour introduire une nouvelle approche pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques.

On peut distinguer deux niveaux de docking :

- ❶ **Le docking flexible** : il est capable de traiter la flexibilité des deux molécules, mais la flexibilité permise est limitée pour simplifier les modèles [94].
- ❷ **Le docking semi-flexible** : dans ces procédures en considérant la protéine comme un corps rigide, la flexibilité du ligand seule est prise en compte pour l'obtention de complexes.

La quasi-totalité des programmes de docking utilisés actuellement reposent sur une approche semi-flexible ce qui augmente les chances de simuler correctement le mode d'interaction récepteur-ligand [95,96].

Les algorithmes de recherche de la flexibilité du ligand peuvent se classer en trois approches [97] :

❶ **L'approche combinatoire :**

Elle est basée sur des grilles de valeurs pour chaque degré de liberté, et chacune de ces grilles est explorée de manière combinatoire au cours de la recherche de la flexibilité du ligand.

❷ **L'approche stochastique :**

Elle consiste à effectuer des changements aléatoires dans la structure tridimensionnelle du ligand. Habituellement, il s'agit de modifier à chaque fois un degré de liberté. Un des principaux algorithmes stochastiques est la méthode de Monte Carlo [98].

❸ **L'approche déterministe :**

Il s'agit de l'approche la plus simple et la plus directe. Dans cette approche, l'état initial détermine les mouvements à effectuer pour générer l'état suivant. Cet état

devant être d'énergie égale ou inférieure à celle de l'état initial. L'exemple le plus répandu est la dynamique moléculaire.

C. Les étapes de docking moléculaire :

Le docking moléculaire comprend essentiellement deux étapes (**figure 7**):

① Etape 01 : Le docking proprement dit

C'est l'étape de sélection qui consiste à placer le ligand dans le site actif de récepteur et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles ce qui nous permet de générer une liste de complexes (récepteur-ligand) représentant les modes d'interactions les plus favorables.

Théoriquement, ces complexes sont favorables si la variation d'énergie libre globale de complexation est négative ($G_{\text{complexation}} < 0$).

Le plus souvent, ce mode d'interaction réel n'est pas connu et pour rechercher manuellement toutes les conformations et orientations possibles des ligands [99], directement par le modélisateur, s'avère impossible d'un point de vue pratique. Pour contourner cette difficulté, les algorithmes de docking ont été conçus pour rechercher de manière automatisée et de façon objective, rapide et efficace les modes d'associations les plus favorables ce qui améliore la précision des simulations [100-102].

② Etape 02 : Le scoring

C'est l'étape de classement qui consiste à évaluer de l'énergie libre et de donner un score aux poses sélectionnées par une procédure de docking et ordonne ensuite ces complexes qui nous permettent de retenir que des complexes récepteur-ligand le plus réaliste déterminé expérimentalement [80][100, 103].

Le principe consiste à vérifier la fréquence à laquelle chaque complexe apparaît parmi les X complexes les mieux classés selon différentes fonction de score (X = 5 ou 10 le plus souvent). Plus la fréquence élevée, plus la probabilité que ce complexe représente le réel mode d'association est élevé[103].

On peut classer ces fonctions de score en 03 catégories [104, 105]:

- Fonction de score basée sur des champs de forces.
- Fonction de score Knowledge-based.
- Fonction de score empirique.

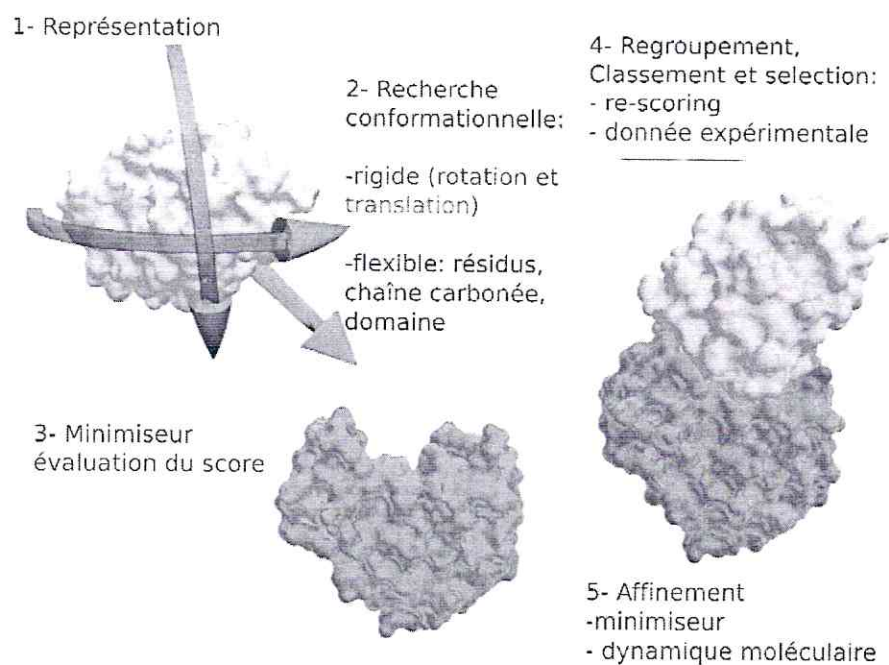


Figure 7 : Protocole général de docking

VII. Conclusion :

La modélisation moléculaire est une approche théorique relativement nouvelle qui joue un rôle complémentaire à l'expérimentation. Elle permet de prévoir la structure et la réactivité chimique du système moléculaire. Ses méthodes sont de plus en plus utilisées au domaine de la biologie, notamment le docking moléculaire qui vise à prédire la structure et les modes d'interaction entre les molécules.

VIII. Références :

- [1] J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, **2004, 37-41.**
- [2] Leach A. R. Molecular modeling. Principales and applications. Prentice Hall, Harlow, *End ed*, **2001.**
- [3] W. F. V. Gunsteren, H.J.C. Berendsen. Computer simulation of Molecular Dynamics : Methodology, applications, and prespectives en Chemistry. *Angew. Chem. Int. ED. Engl.*, **29, 992-1023 (1990).**
- [4] Frinkel D, Smit B, Understanding molecular simulation : From algorithms to applications. *Academic Press, London, 2 nd ed.*, **2002.**
- [5] J. G. S. Mala, S. Tekenchi. Understanding structural features of microbial lipases – an overview. *Analytical Chemistry Insights*, **9-19 ; 2008.**
- [6] C. Audouze, vers une parallélisation par bandes en chimie quantique, laboratoire de mathématique, UMR CNRS 8628, Université paris – sud, **1-8, 2003.**
- [7] N. Renter, A. Dejaegere, B. Maignet, M. Karplus. Frontier bonds in QM/MM méthodes : a comparaison of different approches. *J. Phys. Chem. A.*, **104, 1720-1735 (2000).**
- [8] L. de Broglie. Thèse de la faculté des Sciences de Paris (**1924**).
- [9] E. Schrödinger : « Quantisierung als Eigenwert problem », *Annalen der Physik.*, **1926, 79, 361-376.**
- [10] M. Born, J.R. Oppenheimer : « Quantum theory of the molecules », *Annalen der Physik.*, **1927, 84, 457-484.**
- [11] W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople : « Ab-initio Molecular Orbital Theory », *John Wiley and Sons, New York.* **1986.**
- [12] R. S. Mulliken : « Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions », *The journal of Chemical Physics.*, **1955, 23, 1833-1846.**
- [13] H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, **1996.**

- [14] D. R. Hartree. The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part I. Theory and methods. *Proc. Camb. Phil. Soc.* **24**, 89 – 110 (1928).
- [15] Rivail, J.L. Eléments de chimie Quantique à l'usage des chimistes. *Inter Editions : Paris*, 1994.
- [16] J. C. Slater, *Phys. Rev.* **48** (1930), 48, 35.
- [17] J. C. Slater, *adv. Quantum Chem.* **6** (1972) 1.
- [18] C. Möller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **46** (1934) 618.
- [19] I. Shavitt, Methods of Electronic Structure Theory, H. F. Shaefer, Ed., *Plenum Press, New York*, p189 1977.
- [20] J.A. Pople, D. L. Beveridge, P. A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, **1967**, **47**, 2026.
- [21] Young, D., « Computational Chemistry : A practical guide for applying techniques to real world problems », Chapitre 4, *éditions Wiley Inter-Science*, (2001), p.32-41.
- [22] Leach, A.R, Empirical force field models : molecular mechanics, in *Molecular modeling principes and applications*, *Longman, A.W., Editor : Harlow, England*. 1996.
- [23] E. Fermi, Un Metodo Statistico per la Determinazione di alcune Priorieta dell' Atome, *Rend. Accad Naz. Lincei* **6**, 602-607, 1927.
- [24] L. H. Thomas. The calculation of atomic fields. *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **23**, 542 – 548 (1927).
- [25] P. A. M. Dirac, *Proc. Roy. Soc. London A* **117** (1928) 610-624. (b) P. A. M. Dirac, *Proc. Roy. Soc. London A* **118** (1928) 351-361.
- [26] P. Hohenberg, W. Kohn. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.*, **136**, 864-871 (1964).
- [27] 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.
- [28] A. D. Becke, Density Functional calculations of molecular bond energies, *J. Chem. Phys.* **84**, 4524-4529, 1986.
- [29] A. D. Becke, Density Functional exchange energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev A*. **38**, 3098-3100, 1988.

- [30] A. D. Becke, Density Functional Thermochemistry. 3. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648-5652, 1993.
- [31] Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* **33** (1986) 8822.
- [32] J. P. Perdew, Electronic Structure of Solids, P. Ziesche and H. Eschrig, *AkademieVerlag, Berlin*, 1991.
- [33] J. P. Perdew, Wang (Y.), Accurate and simple analytic representation of the electron gas correlation energy, *Phys. Rev. B* **45**, 13244-13249, 1992.
- [34] Lee (C.), Yang (W.), Parr (R.G.), Développement of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electro density, *Phys. Rev. B* **37**, 785-789, 1988.
- [35] F. Neese. Prediction of molecular properties and molecular spectroscopy with density functional theory : from fundamental theory to exchange-coupling. *Coord. Chem. Rev.*, **253**, 526-563 (2009).
- [36] U. Bukert, N. L. Allinger, Molecular Mechanics, *American Chemical Society monograph*, 1982, 177, Washington, DC.
- [37] J. E. Williams, P. J. Strang, P. von R. Schleyer, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 1968, 19, 531.
- [38] D. Liotta, Advances in Molecular Modeling, *Ed. JAI Press*, P1. 1988.
- [39] B. Donald, K. Boyd, B. Lipkowitz, Molecular Mechanics. The Method and its underlying Philosophy. *J. Chem. Educ.*, **59**, 269. 1982.
- [40] Andrews, D. H. *Phys. Rev.*, **36**, pp. 544. 1930.
- [41] 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.
- [42] P. Chaquin, Manuel de chimie théorique, Application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire, 190. 2000.
- [43] Young, D., « Computational Chemistry : A practical guide for applying techniques to real world problems », Chapitre 6, *éditions Wiley Inter-Science*, (2001), p.49-59.
- [44] N. L. Allinger : Calculation of molecular structure and energy by force field methods, *adv. Phys. Org. Chem*, **13**, 1-82, 1976.
- [45] I. Soury-Lavergne Navizet, thèse de doctorat, université Paris 6, France, 2004.

- [46] A. Soldera. Modélisation moléculaire des polymères linéaires. Techniques de l'ingénieur AF, **2007, 6-042.**
- [47] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, P. Winer, *J. Am. Chem. Soc*, **106, 765., 1984.**
- [48] W.L. Jorgensen and J. T. Rives, *J. Am. Chem. Soc*, **110, 1657, 1988.**
- [49] W. F. Van Gustern, M. Karplus, *Macromolecules*, **1, 128., 1982.**
- [50] F. Bo-tao, Z. Rui-sheng. Introduction to computer Chemistry, *Lanzhou University Press* (1999).
- [51] Marie LEDECQ, Thèse de doctorat, Université de Notre-Dame de la Paix, France, **2004.**
- [52] M.J. McQuaid, H. Sun, D. Rigby. Development of COMPASS force field for molecules with aliphatic azide chains. *Journal of Computational Chemistry*.**25, 61-71 ; 2004.**
- [53] Lipkowitz, K. B., « Abuses of molecular mechanics : Pitfalls to avoid ». *J. ChemEduc*, **72 (12) ; pp. 1070-1075, 1995.**
- [54] San Diego ; Biosym/MSI, Discover User Guide,. **October 1995.**
- [55] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D.T. Nguyen, D. A. Case : « An all atom force field for simulation of proteins and nucleic acids », *J. Comp. Chem.*, **1986, 7, 230-252.**
- [56] A.T. Hagler, J. Moul. Computer simulation of the solvent structure around biological macromolecules. *J. Nature.*, **272, 222-6 (1978).**
- [57] N. L. Allinger. Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms. *Am. J. Chem. Soc.*, **99, 8127-8134 (1977).**
- [58] N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J-H.Lii : Molecular Mechanics, the MM3 force field for Hydrocarbons, *J. Am. Chem. Soc.***111, 8551, 1989.**
- [59] N. L. Allinger, K. Chen, J-H.Lii. An improved force field (MM4) for saturated hydrocarbons. *J. Comp. Chem*,**17, 642-668, 1996.**
- [60] D.A. Pearlman, D.A. Case, J.W. Caldwell, W.S. Ross, T.E. Cheatham III, S. De Bolt, D. Ferguson, G. Seibel, P. Kollman. Amber, a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to stimulate the structural and energetic properties of molecules. *Computer Physics Communications*,**1995, 91, 1-41.**

- [61] W. L. Jorgensen, J. T. Rives. The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1657-1666, 1988.
- [62] W.F. Van Gunsteren, M. Karplus : Protein dynamics in solution and in a crystalline environment : a molecular dynamics study, *Biochemistry*. **21 (10)**, 2259-2274, 1982.
- [63] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus. CHARMM : A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations, *J. Comp. Chem*, **4**, 187-217, 1983.
- [64] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton : The structures and vibrational frequencies of a series of aliphatic alcohols as obtained using the spectroscopic potential SPASIBA, *Journal of molecular Structure*. **378**, 249-256, 1996.
- [65] T. Shimanouchi : Force constants of small molecules, *Pure. Appl. Chem*, **7**, 131-146, 1963.
- [66] B. Blaive, G. Legsai, R. Lai : Utilisation of d0, d1, d2 electron configurations to obtain parameters for transition metals in the molecular mechanics of dioxo- or diimidotetrahedral complexes (Cr, Mo, Re, Os), *J. Mol. Struct*, **354**, 245-250, 1995.
- [67] A. Rahman, *Phys. Rev*, **136**, A 405. 1964.
- [68] A. Rahman, F. H. Stillinger, *J. Chem. Phys.*, **5**, 3336, 1971.
- [69] J.C. Phillips, R. Braun, W. Wang, J. Gumbart, E. Tajkhorshid, E. Villa, C. Chipot, R.D. Skeel, L. Kalé, K. Schulten. Scalable molecular dynamics with NAMD. *Journal of Computational Chemistry*, **2005**, **26**, 1781-1802.
- [70] J.A. McCammon, S.C. Harvey; "Dynamics of Proteins and Nucleic Acids" Cambridge, 1987.
- [71] P. Rabinowitz, P.J. Davis. *Methods of Numerical Integration*, 2007.
- [72] E. Leontidis, J.J. Pablo, M. Laso, U.W. Suter, *Adv. Polym. Sci*, **283**. 1994.
- [73] J. Bartol, P. Comba, M. Melter, M. Zimmer, *Journal of computational Chemistry*, **P2**, 1999.
- [74] A.R. Leach, Energy minimisation and related methods for exploring the energy surface, in *Molecular modeling: Principles and applications*, Addison Wesley Longman Ltd: Harlow. 260. 1996.

- [75]M. Baaden, Outils pour etudier la structure et la dynamique des peptides et des proteines, (Institut de Biologie Physico-Chimique, PARIS) CNRS UPR9080, **P36. 2003.**
- [76]G. Keseru, I. Kolossvary, Molecular Mechanics and Conformational Analysis in Drug.Design, Departement of chemical Information Technology, Technical University of Budapest, Blackwell Science Ltd, **1999.**
- [77]C.L. Brooks, M. Karplus, B.M. Pettitt, Proteins.*Advences in Chemical Physics, Willey: New York, LXXI,1998.*
- [78]Skipper NT, Chang F-RC, Sposito G: Monte Carlo simulation of interlayer molecular structure in swelling clay minerals. 1. Methodology. *Clays and Clay Minerals***1995, 43(3): 285-293.**
- [79]A. Aumelas. L'Analyse conformationnelle: perspectives et limites actuelles. *Edition Butterworths,P 202. 1971.*
- [80]G.L. Warren, C. Webster Andrews, A.M. Capelli, B. Clark, J. La Londe, M.H. Lambert, M. Lindvall, N. Nevins, S.F. Semus, S. Senger, G. Tedesco, I.D. Wall, J.M. Woolven, C.E. Peishoff, M.S. Head. A critical assessment of docking programs and scoring functions.*Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49, 5912-5931.*
- [81] D. Duhovny, R. Nussinov, H.J. Wolfson, Efficient unbound docking of rigid molecules, **2002.**
- [82] A.R. Leach, B.K. Shoichet, C.E. Peishoff. Prediction of protein-ligand interactions. Docking and scoring : successes and gaps. *Journal of MedicinalChemistry,2006, 49, 5851-5855.*
- [83] A. Grosdidier:“ Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives“, Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble :Université Joseph Fourier. France. **p 90, 2007.**
- [84] G. Jones, P. Willett, R.C. Glen:“ Molecular recognition of receptor sites using a genetic algorithm with a description of desolvation”, *J Mol Biol.,1995, 245, 43-53.*
- [85]Rarey M., Kramer B., Lengauer T., Klebe G. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm.*J MolBiol,1996, 261, 470-489.*

- [86] Morris G. M., Goodsell D. S., Halliday R. S. and al. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J. Comput. Chem.*, **1998**, **19**, 1639-1662.
- [87] E.F. Pettersen, T.D. Goddard, C.C. Huang, G.S. Couch, D.M. Greenblatt, E.C. Meng, et al: "UCSF Chimera – a visualization system for exploratory research and analysis", *J ComputChem*, **2004**; **25 (13)**, 1605–1612.
- [88] S. Vilar, G. Cozza, S. Moro: « Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): application of QSAR and molecular docking to drug discovery », *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, **8**, 1555–1572.
- [89] Molegro Virtual Docker v. 5.1. MolegroApS. Aarhus, Denmark, **2012**.
- [90] Jay A, Jain N. Surflex-Dock 2.1: Robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search. *J Comput Aided Mol Des*, **2007**, **21** ,281–306.
- [91] Richard A. Friesner , Jay L. Banks , Robert B. Murphy , Thomas A. Halgren , Jasna J. Klicic , Daniel T. Mainz , Matthew P. Repasky , Eric H. Knoll , Mee Shelley , Jason K. Perry , David E. Shaw , Perry Francis , et Peter S. Shenkin. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy. *J. Med. Chem, CME* **2004**, **47**, 1739-1749.
- [92] Fischer E., Einfluss der configuration auf die wirkung der enzyme. *Ber.Dtsch. Chem. Ges.* **27**, 2985-2993, 1894.
- [93] Koshland D.E. Jr., Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **44**, 98-104, 1958.
- [94] J.A. Erickson, M. Jalaie, D.H. Robertson, R.A. Lewis, M. Vieth. Lessons in molecular recognition : the effects of ligand and protein flexibility in molecular docking accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, **47**, 45-55.
- [95] Férey N, Bouyer G, Martin C, Drif A, Bourdot P, Ammi M, Nelson J, Burkhart J-M, Autin L. Docking De Protéines En Réalité Virtuelle : Une Approche Hybride Et Multimodale. 2e Soumission A Rsti, **2008**, P 10.
- [96] O. Sperandio, M.A. Miteva, F. Delfaud, B.O. Villoutreix. Receptor-based computational screening of compound databases : the main docking-scoring engines. *Current Protein and Peptide Science*, **2006**, **7**, 369-393.

- [97] A. Jain. Scoring functions for protein-ligand docking. *Current Protein and Peptide Science*, **2006**, **7**, 407-420.
- [98] M. Feher. Consensus scoring for protein–ligand interactions. *Drug Discovery Today*, **2006**, **11**, 421-428.
- [99] B. Coupez, R.A. Lewis. Docking and Scoring - theoretically easy, practically impossible, *Current Medicinal Chemistry*, **2006**, **13**, 2995-3003.
- [100] R.D. Clark, A. Strizhev, J.M. Leonard, J.F. Blake, J.B. Matthew. Consensus Scoring For Ligand/Protein Interactions. *Journal Of Molecular Graphics And Modelling*, **2002**, **20**, 281
- [101] I Abdelli, Mohammed A Kamel, I Daoud, S Ghalem, M Merad, Theoretical study by molecular modeling methods the inhibition of acetylcholinesteras, *Der PharmaChemica*, **2015**, **7(8):181-186**.
- [102] Meriem Merad; Wassila Soufi; Said Ghalem; Imene Abdelli, Faiza Boukli, Study of Interaction between enzymes (phospholipase-A2 (PLA2)) and cyclooxygenase-2 (Cox-2(1cx2)) and flavanones by Molecular Modeling: case of inflammation, *International Journal of Chemical and Environmental Engineering*, **April 2015, Volume 6, No.2**
- [103] I. Helperin, B. Ma, H. Wolfson, R. Nussinov. Principles of dockings : an overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *PROTEINS: Structure, function and Bioinformatics* **47**, 409-443; **2002**.
- [104] G. Schneider, H.J. Böhm. Virtual screening and fast automated docking methods. *Combinatorial Chemistry*, **2002**, **7**, 64-70.
- [105] T. Schulz-Gasch, M. Stahl. Scoring functions for protein-ligand interactions : a critical perspective. *Today Technologies*, **2004**, **1**, 231-239.