

# Chapitre3 : La solvataion

## 1. Solvant :

Les solvants sont des produits chimiques capables de dissoudre et de diluer d'autres substances sans les modifier ni se modifier eux-mêmes. Un solvant est un liquide dans lequel on introduit une ou plusieurs substances – les *solutés* – de manière à constituer une phase homogène : la *solution* [1]. Le solvant est donc défini non par sa structure chimique, mais par son état physique – l'*état liquide* – et par l'usage qui en est fait ; il existe ainsi une variété infinie de solvants : l'eau, les composés organiques (alcools, acides, hydrocarbures, etc.) sont les plus classiques, et des gaz condensés ou sous pression, comme l'ammoniac ou le dioxyde de carbone [2].

### 1.1 Classification des solvants selon leur structure moléculaire :

- Les solvants *protiques polaires* (également appelés solvants protogènes) : possédant un ou plusieurs atomes d'hydrogène susceptibles de former des liaisons hydrogènes. Par exemple, l'eau, le méthanol, l'éthanol, etc.

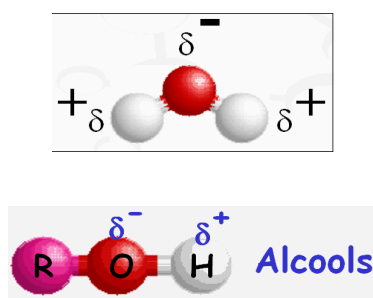


Figure 1 : eau, alcool

- Les solvants *aprotiques polaires* : possédant un moment dipolaire non nul et dénué d'atomes d'hydrogènes susceptibles de former des liaisons hydrogènes. Par exemple, l'acétonitrile ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), le diméthylesulfoxyde (DMSO,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ), le tétrahydrofurane (THF,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ ), etc.

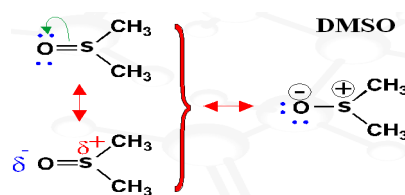


Figure2 : diméthylesulfoxyde

## Chapitre3 : La solvataion

---

- Les solvants *aprotiques apolaires* : possédant un moment dipolaire permanent nul. Par exemple, le benzène, les hydrocarbures: alcanes ramifiés ou linéaires, alcanes cycliques, alcènes , etc.

### 1.2 Classification des solvants selon leur composition :

**A/ Les solvants inorganiques :** Ce sont des solvants ne contenant pas de carbone. L'eau, les solutions aqueuses contenant des additives (tensioactifs, solution tampon...) et l'acide sulfurique concentré sont les solvants inorganiques les plus connus.

**B/ Les solvants organiques:** Ce sont des solvants contenant du carbone. Ils sont classés en trois familles :

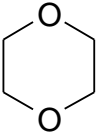

- **Les solvants hydrocarbures :**
  - Les hydrocarbures aliphatiques : alcanes, alcènes
  - Les hydrocarbures aromatiques : benzène, toluène, xylène.
- **Les solvants oxygénés :**
  - Les alcools : éthanol, méthanol
  - Les cétones : acétone
  - Les acides : acide acétique
  - Les esters : acétate d'éthyle
  - Les éthers : éther... mais aussi les éthers de glycol
  - Les autres solvants oxygénés : DMF, DMSO et HMPT
- **Les solvants halogénés :** Les hydrocarbures halogénés (fluorés, chlorés, bromés ou iodés): perchloroéthylène ,trichloréthylène, dichlorométhane chloroforme, tétrachlorométhane (nocifs pour la couche d'ozone).

## Chapitre 3 : La solvataion

### 1.3 Table des solvants :

Solvant	Formule chimique	T d'ébullition	Constante diélectrique	Masse Volumique
<b>Solvants apolaires</b>				
<u>Hexane</u>	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	69 °C	2.0	0,655 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Benzène</u>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80 °C	2.3	0,879 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Toluène</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	111 °C	2.4	0,867 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Diéthyl éther</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	35 °C	4.3	0,713 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Chloroforme</u>	CHCl <sub>3</sub>	61 °C	4.8	1,498 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Acétate d'éthyle</u>	CH <sub>3</sub> -COO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	77 °C	6.0	0,894 g·ml <sup>-1</sup>

Solvant	Formule chimique	T d'ébullition	Constante diélectrique	Masse Volumique
---------	------------------	-------------------	---------------------------	--------------------

<b>Solvants polaires aprotiques</b>				
<u>1,4-Dioxane</u>		101 °C	2.3	1,033 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Tétrahydrofurane (THF)</u>		66 °C	7.5	0,886 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Dichlorométhane (DCM)</u>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	9.1	1,326 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Acétone</u>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	56 °C	21	0,786 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Acétonitrile (MeCN)</u>	CH <sub>3</sub> -C≡N	82 °C	37	0,786 g·ml <sup>-1</sup>

## Chapitre 3 : La solvataion

<u>Diméthylformamide</u> (DMF)	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	153 °C	38	0,944 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Diméthylsulfoxyde</u> (DMSO)	$\text{CH}_3\text{SOCH}_3$	189 °C	47	1,092 g·ml <sup>-1</sup>

Solvant	<u>Formule chimique</u>	<u>T</u> <u>d'ébullition</u>	<u>Constante</u> <u>diélectrique</u>	<u>Masse</u> <u>Volumique</u>
---------	-------------------------	---------------------------------	---	----------------------------------

<b>Solvants portiques polaires</b>				
<u>n-Butanol</u>	$\text{C}_4\text{H}_9\text{-OH}$	118 °C	18	0,810 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Isopropanol</u> (IPA)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \text{-CHOH}$	82 °C	18	0,785 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Propanol</u>	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-OH}$	97 °C	20	0,803 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Ethanol</u>	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-OH}$	79 °C	24	0,789 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Méthanol</u>	$\text{CH}_3\text{-OH}$	65 °C	33	0,791 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Acide formique</u>	$\text{HCOOH}$	100 °C	58	1,21 g·ml <sup>-1</sup>
<u>Eau</u>	$\text{H-O-H}$	100 °C	80	1,000 g·ml <sup>-1</sup>



Figure 3 : l'eau

L'eau est le constituant le plus abondant dans les tissus vivants : elle représente 60 à 95 % de leur masse. Ses propriétés particulières font de l'eau une

## Chapitre3 : La solvation

---

molécule indispensable à la vie: de part sa propriété de molécule polaire, l'eau est un excellent solvant, capable de créer des ponts avec d'autres molécules polaires.

Outre son rôle de solvant, l'eau est aussi le substrat et le produit de multiples réactions chimiques. Elle est également fondamentale dans la structure tridimensionnelle et l'assemblage des molécules biologiques. En effet, les repliements et assemblages macromoléculaires sont stabilisés par l'élimination de l'eau des régions non polaires (effet hydrophobe) et la création de liaisons hydrogène avec certains atomes. Enfin, sa concentration en ions hydrogène  $H^+$ , c'est-à-dire le pH, peut modifier l'état ionique des molécules biologiques, rendant les processus biologiques très sensibles à ces variations. [3]

### 2. La solvation :

La **solvation** est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé 'soluté' chimique dans un solvant. [4]

Lors de l'introduction d'une espèce chimique initialement à l'état solide (sous forme de cristal ou bien amorphe), liquide ou gazeux dans un solvant, les atomes, ions ou molécules de l'espèce chimique se dispersent dans la solution et interagissent avec les molécules de solvant. Cette interaction s'appelle la solvation. Elle est de différente nature suivant le soluté et le solvant et recouvre des phénomènes aussi différents que des interactions ion-dipôle (soluté =  $Na^+$ , solvant = eau), des liaisons hydrogène (soluté = alcool, solvant = eau) ou des liaisons de van der Waals (soluté = méthane, solvant = cyclohexane).

Quand le soluté est en phase condensée (liquide ou solide), la solvation entre dans le bilan énergétique qui met en jeu la séparation des molécules ou des ions dans le soluté avant sa dispersion dans le solvant. Le soluté ne se dissout que si les interactions soluté-solvant compensent la perte des interactions soluté-soluté et solvant-solvant du fait de la dissolution :

- soit par réaction chimique ;
- soit en affaiblissant suffisamment les liaisons (par exemple, l'eau divise les forces électrostatiques par environ 80). [5]

## Chapitre3 : La solvataion

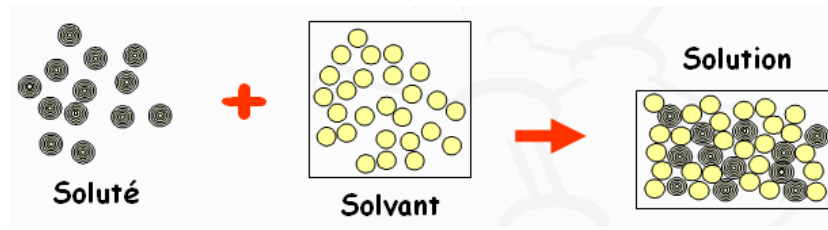


Figure4 : réaction soluté solvant

Le liquide qui reçoit est le solvant, la substance qu'on y dissout est le soluté, le mélange obtenu est la solution, l'opération porte le nom souvent de solvataion. [6]

### 2.1 Couches de solvataion :

L'ion (ou la molécule) solvaté est entouré de molécules de solvant qui lui sont directement liées, qui sont orientées (dans le cas d'une interaction ion-dipôle), et qui ne s'échangent que lentement avec des molécules extérieures à cette première sphère de solvataion.

Cette première sphère est entourée d'autres molécules de solvant qui sont non directement liées à l'ion, qui sont peu orientées, qui s'échangent rapidement avec des molécules de solvant du reste de la solution, et qui s'échangent lentement avec les molécules de la première sphère.

Le reste de la solution est constitué de molécules de solvant qui sont dans le même état qu'en l'absence de soluté. La littérature anglo-saxonne appelle ces molécules le *bulk*.

Si cette structuration de la solution est commune aux différents solvants et solutés, le nombre de molécules de solvant dans chaque sphère de solvataion est propre à chaque type de solution. [7]

### 2.2 Nombre de solvataion :

Le nombre de solvataion est le nombre (sans unité) de molécules de la première sphère de solvataion ou, suivant les cas, le nombre total de molécules de solvant des deux couches de solvataion. Le nombre de solvataion dans la première sphère est une notion assez facile à définir, étant donnée la stabilité des interactions solvant-soluté. Le nombre de solvataion total, incluant les molécules de solvant de la

## Chapitre3 : La solvation

---

seconde sphère de solvation, est plus délicat à définir. Il est le plus souvent défini par la méthode utilisée pour la mesure [8]. Cette disparité, qui peut paraître perturbante en première instance, traduit en fait l'importance de la notion de nombre de solvation dans des situations variées.

Les méthodes de détermination des nombres de solvation sont aussi variées que :

- les calculs théoriques.
- les calculs expérimentaux.

On peut étudier l'hydratation des macromolécules biologiques à l'aide de plusieurs méthodes qui apportent chacune des informations spécifiques, différentes et complémentaires. On peut distinguer parmi ces méthodes expérimentales deux grandes familles de méthodes :

1. les méthodes structurales (cristallographie par diffraction des rayons X et résonance magnétique nucléaire), permettent de détecter la présence (pour la cristallographie) et la dynamique (pour la RMN) de molécules d'eau spécifiques autour de la structure des macromolécules.

2. les méthodes thermodynamiques, reposant sur des mesures de microcalorimétrie, permettent d'accéder à l'énergie libre de solvation des molécules et à ses variations lors de repliement ou de complexation ; ces mesures de microcalorimétrie couplées à des approches volumétriques ou de pression osmotique permettent de caractériser, en termes de nombre de molécules et d'énergie, les premières couches de solvation.

Les méthodes expérimentales permettant d'étudier l'hydratation sont actuellement de plus en plus précises. Cependant, elles posent des difficultés d'interprétation, et elles ne permettent le plus souvent que d'obtenir des informations partielles sur l'hydratation des molécules biologiques. Il est donc nécessaire d'envisager des méthodes théoriques permettant d'étudier de façon plus exhaustive les processus de solvation et de confirmer et compléter les résultats issus des méthodes expérimentales. [9]

## Chapitre3 : La solvation

---

### 2.3 Etude de la solvation par les méthodes théoriques :

Les méthodes théoriques, telles que la modélisation moléculaire permettent aujourd'hui de préciser au niveau atomique et de mieux rationaliser la relation structure/fonction des systèmes biologiques complexes dont les études expérimentales ne sont pas toujours simples à mettre en œuvre, ni évidentes à interpréter. L'eau joue un rôle très important dans la structure des édifices biomoléculaires et il apparaît donc essentiel de bien représenter le solvant autour des solutés dans les études de modélisation moléculaire.

Deux grandes stratégies se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les méthodes explicites, qui représentent le solvant de façon microscopique, et les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique.[10]

#### 2.3. A / Solvation implicite :

(parfois connu sous le nom **de solvation continuum**) est une méthode de représentation des solvants comme un milieu continu au lieu de la présence "explicite" des molécules de solvant le plus souvent utilisé dans la dynamique moléculaire et de simulations dans d'autres applications de la mécanique moléculaire . La méthode est souvent utilisée pour estimer l'énergie libre du soluté - solvant et des interactions dans les processus chimiques structurales, comme le pliage ou les transitions de conformation des protéines , ADN , ARN , et polysaccharides , association de macromolécules biologiques avec des ligands , ou du transport des médicaments à travers des membranes biologiques . [11]

Le modèle solvation implicite est justifiée dans des liquides, où le potentiel de force moyenne peut être appliqué pour rapprocher le comportement moyenné de beaucoup de molécules dissolvantes fortement dynamiques. Cependant, on peut aussi considérer les intérieurs de membranes biologiques ou des protéines comme des médias avec solvation spécifique ou des propriétés diélectriques. Ces médias sont continus, mais non nécessairement l'uniforme, puisque leurs propriétés peuvent être décrites par des fonctions analytiques différentes, comme "des profils de polarité" de double couche de lipide. [12] Il y a deux types de base de méthodes dissolvantes implicites : des modèles basés sur des surfaces accessibles (abordables) (ASA) qui était historiquement les modèles d'électrostatique de continuum premier et plus récents, bien que des modifications diverses et les combinaisons des méthodes différentes



## Chapitre3 : La solvation

---

soient possibles. La superficie accessible (abordable) la méthode (d'ASA) est basée sur des relations linéaires expérimentales entre Gibbs l'énergie libre de transfert et la superficie d'une molécule d'écartement. Cette méthode fonctionne directement avec l'énergie libre de solvation. La représentation de continuum de solvant améliore aussi significativement la vitesse informatique et réduite des erreurs statistique faisant la moyenne qui résulte de l'échantillonnage incomplet de conformations dissolvantes, pour que les paysages d'énergie obtenus avec le solvant implicite et explicite soient différents. Bien que le modèle dissolvant implicite soit utile pour les simulations de biomolécules, ceci est une méthode approximative avec de certaines limitations et des problèmes liés au paramétrage et le traitement d'effets d'ionisation.

Parmi les méthodes implicites qui permettent le calcul de la contribution électrostatique de l'énergie libre de solvation, on distingue plusieurs approches, dont nous présenterons brièvement les principes fondamentaux :

1. les méthodes de continuum considèrent le solvant comme un milieu continu de constant diélectrique élevé : on trouve d'une part les méthodes basées sur l'équation de Poisson-Boltzmann, et d'autre part celles basées sur les interactions de paires effectives ;
2. les méthodes hybrides prennent en compte l'aspect moléculaire du solvant tout en restant implicites : nous verrons d'une part celles des dipôles de Langevin, qui traitent le solvant comme un fluide dipolaire, dont les équations sont basées sur les propriétés de polarisation du solvant, et d'autre part les méthodes reposant sur la théorie de la densité fonctionnelle des liquides, qui prennent en compte les variations de la densité du solvant. [13]

### 2.3. B /Solvation explicite :

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le cout calculatoire est extrêmement important puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent le solvant, entraînant ainsi des temps de calcul autrement plus longs que ceux résultant d'un simple traitement implicite du solvant. De plus, il est

## Chapitre3 : La solvation

nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on utilise. [14]

Nous avons utilisé un type de solvant spécialement paramétré pour le champ de forces de AMBER : l'eau.

Pour étudier une molécule en solvant explicite, il est nécessaire de la solvater, c'est-à-dire de la plonger entièrement dans une "boîte de solvant". Cette boîte de solvant, quelle que soit sa forme (cubique, parallélépipédique ou octaédrique tronquée) doit avoir une densité très proche de la valeur expérimentale du solvant. Pour cela, il est nécessaire que le nombre de molécules  $N$  de solvant soit calculé précisément suivant le volume désiré de la boîte de solvant :

$$N = \frac{N_0 \times d \times V}{M}$$

Avec  $N_0$  : nombre d'Avogadro,  $d$  : densité du solvant,  $V$  : volume de la boîte de solvant et  $M$  : masse molaire du solvant.

Par exemple, dans le cas d'une boîte d'eau cubique de 50 Å d'arête, le nombre de molécules d'eau nécessaires pour avoir une densité d'eau = 1.0 (conditions standard) est :

$$N = \frac{6,02 \cdot 10^{23} \times 1,0 \times (50 \cdot 10^{-9})^3}{18 \cdot 10^{-3}} \approx 4181 \text{ molécules d'eau}$$

Pour éviter non seulement que la densité du solvant au voisinage du soluté ne varie, mais aussi que la zone de solvant ne soit au contact direct du vide (effets de bord), des conditions périodiques aux limites (Brooks et al. 1988) sont imposées. Le système soluté-solvant constitue la boîte primaire qui est reproduite sous forme d'images dans toutes les directions de l'espace pour un total de  $[(3 \times 9) - 1] = 26$  images

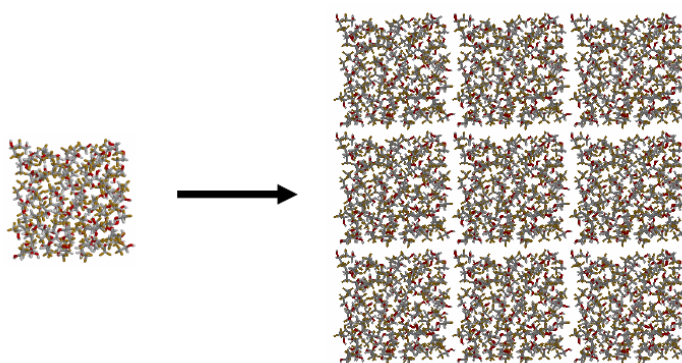


Figure : 5 Création des 26 images autour du système initial pour appliquer les conditions périodiques aux limites

## Chapitre3 : La solvation

---

Il est à préciser que, puisque les molécules de solvant sont explicitement présentes, elles vont directement participer à l'évaluation de l'énergie du système et donc la constante diélectrique aura une valeur fixée à 1. [15]

## Chapitre3 : La solvation

---

### Reference:

- [1] Moore, J.W., Stanitski, C.L. & Wood J.L). *The chemical world: Concepts and applications*. (2nd ed.) USA: Harcourt Brace & Company. **1998**
- [2] Yves GAUTIER, Pierre SOUCHAY .rôle de solvant, p4, **2004**
- [3] Jacques METZGER Chimie des solutions Dans le chapitre "Propriétés physiques"  
page : 130-132, **2004**
- [3] WYPYCH G. "Handbook of solvents". Chem Tec Publishing; William Andrew,  
1675 p, **2001**.
- [4] Solvation (Yizhak Marcus. Ion solvation, Ed. J. Wiley & sons limited.), **1985**.
- [5] Cramer, CJ; Truhlar, DG, "modèles de solvation pour les énergies libres en solution aqueuse", *Chem. Rev*, 99, 216, **1999**.
- [6] M. P. Allen ET D. J. Tidesley. In *Computer Simulations of Liquids*. Oxford University Press, New-York, **1987**.
- [7] Bashford, D. and Case, D. A. Generalized born models of macromolecular solvation effects. *Annu Rev Phys Chem* 51: 129-130, **2000**.
- [8] Im W, Feig M, Brooks CL. "An implicit membrane generalized born theory for the study of structure, stability, and interactions of membrane proteins". *Biophys. J.* **85, November 2003**
- [9] Zhou R. "Free energy landscape of protein folding in water: explicit vs. implicit solvent". *Proteins* **53** (2): 148–61, November **2003**
- [10] N. L'évy. *Solvation des macromolécules complexes : une approche fonctionnelle de l'équation de Poisson-Boltzmann*. Thèse de Doctorat, Université d'Evry Val d'Essonne, **2002**.

## Chapitre3 : La solvation

---

- [11] Feig, M. and Brooks, B. R., 3rd. Recent advances in the development and application of implicit solvent models in biomolecule simulations. *Curr Opin Struct Biol* 14(2): 217-224, **2004**.
- [12] Roux B, Simonson T. "Implicit solvent models". *Biophys. Chem.* **78** (1-2): 1–20, April **1999**.
- [13] Un Modèle de Solvation Semi-Implicite pour la Simulation des Macromolécules Biologiques ; Nathalie BASDEVANT (née CAPITAINE) pour obtenir le titre de DOCTEUR de l'UNIVERSITE d'EVRY-VAL-d'ESSONNE, p56, **2003**
- [14] Colonna-Cesari, F. and Sander, C. Excluded volume approximation to protein-solvent interaction. *Biophys J* 57(5):1103, **1990**
- [15] Eisenberg, D. and McLachlan, A. D. (). Solvation energy in protein folding and binding. *Nature* 319(6050): 199-202, **1986**