

N° d'ordre : 1544

THESE

Présentée par

Mostafa CHHIBA

pour obtenir le titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES
ET TECHNOLOGIES DE LILLE**

Spécialité : Sciences des Matériaux

**LE CHAMP DE FORCES SPASIBA DE
PHOSPHOLIPIDES : SA PARAMETRISATION ET SON
APPLICATION A DES SIMULATIONS DE DYNAMIQUE
MOLECULAIRE D'UN MODELE DE BIOMEMBRANE**

Soutenue le 28 juin 1995 devant la commission d'examen

Président	Mr G. VERGOTEN	Professeur Université de Lille I
Rapporteurs	Mr B. MAIGRET	Directeur de Recherches CNRS , Nancy
	Mr G. PEPE	Directeur de Recherches CNRS , Marseille
Examineurs	Mr S. GOLDSTEIN	Docteur, UCB, Braine l'Alleud, Belgique
	Mr N. ISAERT	Professeur Université de Lille I

A mes parents

A mes frères et soeurs

A toute ma famille

Ce travail a été réalisé sous la direction scientifique du Professeur Gérard VERGOTEN, Professeur à l'Université de Sciences et Technologies de Lille, au Centre de Recherches et d'Etudes en Simulations et Modélisations Moléculaires (CRESIMM), appartenant à l'unité 279 de l'INSERM dirigé par le Docteur Yves MOSCHETTO.

Monsieur B. MAIGRET, Directeur de recherches au CNRS, Nancy: vous avez accepté d'assumer le rôle de rapporteur ce travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma très respectueuse gratitude.

Monsieur G. PEPE, Directeur de recherches au CNRS, Marseille: vous me faites l'honneur également d'être rapporteur de ce travail. Je vous remercie vivement et vous exprime mon profond respect.

Monsieur le Docteur S. GOLDSTEIN, Union Chimique Belge (UCB), Braine l'Alleud, Belgique: vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury. Je vous en suis très reconnaissant.

Monsieur N. ISAERT, Professeur à Lille I: vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger cette thèse. Permettez moi de vous assurer de mes sentiments très respectueux.

Monsieur G. VERGOTEN, Professeur à Lille I: vous m'avez intégré dans votre laboratoire, vous n'avez cessé de me faire partager les joies de recherche et vous m'avez suivi très attentivement dans mon travail, en me conseillant très souvent, en m'aidant, tout en m'écoutant et en respectant ma personnalité. Je tiens ici à vous adresser mes remerciements sincères et ma reconnaissance pour l'aide que m'avez apportée au cours de cette période de thèse. Que cet ouvrage soit le témoignage de ma profonde gratitude.

Je tiens à remercier chaleureusement P. DERREUMAUX pour l'aide précieuse qu'il m'a apporté au début de ma thèse.

Tout au long d'une thèse, le plus important est de se sentir bien dans son travail. L'ambiance de l'équipe y est alors pour beaucoup. Je tiens à adresser mes plus chaleureux et amicaux remerciements à toute l'équipe qui m'a constamment entouré, aidé, encouragé et très souvent aussi supporté : Madame et Mademoiselle I. KHOUACH-ALIX et V. DURIER, et Messieurs P. LAGANT, M. DAUCHEZ, A. ELASS, F. TRISTRAM, R. EFREMOV, H. GALLOUJ, P. BOYER, Y. KARZAZI, F. WOULZEZ

Je remercie F. BAILLY pour son aide pour la réalisation de ce manuscrit.

Je voudrais aussi associer à ces remerciements, ELHICHOU, DAOUDI, SARHALI, SARMI, LATIFA, KETATNI, FOUAD, YASINE et tous les amis qui sans arrêt m'ont aidé, porté et supporté tout au long de ce travail.

Enfin, toute mes sincères remerciements à M. ZOHIR qui m'a supporté le long de cette thèse.

Sommaire

INTRODUCTION	p 1
Chapitre I - Présentation des phospholipides et des méthodes expérimentales d'étude	
I - INTRODUCTION	p 3
II - PHOSPHOLIPIDES	p 5
II - 1 Classification des phospholipides	p 5
II.1-1 Glycérophospholipides	p 6
II.1-2 Sphingolipides	p 6
II.1-2-1 Sphingomyélines	p 9
II.1-2-2 Cérébrosides et Gangliosides	p 9
II - 2 Organisation des phospholipides membranaires	p 9
II.2-1 Forme micelle	p 10
II.2-2 Forme feuilletts ou doubles couches (bicouches)	p 10
II.2-3 Liposomes	p 11
II - 3 Polymorphismes des phospholipides	p 13
II.3-1 Lyotropisme	p 13
II.3-2 Termotropisme	p 14
II - 4 Dynamique des Phospholipides	p 15
II.4-1 Les mouvements locaux	p 15
II.4-2 Les mouvements de déplacements	p 16
III - METHODES EXPERIMENTALES	p 17
III.1 Diffraction des rayons X	p 17
III.1-1 Orientation des têtes polaires	p 18
III.1-2 Interactions spécifiques des têtes polaires	p 18
III.1-3 Conformation du groupe diacylglycérol	p 19

III.2 Diffraction des neutrons	p 20
III.3 La calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	p 21
III.4 Méthodes spectroscopiques	p 21
III.4.1 Spectroscopies Infrarouge et Raman	p 22
III.4.2 Résonance magnétique nucléaire (RMN)	p 23
IV Conclusion	p 27
REFERENCES	p 28
Chapitre II - Méthodes théoriques appliquées aux phospholipides	
I - INTRODUCTION	p 32
II - LES METHODES QUANTIQUES <i>AB INITIO</i>	p 34
II - 1. Equation de Schrödinger	p 34
II - 2. Approximation de Born Oppenheimer	p 35
II - 3. Approximation de Hartree-Fock	p 36
II - 4. Approximation de L.C.A.O.	p 36
II - 5. Approximation de troncature	p 37
II - 6. Limitations des méthodes quantiques <i>Ab Initio</i>	p 37
II - 7. Applications des calculs <i>Ab Initio</i> aux Phospholipides.	p 37
III - METHODES SEMI-EMPIRIQUES	p 38
III - 1. Approximations	p 38
III-1-1. Méthodes de type CNDO	p 39
III-1-2. Méthodes de type NDDO	p 40
III-1-3. Méthode PCILO	p 40
III-1-4. Méthode PM3	p 41
III - 2. Applications des méthodes semi-empiriques aux phospholipides	p 41

IV . METHODES EMPIRIQUES	p 42
IV- 1. Champs de forces moléculaires	p 44
IV- 2. Mécanique moléculaire	p 45
IV- 2-1. Fonction énergie potentielle empirique	p 46
IV- 2-2. Paramétrisation	p 49
IV- 2-3. Minimisation de l'énergie	p 50
IV- 2-4. Application de la mécanique moléculaire aux phospholipides	p 51
IV- 3. Méthodes de dynamique	p 52
IV- 3-1. Dynamique moléculaire (DM)	p 53
IV- 3-2. Dynamique Stochastique (DS)	p 58
IV- 3-3. Simulation Monte Carlo (MC)	p 59
IV- 3-4. Application des méthodes de simulations sur les phospholipides	p 61
REFERENCES	p 64

Chapitre III - Paramétrisation de la fonction énergie potentielle SPASIBA des phospholipides

INTRODUCTION	p 71
I - Forme analytique de la fonction énergie potentielle SPASIBA	p 72
II - Paramétrisation et procédure de calcul	p 78
II -1.Paramétrisation de la fonction énergie potentielle SPASIBA	p 78
II -2.Procédure de calcul	p 79
III. RESULTATS ET DISCUSSIONS	p 89

III -1. Les acides carboxyliques	p 89
III -1-1. Les dimères d'acides acétique et pivalique	p 89
III -1-2. Acide L-Glutamique	p 99
III -1-3. Conclusion	p 101
III -2. Alcènes	p 105
III -2-1. Structures et différences d'énergie conformationnelle.	p 105
III -2-1-1. Ethylène, propène et isobutène	p 105
III -2-1-2. Butène -1	p 107
III -2-1-3. Butène -2	p 108
III -2-1-4. Butadiène	p 108
III -2-1-5. Isoprène	p 108
III -2-1-6. 1,3,5-Hexatriène	p 109
III -2-1-7. Octatètraène-1,3,5,7	p 115
III -2-2. Barrières de rotation des groupements	
méthyle	p 116
III -2-3. Spectres vibrationnels	p 117
III -2-4. Conclusion	p 141
III -3. Groupements phosphate	p 141
III -3-1. Structures et énergies relatives	p 141
III -3-1-1. Anion monométhylphosphate	
(MMP²⁻)	p 141
III -3-1-2. Anion diméthylphosphate (DMP⁻)	p 142
III -3-1-3. Anion diéthylphosphate (DEP⁻)	p 144
III -3-1-4. Anion méthyléthyl phosphate (MEP⁻)	p 146
III -3-1-5. Anion méthylpropyl phosphate (MPrP⁻)	p 146
III -3-1-6. Cation acétylcholine (Ach⁺)	p 148
III -3-1-7. O-Phosphorylcholine (O-PC)	p 150
III -3-2. Spectres vibrationnels	p 151
III -3-3. Conclusion	p 156
 IV - CONCLUSION	 p 165
 REFERENCES	 p 166

Chapitre IV - Simulations de dynamique moléculaire d'un modèle de biomembrane

I - INTRODUCTION	P172
II - MODELES ET METHODES	p173
II -1. Construction de la bicouche membranaire	p173
II -2. Méthode de simulation de dynamique moléculaire	p175
III - RESULTATS ET DISCUSSIONS	p181
III -1. Région hydrocarbonée	p181
III -1-1. Paramètre d'ordre	p183
III -1-2. Conformations diédrales des chaînes hydrocarbonées	p188
III -2. Distribution des atomes	p190
III -3. Région des têtes polaires	p198
III -3-1. Orientation des têtes polaires	p199
III -3-2. Conformations et flexibilité	p201
III -4. Region glycérol	p203
IV - CONCLUSION	p206
REFERENCES	p207
ANNEXES	p210
CONCLUSION GENERALE	p212

INTRODUCTION

Les membranes biologiques jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus de la vie. Leur rôle premier est celui de barrière pour maintenir l'intégrité des cellules. Mais les interfaces entre les biomembranes et l'eau sont des composantes ubiquistes des cellules vivantes. Au niveau de ces interfaces ont lieu un grand nombre de phénomènes biologiques essentiels parmi lesquels on peut citer : l'adsorption et la transduction d'énergie, la transmission de signaux neuronaux, la médiation de la réponse immunitaire et la fusion membranaire.

La connaissance de la structure et de la dynamique des bicouches phospholipidiques est essentielle pour la compréhension de nombre des fonctions des biomembranes. Leur structure est très complexe. Elle comprend une grande variété de phospholipides et de protéines membranaires. Plusieurs techniques expérimentales ont été employées afin d'étudier la structure, fonction et dynamique des biomembranes. Cependant, souvent, il est très difficile voire impossible d'obtenir expérimentalement des détails au niveau moléculaire sur ces édifices. Il convient donc de rechercher toute méthode pouvant servir de pont entre les observations expérimentales macroscopiques et celles dérivées microscopiquement. Cette méthode, si elle existe, sera très bénéfique dans l'accroissement de notre compréhension de la structure, fonction et dynamique des membranes biologiques.

Les progrès permanents dans la technologie des calculateurs électroniques et des logiciels font qu'il est possible d'envisager des calculs de mécanique quantique sur des molécules de taille de plus en plus importante. Nous n'en sommes pas encore à envisager l'étude des phospholipides par ces méthodes théoriques, bien qu'elles soient, intellectuellement, les plus satisfaisantes. En attendant que les progrès, pour ce faire, soient réels et si l'on veut avancer, il faut donc trouver une méthode théorique conduisant aux résultats escomptés compte tenu des possibilités actuelles de calculs informatiques.

Les méthodes empiriques de simulation des systèmes macromoléculaires semblent à l'heure actuelle un bon compromis. Les fondements de ces méthodes résident dans la connaissance de la fonction énergie potentielle moléculaire empirique. Contrairement aux protéines et aux acides nucléiques (on peut même ajouter les sucres), il n'existe aucun modèle de cette fonction adapté aux phospholipides. Les travaux existants dans le domaine des molécules membranaires ont été effectués à l'aide de champs de force développés pour d'autres séries de molécules . Ceci a entraîné de très nombreux désaccords avec les résultats expérimentaux. Par conséquent, il est apparu tout à fait indispensable de développer un champ de forces spécifiques des phospholipides . C'est le but du présent travail réalisé sur la base de la fonction énergie potentielle SPASIBA développée au laboratoire. Nous avons donc paramétré cette fonction énergie potentielle empirique pour les acides carboxyliques, les alcènes, les composés contenant le groupement phosphate et la choline qui forment les différentes parties d'un phospholipide. Plus particulièrement, dans notre démarche, la reproduction des fréquences vibrationnelles a représenté une partie fondamentale pour la paramétrisation de la fonction énergie potentielle SPASIBA.

Dans le chapitre I, nous présentons les différentes classes des phospholipides, leur polymorphisme et les différentes méthodes expérimentales qui leurs sont appliquées. les méthodes théoriques d'étude de ces molécules sont abordées au chapitre II.

La représentation et la paramétrisation de fonction énergie potentielle empirique SPASIBA sont présentées au chapitre III. Afin de tester la fiabilité de cette fonction et de ses paramètres, nous avons simulé une bicouche hydratée de phospholipides. Les résultats de dynamique moléculaire sont présentés et comparés aux données expérimentales dans le chapitre IV.

CHAPITRE I

PRESENTATION DES PHOSPHOLIPIDES ET DES METHODES EXPERIMENTALES D'ETUDE

I - INTRODUCTION

Les membranes biologiques sont des solutions visqueuses bidimensionnelles et orientées. Elles constituent la frontière des cellules, permettant ainsi leur individualité et leur différenciation. Les membranes agissent comme une barrière jouissant de perméabilité sélective à l'égard du matériel et de l'information ; elles maintiennent la différence entre le milieu interne et le milieu externe.

Toute particule (ions, molécules) qui entre dans la cellule ou qui en sort doit traverser la barrière constituée par la membrane; cette traversée est généralement assurée par des protéines, dispersées dans la matrice membranaire. Ces protéines confèrent, à chaque type de membrane, des propriétés particulières.

Dans les biomembranes on trouve essentiellement deux types principaux de molécules : les lipides d'une part, qui en forment le squelette, et les protéines d'autre part, qui assurent la spécificité en modulant les activités. Il faut ajouter des composés de nature osidique liés soit aux lipides, soit aux protéines. Les rapports entre lipides et protéines diffèrent selon les membranes et dépendent de leurs fonctions spécifiques.

La structure des biomembranes correspond à une double couche de molécules lipidiques dans laquelle diverses protéines membranaires sont encastrées. Cette double couche lipidique est fluide et contient des molécules individuelles capables de diffuser rapidement au sein de leur propre monocouche. Cependant, la plupart des molécules lipidiques basculent très rarement de façon spontanée d'une monocouche à l'autre. Les molécules lipidiques membranaires sont amphiphiles et s'assemblent spontanément en doubles couches lorsqu'elles sont placées dans l'eau. Ces doubles couches forment des compartiments clos qui se referment s'ils sont désagrégés.

Alors que la double couche lipidique détermine la structure fondamentale des membranes biologiques, les protéines sont responsables de la plupart des fonctions membranaires servant de récepteurs spécifiques, d'enzymes, de protéines de transport, etc... La majorité des protéines membranaires traversent la double couche lipidique. Dans certaines de ces protéines transmembranaires, la chaîne polypeptidique traverse la double couche sous la forme d'une seule hélice α . Dans d'autres, la chaîne polypeptidique traverse la double couche plusieurs fois sous forme d'une série d'hélices α . Il existe aussi des protéines transmembranaires adoptant une structure secondaire béta. Enfin d'autres protéines associées à la membrane sont fixées à l'une ou l'autre face de la membrane.

Les doubles couches lipidiques sont très imperméables à la plupart des molécules polaires. Afin de transporter de petites molécules hydrosolubles vers l'intérieur ou vers l'extérieur des cellules, les membranes contiennent différentes protéines de transport, dont chacune est responsable du transfert d'un soluté particulier à travers la membrane. Il existe deux classes de protéines de transport membranaire : les transporteurs et les canaux. Toutes les deux forment des voies protéiques continues à travers la double couche lipidique. Cependant les macromolécules traversent les membranes biologiques par les mécanismes d'exocytose et d'endocytose.

Les trois principaux types de molécules lipidiques dans la membrane biologique sont :

- les phospholipides
- les glycolipides
- les stérols

Nous nous intéressons plus particulièrement dans ce travail, aux phospholipides qui forment la classe la plus répandue dans toutes les membranes biologiques. En premier lieu nous présenterons brièvement les différentes classes structurales de phospholipides, leur organisation structurale, leur polymorphisme et leur dynamique. Ensuite nous mettrons

l'accent sur les méthodes expérimentales utilisées pour l'étude de cette classe de molécules membranaires.

II- PHOSPHOLIPIDES

Les phospholipides sont des molécules amphiphiles constituées d'une zone polaire chargée à forte affinité pour l'eau, et d'une zone apolaire hydrophobe constituée de chaînes aliphatiques (figure 1). De cette particularité structurale, découle une propriété fondamentale: leur tendance à s'auto-associer pour former des édifices supramoléculaires.

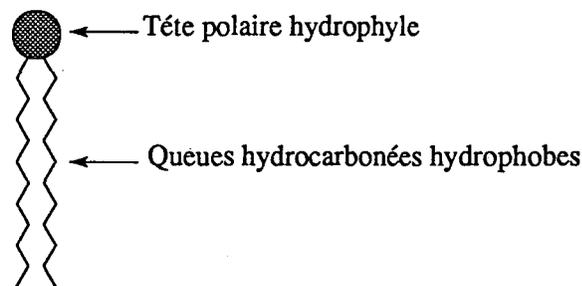


Figure 1 : Représentation schématique d'un phospholipide ou d'un autre lipide membranaire

II-1. Classification des phospholipides

Il existe deux groupes majeurs des phospholipides :

- Glycérophospholipides
- Sphingolipides

II-1-1. Glycérophospholipides

On les appelle aussi phosphatides. Ce sont les représentants les plus nombreux de la grande famille des phospholipides. On les retrouve en concentrations importantes dans les membranes cellulaires et subcellulaires de tous les organismes vivants (exception pour les virus dits non enveloppés).

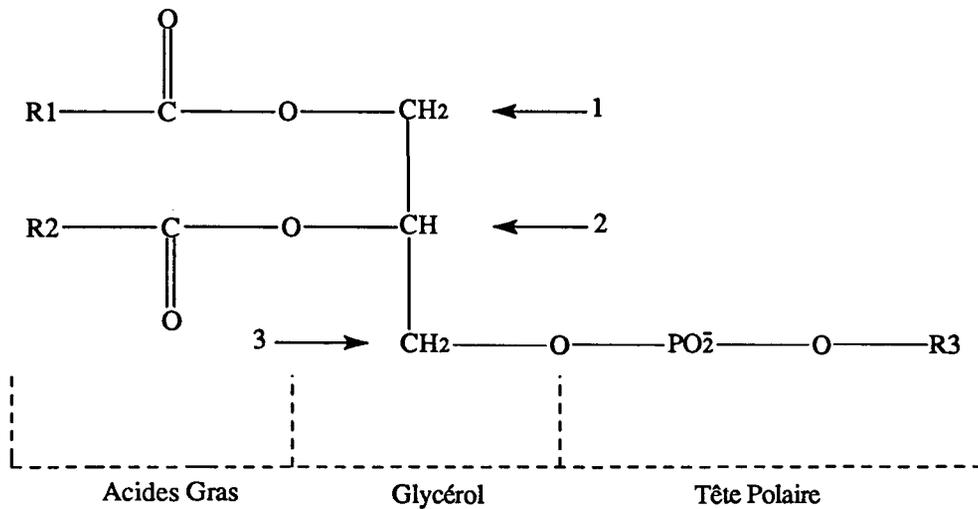
Les glycérophospholipides sont constitués d'une molécule de glycérol à laquelle sont attachés deux acides gras par une liaison ester en position 1 et 2. Les divers groupes polaires fixés sur le phosphate estérifiant la position 3 du glycérol conduisent aux diverses classes des glycérophospholipides (figure 2).

Les acides gras attachés au glycérol sont habituellement des molécules à nombre pair d'atomes de carbone, le plus souvent 14 et 16 atomes de carbone. Ils ne sont pas ramifiés et ils peuvent être saturés ou insaturés. Les acides gras insaturés sont presque exclusivement en configuration cis.

II-1-2. Sphingolipides

Ces phospholipides ne possèdent pas de squelette glycérol: c'est une chaîne sphingosine (figure 3) qui est amidée par un acide gras. Un détail structural particulier doit être retenu: bien que la sphingosine comporte deux fonctions alcool, c'est toujours sur la fonction amine située entre ces deux alcools que se fixe l'acide gras. Par conséquent, les sphingolipides ne sont pas des esters mais plutôt des amides.

La sphingosine est liée à un acide gras par sa fonction amine formant une céramide (figure 4). Cette dernière est la base de tous les sphingolipides. On divise les sphingolipides en deux groupes suivant que le groupement X contienne du phosphate ou non.



R1 et R2 sont des chaînes aliphatiques :

- de longueurs variant de 14 à 24 atomes de carbones par chaîne
- de taux d'insaturation variable

R3 chaîne variable dont les formes les plus fréquentes sont :

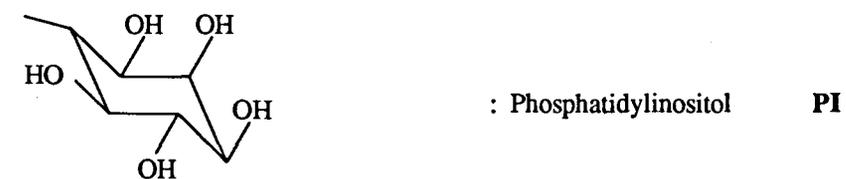
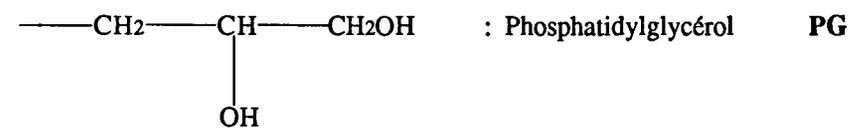
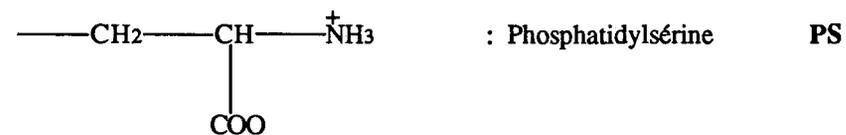
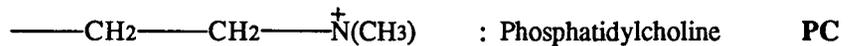


Figure 2 : Structure d'un Glycérophospholipide et quelques différentes classes des glycérophospholipides

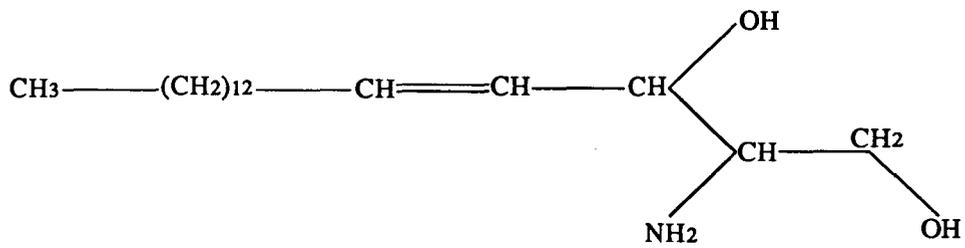
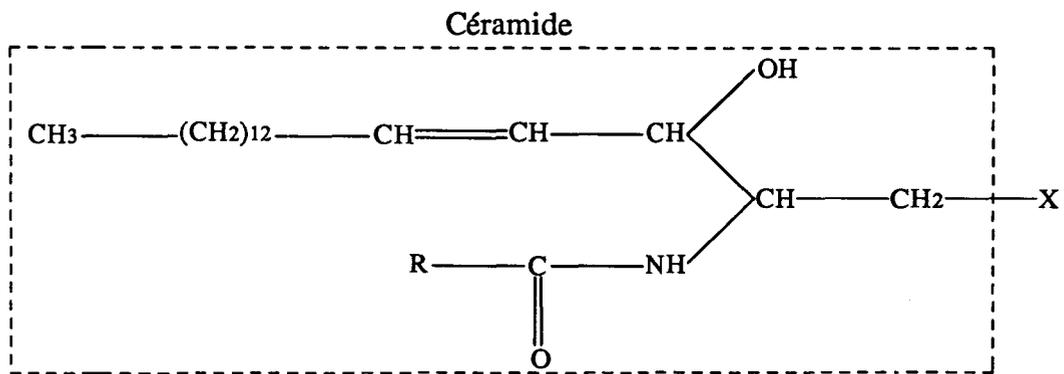
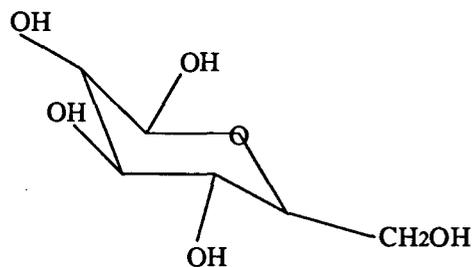
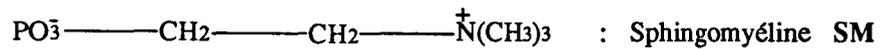


Figure 3 : Structure chimique de la Sphingosine



R : Chaîne aliphatique

X : Substituant sur la céramide. X peut prendre les formes suivantes ::



: Galactocérébroside

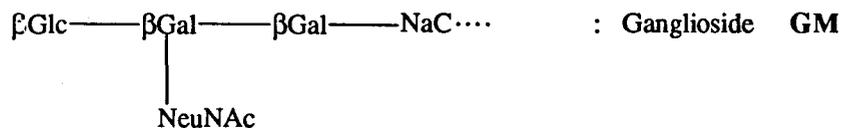


Figure 4 : Structure générale d'un sphingolipide et quelques exemples des Sphingolipides

II-1-2-1. Sphingomyélines:

Les sphingomyélines existent en quantités importantes dans la gaine de " myéline " des fibres nerveuses et des cellules du cortex cérébral.

Ce sont les sphingolipides contenant du phosphate. La fonction alcool primaire de la céramide est estérifiée par une molécule d'acide phosphorique, qui est elle même unie à une molécule de choline. L'ensemble réalise une assez grosse molécule avec deux chaînes carbonées ressemblant à des hydrocarbures et une zone polaire avec le phosphate et l'ammonium quaternaire de la choline.

II-1-2-2. Cérébrosides et Gangliosides:

Il existe des cérébrosides dans les lipides du cerveau mais, on en trouve également dans la plupart des cellules. Ainsi, les gangliosides sont répandus dans le tissu nerveux. On les trouve aussi à la surface externe de la membrane plasmique de ces cellules sur laquelle ils peuvent jouer le rôle de récepteurs. Ce groupe des sphingolipides est dépourvu de phosphate. Par contre, il est caractérisé par la présence dans leur molécule d'un cérébroside ou de plusieurs oses gangliosides liés au carbone d'une céramide.

II-2. ORGANISATION DES PHOSPHOLIPIDES MEMBRANAIRES

Le caractère amphipathique des phospholipides suggère que les deux régions de la molécule ont des solubilités incompatibles. Cependant, dans un solvant comme l'eau (qui représente plus de 70% du poids de l'organisme humain), les phospholipides peuvent exister sous trois formes différentes qui satisfont thermodynamiquement les deux extrémités.

II-2-1. Forme micelle

C'est une structure sphérique dans laquelle les régions hydrophobes (les chaînes latérales hydrocarbonées) sont à l'abri de l'eau tandis que les groupes hydrophiles sont situés à la surface, en contact avec l'environnement aqueux (figure 5).

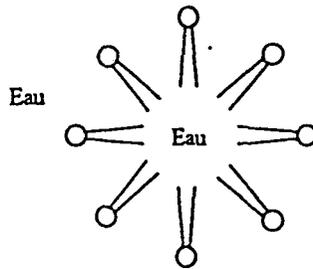


Figure 5 : Vue en coupe transversale d'une micelle.

II-2-2. Forme feuilletts ou doubles couches (bicouches)

Les phospholipides forment aussi spontanément des structures en doubles couches (bicouches) dans un milieu aqueux. Les molécules de chaque couche se placent de telle façon que leur axe soit perpendiculaire au plan de la bicouche. Les têtes hydrophiles se placent à l'extérieur de la bicouche et baignent dans le milieu aqueux, tandis que les queues hydrophobes se regroupent au centre de la bicouche, loin des molécules d'eau (figure 6).

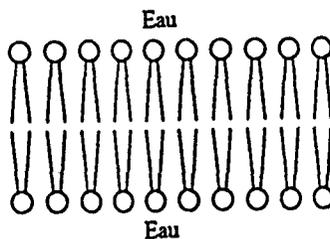


Figure 6 : Vue en coupe transversale d'une bicouche.

II-2-3. Liposomes

Les liposomes sont des structures sphériques en double couche à contenu aqueux (figure 7). Le type de structure formé par un phospholipide pur ou un mélange de phospholipides dépend de la longueur et du degré de saturation des chaînes d'acides gras, de la température, de la composition ionique du milieu aqueux et du mode de dispersion des phospholipides en solution.

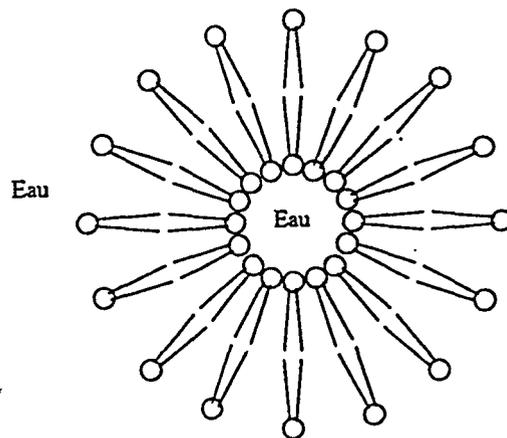


Figure 7 : Vue en coupe transversale d'un liposome.

On savait depuis longtemps que les membranes biologiques étaient formées de phospholipides, mais, il n'avait pas été déterminé si les membranes étaient formées à partir de micelles réunies par des protéines, ou si la bicouche était bien la structure de base. Cette dernière alternative était la plus probable, toutefois, cette idée ne fut largement admise qu'après plusieurs années de débats et d'expérimentation (figure 8). Les feuillettes des bicouches phospholipidiques sont maintenant à la base de tous les modèles de structure membranaire. Mais il subsiste encore quelques doutes quant au rôle que pourraient parfois jouer les micelles.

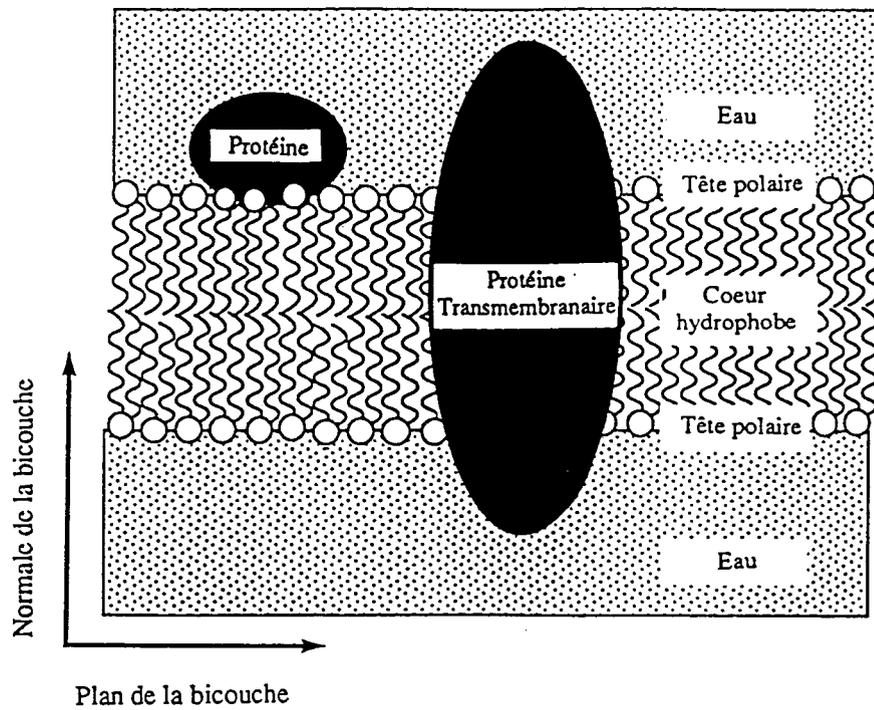


Figure 8 : Schéma simplifié d'une membrane biologique montrant la structure d'une bicouche, une protéine transmembranaire traversant la bicouche et une protéine membranaire fixée sur une face de la bicouche.

II-3. POLYMORPHISME DES PHOSPHOLIPIDES

Une des propriétés les plus remarquables de ces composés membranaires est leur polymorphisme. Ils présentent un grand nombre de phases selon l'hydratation. Ce type de polymorphisme est intitulé lyotropisme. De même, il existe un polymorphisme en fonction de la température appelé thermotropisme.

II-3-1. Lyotropisme

Les premières informations sur le polymorphisme de mélanges eau-lipides proviennent de travaux de Reiss-Husson en 1967 [1]. L'hydratation a pour conséquence l'apparition de nombreuses phases de structures variées [2-5]. Lorsqu'on parcourt le diagramme de phase, présentant les domaines de stabilité, parallèlement à l'axe relatif aux concentrations, on obtient des phases différentes selon que l'hydratation est faite à température supérieure ou inférieure à la température T_C . T_C correspond à la température de transition de phase gel<--->cristal liquide et dépend de la nature des chaînes hydrocarbonées, de la région polaire, de la quantité d'eau et des solutés dissous dans l'eau [6].

L'hydratation à basse température, $T < T_C$, conduit pour la quasi totalité des phospholipides à une phase gel lamellaire [4]. Cette phase gel est caractérisée par deux types de conformations ordonnées (figure 9).

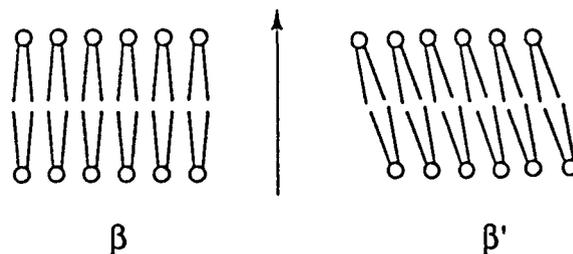


Figure 9 : Configuration de type β et β' des chaînes hydrocarbonées d'une bicouche lipidique

La conformation de type $L\beta$ est obtenue pour des lipides hétérogènes et caractérisée par un angle d'inclinaison nul des chaînes hydrocarbonées par rapport à la normale de la bicouche. La seconde conformation $L\beta'$ [4] est observée dans le cas des lipides purs et est caractérisée par un angle d'inclinaison non nul. Dans les deux structures, les liaisons C-C sont en configuration entièrement trans.

L'hydratation à haute température, $T > T_c$, a pour conséquence le passage de la phase gel stable à faible teneur en eau à une nouvelle phase cristal liquide en général lamellaire $L\alpha$ [4]. C'est cette phase qui est stable en présence d'un excès d'eau. Elle est caractérisée par une augmentation de la distance entre chaînes et de l'aire moléculaire à l'interface. Cet écartement des chaînes permet l'apparition de conformations gauches au niveau des chaînes méthyléniques d'où le désordre des chaînes. Il en résulte également une longueur de chaîne moindre qu'en conformation trans, d'où la diminution de l'épaisseur de la bicouche.

II-3-2. Thermotropisme

Lors d'une variation de température, il y a une ou plusieurs transitions de phase. La transition principale observée pour la quasi totalité des phospholipides est souvent appelée fusion des chaînes. Au cours de cette transition, les chaînes aliphatiques passent d'un état totalement ordonné, chaque groupe CH_2 étant en conformation trans, à un état désordonné dans lequel il existe de nombreuses conformations gauches (l'orientation moyenne des chaînes étant perpendiculaire à la bicouche). Ce désordre est dynamique. La technique la plus utilisée pour décrire les caractéristiques thermodynamiques de cette transition est l'analyse enthalpique différentielle [7-11]. On peut alors définir, d'une façon précise, la température de transition, T , et son enthalpie H qui n'est autre que l'aire du pic endothermique. La transition gel-cristal liquide est une transition de premier ordre [7,9-10].

II-4. DYNAMIQUE DES PHOSPHOLIPIDES

Si en phase gel les mouvements moléculaires sont réduits à des vibrations de faible amplitude ou des mouvements de basse fréquence, en phase L_{α} , on doit tenir compte de nombreux mouvements rapides et de grande amplitude. Tous ces mouvements moléculaires concernant ces molécules lipidiques sont observables soit au niveau local sur des segments de ces molécules, soit au niveau global sous la forme de leurs déplacements dans la membrane (figure 10).

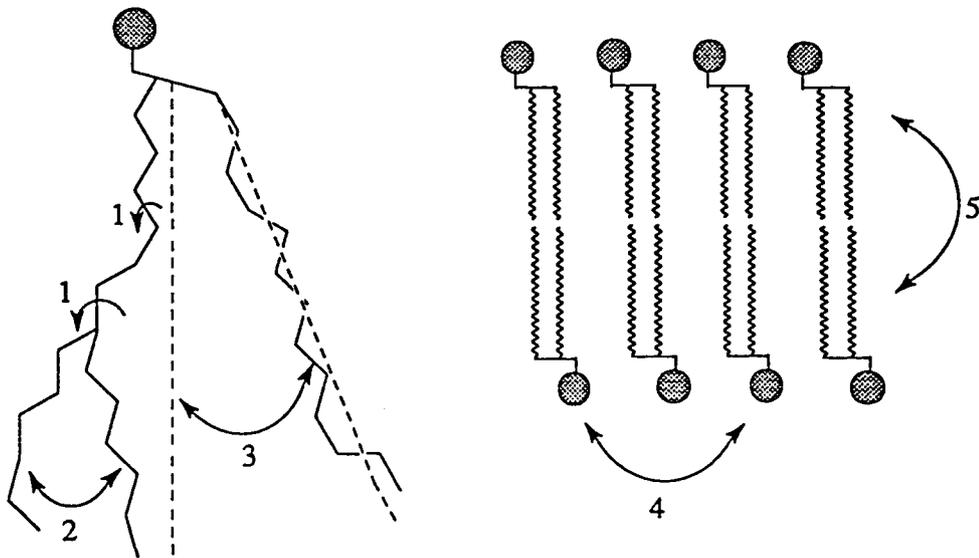


Figure 10 : Représentation des différents mouvements des molécules lipidiques : 1, rotation locale (isomérisation); 2, mouvement d'oscillation; 3, mouvement de balancier; 4, diffusion latérale; 5, diffusion transverse.

II-4-1. Les mouvements locaux :

Ce sont des mouvements intramoléculaires. Il s'agit principalement des rotations et oscillations des segments de chaînes carbonées. Les mouvements de rotations correspondent aux passages des conformations trans à gauche (isomérisation). Ce sont des mouvements très rapides (période de 10^{-11} s), très localisés et donnant une vue sur la flexibilité des chaînes

lipidiques. Ils sont mis en évidence par des méthodes expérimentales et théoriques, en calculant les populations des isomérisations trans-gauche autour de chaque liaison de la chaîne hydrocarbonée.

Le second type de mouvements locaux correspond aux mouvements d'oscillations ou balancier des segments ou de l'ensemble des chaînes. Deux paramètres les caractérisent : leur amplitude et leur fréquence. A partir des méthodes expérimentales on n' accède qu'à un paramètre d'ordre lié à ces mouvements.

II-4-2. Les mouvements de déplacements :

Ce sont des mouvements intermoléculaires. Ils concernent chaque molécule lipidique prise dans son ensemble. Ce sont les mouvements dits de diffusion latérale et les mouvements transverses.

La diffusion latérale est la transition dans le plan de la molécule. Elle est caractérisée par un coefficient de diffusion D exprimée en cm^2/s ayant la même acception que le facteur mesurant les déplacements aléatoires des molécules dans un fluide (diffusion de translation). Ce phénomène a été initialement observé sur des bicouches lipidiques par Kornberg [12].

La diffusion transverse (ou encore flip-flop) concerne, comme le nom le suggère, le passage d'un constituant d'une demi-couche lipidique à l'autre. C'est le plus lent de tous les mouvements lipidiques.

III. Méthodes expérimentales

La connaissance d'une molécule ou d'une famille de molécules passe par l'accumulation du plus grand nombre possible d'informations, aussi bien expérimentales que théoriques. L'étude conformationnelle et dynamique de systèmes moléculaires nécessite l'emploi de certaines méthodes. Ci-dessous, nous présentons les principales méthodes expérimentales utilisées pour l'étude des phospholipides.

III-1. Diffraction des rayons X

C'est certainement la méthode expérimentale la plus performante et la plus appropriée pour la détermination de la structure tridimensionnelle des petites molécules, mais aussi des macromolécules. Les résultats qu'elle fournit sont à la base de nombreux calculs de mécanique moléculaire, dynamique harmonique et dynamique moléculaire.

Cette méthode de choix permet de déterminer les positions atomiques. Les positions ainsi obtenues sont celles de la structure moyenne, soumise aux forces cristallines. De plus, elle permet d'accéder aux fluctuations atomiques qui sont en relation directe avec la dynamique moléculaire.

La structure aux rayons X n'a été déterminée que pour un nombre très limité de composés phospholipidiques en comparaison des protéines et acides nucléiques. Ceci est dû à plusieurs facteurs: les phospholipides sont des structures très flexibles, avec un polymorphisme très important. Il n'est donc pas facile d'obtenir des cristaux et lorsqu'il y a cristallisation, ceux-ci ne sont pas forcément homogènes [13].

La première structure a été proposée par Hitchcock et al. [14] pour le dilauroy-2,3-DL-glycéro-1-phosphoryléthanolamine (DLPE) en présence d'acide acétique et les coordonnées

raffinées ont été publiées en 1977 [15]. Depuis, plusieurs autres phospholipides ou des molécules analogues ont été cristallisées, à savoir les plus marquantes, dimyristoylphosphatidyléthanolamine (DMPC) [16], acide dimyristoylphosphatidique (DMPA) [17], dimyristoylphosphatidylglycérol (DMPG) [18] dilauroyphosphatidyl N-N-diméthyléthanolamine (DLPEM₂) [19] ainsi que d'autres molécules [20-22]. Dans toutes les structures cristallines citées ci-dessus, il y a un problème de désordre, spécialement dans la région des chaînes aliphatiques [13]. Malgré cela, ces structures fournissent une base expérimentale considérable pour la compréhension des conformations et des interactions intermoléculaires des phospholipides dans leur arrangement en bicouches. A partir de ces données cristallographiques, on peut dégager trois points essentiels :

III-1-1. orientation des têtes polaires

D'une manière générale, les têtes polaires des phospholipides adoptent une orientation parallèle par rapport à la surface de la bicouche. L'orientation de ces groupements dipolaires avec des charges positives et négatives alignées dans le plan et conférant une couche électrostatiquement neutre sans séparation de charges, constitue la configuration la plus stable dans les bicouches membranaires en contact avec l'eau [15, 20, 22-24]. Une exception existe pour le DLPM₂ qui présente des dipôles P-N perpendiculaires à la surface membranaire [19]. Ces dipôles s'intercalent avec ceux de la couche supérieure afin de préserver l'électroneutralité.

III-1-2. Interactions spécifiques des têtes polaires :

Ces interactions se manifestent par deux types de liaisons :

- les liaisons intermoléculaires à courte distance (2.6-2.7Å) qui se manifestent entre les groupements ammonium non méthylés avec les atomes d'oxygènes du groupement

phosphate [15-22]. Il s'agit d'une liaison hydrogène à laquelle se superpose une liaison ionique.

- les liaisons électrostatiques à longue distance (3,7-4,3Å) qui se manifestent entre le groupement quaternaire choline et les atomes d'oxygène du groupement phosphate [25]. De plus, il existe une interaction des molécules d'eau au sein des têtes polaires aboutissant à une surface de section 50-52Å² dans le cas du DLPEM₂ [19].

III-1-3. Conformation du groupe diacylglycérol :

Les données de RX ont permis de montrer que le groupe diacylglycérol adoptait une conformation spécifique préférentielle qui prédominait à l'état solide [20, 22], gel et cristal liquide [23, 26]. En bicouche, le squelette glycérol peut être orienté dans trois positions :

- Position perpendiculaire [15, 16, 22, 27]

la chaîne γ est dans le prolongement du squelette glycérol. De plus, la chaîne β présente un coude à 90° afin de revenir perpendiculaire à la chaîne.

- Position parallèle [22,17]

La chaîne β est dans le prolongement et s'étend perpendiculairement au squelette glycérol, tandis que la chaîne γ présente un coude à 90°.

- Position à 45° [19]

De ce fait, le squelette glycérol présente une orientation de 45° par rapport à la normale de la bicouche.

La diffraction des Rayons X a été appliquée sur les phospholipides pour la détermination du profil de la densité d'électrons [28] et l'épaisseur des bicouches lipidiques pour une série de molécules [29].

Il faut signaler que toutes les données obtenues jusqu'à présent à partir des rayons X ont été déterminées pour les phospholipides à chaînes hydrocarbonées (β et γ) saturées. Cependant, pour les phospholipides présentant des chaînes insaturées, aucune donnée cristallographique n'est disponible dans la littérature.

III-2. Diffraction des neutrons

La diffraction des neutrons, comme la diffraction des rayons X permet de déterminer la structure tridimensionnelle des petites molécules, mais aussi des macromolécules. Dans cette méthode, les neutrons ne sont pas diffractés par les cortèges électroniques, mais directement par les noyaux atomiques. Ce sont les noyaux les plus légers qui diffractent le plus et donc l'atome d'hydrogène. Cette technique expérimentale présente de plus l'avantage de préciser la position des atomes d'hydrogène.

La diffraction des neutrons et des rayons X sont deux techniques complémentaires et la comparaison de leurs résultats est une source précieuse d'informations pour établir la distribution des atomes dans les bicouches lipidiques.

Cette méthode de choix n'a pas été couramment utilisée aux phospholipides par comparaison aux rayons X. Elle a été appliquée sur des multicouches de phospholipides à différents niveaux d'hydratation et à des températures situées de part et d'autre de la température de transition [30-33]. Ces travaux par diffraction des neutrons ont fourni surtout les positions des atomes par rapport au centre de la bicouche avec une grande précision dans différentes phases ($L\beta$, $L\beta'$, $L\alpha$). Ces résultats permettent de valider les prédictions des simulations de dynamique moléculaire (voir chapitre 4).

III-3. La calorimétrie différentielle à balayage (Differential Scanning Calorimetry : DSC)

Cette technique est la plus utilisée pour décrire les caractéristiques thermodynamiques des transitions de phases des phospholipides [7-10, 35]. Elle permet de définir, de façon précise, la température de transition, T_C et son enthalpie ΔH_C (aire du pic endothermique). La mesure de ΔH_C et T_C permet alors de calculer la variation d'entropie à la transition $\Delta S_C = \Delta H_C/T_C$. L'interprétation de ces paramètres thermodynamiques au niveau de l'organisation et de la mobilité moléculaire peut se faire en pratiquant par ailleurs des mesures de type structural (diffraction des rayons X, neutrons) et dynamique (méthodes spectroscopiques) dans les différentes phases.

La transition principale observée pour la quasi totalité des phospholipides est souvent appelée fusion des chaînes. Il s'agit, en fait, du passage de phase gel (L_β , L_β' ou P_β) vers une autre phase lamellaire cristal liquide, ou fluide, smectique A de structure L_α . Au cours de cette transition, les chaînes aliphatiques passent d'un état totalement ordonné, chaque groupe CH_2 étant en conformation trans, à un état désordonné dans lequel il existe de nombreuses conformations gauches.

III-4. Méthodes spectroscopiques :

De nombreuses méthodes spectroscopiques permettent d'atteindre les paramètres de mouvements à travers les variations d'une grandeur physique attachée à la molécule, moment dipolaire, moment d'absorption électronique, moments magnétiques. Ces techniques se

différencient quant aux méthodes de détection mais aussi sur la base des temps caractéristiques pour chacune d'entre elles.

Suivant la spectroscopie utilisée, l'analyse de l'information en termes d'ordre et de fréquence de mouvement pourra être, soit simple, soit très complexe. Un mouvement dont le temps de corrélation est voisin de 10^{-8} s sera extrêmement lent pour la spectroscopie Raman et ne permettra d'atteindre que le paramètre d'ordre lié à ce mouvement. Mais pour la RPE (Résonance Paramagnétique électronique) ou la fluorescence, il faudra l'analyser avec les variables d'espace et de temps. Enfin, pour la RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) du deutérium, un tel mouvement sera extrêmement rapide, et on ne pourra à nouveau tirer que la seule information liée aux probabilités d'orientation au bout d'un grand nombre de sauts élémentaires, donc un paramètre d'ordre et non un terme dynamique. Les trois principales méthodes couramment appliquées aux phospholipides sont brièvement décrites ci-après

III-3-1. Spectroscopies Infrarouge et Raman :

L'analyse des spectres de vibrations permet de décrire l'état de la molécule aux temps courts (10^{-13} s). Les spectroscopies IR et Raman ont été largement utilisées pour étudier les phospholipides jusqu'à ce jour. On peut citer en particulier les travaux de Mendelson et al. [36-40] qui traitent principalement de la spectroscopie IR.

Les spectroscopies vibrationnelles permettent de caractériser les transitions conformationnelles. Ceci est intéressant pour la détermination de désordre conformationnel des chaînes aliphatiques afin de caractériser les différentes phases. Lors d'une transition gel-cristal liquide, le désordre conformationnel se traduit par l'apparition de plusieurs conformations gauches par chaîne, quelle que soit la façon dont on l'estime : variations de fréquences, variations d'intensité. On a coutume de mesurer le rapport d'intensité des bandes

ou des raies et le relier aux populations dans les deux états conformationnels trans ou gauche de chaque chaînon de la chaîne. En général, cela peut être analysé, soit par :

- des bandes acoustiques qui renseignent sur la déformation globale des chaînes [41-44]
- des bandes d'élongation de la liaison (stretching) C-C [45]
- des bandes de vibration d'élongation (stretching) C-H [46]
- des modes de vibration de rotation (rocking) CD_2 [36-37].
- des modes de vibration de balancement (wagging) CH_2 [38-40].

L'utilisation de la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) permet de suivre alors les changements dans les spectres (fréquences et intensités) traduisant un désordre croissant de la phase gel à cristal liquide, voir hexagonal H_{II} [46].

Ces méthodes de choix permettent aussi de suivre l'évolution des "Kink" (g^+ t g^-) le long des chaînes hydrocarbonées [36,38-39], ainsi que les conformations des têtes polaires et leur flexibilité [47].

III-3-2. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Le spectre de RMN d'une substance donnée est caractérisé par des raies dont la position, le nombre et la largeur sont des sources d'informations d'une très grande précision sur la structure de la molécule et souvent sur son environnement. Les principaux paramètres qui affectent les raies de résonance sont : le déplacement chimique, les couplages internucléaires, les temps de relaxation, les phénomènes d'échange et d'anisotropie. La RMN permet d'obtenir des informations de nature différente : tout dépend de la technique choisie et des séquences d'impulsion utilisées. Il est possible d'obtenir des informations à courte

distance sur des liaisons et l'enchaînement de celles-ci , ainsi que des informations à longues distances sur des interactions proton-proton. Ainsi une seule expérience ne permet pas d'attribution univoque de tous les déplacements chimiques et c'est pourquoi plusieurs techniques doivent être employées successivement.

Différentes méthodes de la RMN (^1H , ^2D , ^{13}C , ^{31}P) ont été largement utilisées pour l'étude des phospholipides. On peut cependant citer les équipes de Seelig (Suisse) et Hauser (Suède) comme étant celles, entre autres, les plus prolifiques. Ces études par RMN sur les phospholipides peuvent être divisées en trois grandes parties selon le groupement ciblé :

- Analyse conformationnelle et flexibilité du groupement tête polaire [48-51] :

Les groupements têtes polaires (PC et PE) sont localisés dans la zone entre la région hydrophobe de la membrane et la solution aqueuse hydrophile. Leur conformation, sous les conditions physiologiques est d'une grande importance [48]. Afin d'élucider le mécanisme d'interaction avec les particules dans la phase aqueuse, tels les ions métalliques, plusieurs travaux ont été effectués en utilisant la spectroscopie RMN [52-56]. Il a été clairement montré qu'une telle interaction induit un changement conformationnel du groupement de têtes polaires [48-51] avec une orientation approximativement parallèle à la surface de la membrane. En plus, il a été proposé que ces groupes têtes polaires fonctionnent comme un capteur des charges électriques dans la membrane [52].

- Analyse conformationnelle et dynamique de la partie glycérol [57-60] :

Le squelette glycérol peut être considéré comme la partie centrale des molécules phospholipidiques sur lequel les trois chaînes substituées (chaînes α , β et γ) sont liées. Les études par RMN ont montré que la conformation préférentielle du squelette glycérol est indépendante de la longueur des chaînes β et γ et que les mêmes distributions

conformationnelles sont présentes soit dans les micelles soit dans les bicouches [57]. Cependant, une controverse subsiste concernant la conformation moyenne autour de la liaison C(2)-C(3). Certains auteurs [59-60] préconisent l'existence d'une liaison rigide autour de cette liaison, alors que d'autres [57-58] supposent l'existence d'un équilibre très rapide entre deux ou plusieurs conformères.

- Analyse conformationnelle des chaînes hydrocarbonées [23, 25, 34, 61-63] :

Plusieurs travaux par RMN ont été réalisés pour l'étude conformationnelle de cette région des phospholipides. Ces études permettent de déterminer l'ordre orientationnel moyen pour chaque segment CH₂ de la chaîne. Cet ordre orientationnel peut être illustré par un paramètre d'ordre S. Son expression théorique générale [64] est :

$$S = \frac{1}{2} \langle 3\cos^2\theta - 1 \rangle$$

où θ représente l'angle entre la normale de la bicouche lipidique et le vecteur C-H. Ce paramètre d'ordre peut prendre des valeurs comprises entre 1 et 0.5, selon l'orientation moléculaire ; une valeur de 0 indique probablement un mouvement totalement isotrope du groupe en question. La RMN du deutérium permet l'évaluation directe du paramètre d'ordre expérimental, reflétant l'orientation moyenne du vecteur liaison C-D par rapport à la normale de la bicouche [23, 34, 61, 63]. A partir de ces études, on peut tirer quelques points essentiels :

- le paramètre d'ordre est constant pour les huit à dix premiers chaînons puis il diminue rapidement au centre de la bicouche [34] (une orientation quasi isotrope au niveau du CH₃ terminal).

- le paramètre d'ordre est multiplié approximativement par deux du passage de la phase cristal liquide à la phase gel [65].

- lors de l'introduction de doubles liaisons, le paramètre d'ordre chute vers zéro.

Ceci signifie que les doubles liaisons accélèrent les mouvements par rapport aux lipides saturés [34, 66].

Il ne faut pas perdre de vue que cette méthode de choix a contribué à l'étude des mouvements intermoléculaires des phospholipides :

-Diffusion latérale

C'est le déplacement des molécules dans le plan de la bicouche correspondant à des sauts élémentaires de quelques Å d'un nœud du réseau à une position voisine, soit interstitielle, soit lacunaire. Afin de caractériser cette diffusion latérale, cette méthode détermine le coefficient de diffusion D (cm^2/s). Selon la théorie de diffusion [67], ce dernier est définie dans le plan du mouvement par :

$$D = \frac{1}{4} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \langle r^2(t) \rangle$$

où r est le carré moyen de déplacement du centre de masse du phospholipide.

A partir des données de la RMN, on peut conclure qu'en phase cristal liquide, D est de l'ordre de 10^{-7} - 10^{-8} cm^2/s [68-69]. Ceci signifie qu'en 1s, chaque molécule peut se déplacer selon des distances de l'ordre du μm . Au contraire, en phase gel, ce coefficient diminue brutalement ($D < 10^{-10}$ cm^2/s), ce qui signifie qu'il faut plusieurs minutes pour qu'il y ait déplacement à l'échelle du μm .

-Diffusion transmembranaire

C'est le passage d'une molécule d'une face à l'autre de la bicouche. Il est considéré comme le mouvement le plus lent de tous les mouvements lipidiques (plusieurs jours). Il a été mis en évidence par la RMN à partir de 1977 par De Kruff et al. [70].

Enfin, d'autres méthodes expérimentales ont contribué à l'étude des phospholipides, à savoir, la résonance paramagnétique électronique (RPE), la dépolarisation de fluorescence et fluorescence après photolyse ou photoblanchiment (F.R.A.P). Cependant, ces méthodes et d'autres n'ont pas été couramment utilisées pour les phospholipides par comparaison aux méthodes citées précédemment.

REFERENCES

- 1 - F. Reiss-Husson, *J. Mol. Biol.*, 25 (1967) 363-382.
- 2 - V. Luzzati, D. Chapman, *Biological Membranes*, Acad. Press, 1968, 71-123.
- 3 - V. Luzzati, *Ann. Rev. Phys. Chem.* 25 (1974) 79-94.
- 4 - A. Tardieu, V. Luzzati and F.C. Renan, *J. Mol. Biol.*, 75 (1973) 711-733.
- 5 - D. Chapman, *Q. Res. Biophys.*, 8 (1975) 185.
- 6 - J. Quinn, D. Chapman, C. R. C. *Critical Reviews in Biochemistry*, Vol 8, 1980.
- 7 - Y. Barenholz, J. Suutkuusk, D. Mountcastle, T.E. Thompson and R.L. Biltonen, *Biochemistry*, 15 (1976) 2441-2447.
- 8 - P. G. Barton and F. A. Gunstone, *J. Biol. Chem.*, 250 (1975) 4470-4476.
- 9 - S. C. Chen and J. M. Sturtevant, *Biochemistry*, 20 (1980) 713-718.
- 10 - P. R. Cullis, B. de Kruijff, *Biochim. Biophys. Acta*, 559 (1979) 399-420.
- 11 - J. F. Nagle and D. A. Wilkinson, *Biochemistry*, 21 (1982) 3871-38..
- 12 - R.D. Kornberg and H. Mc Connell, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 68 (1971) 2564-2568.
- 13 - G. Vanderkooi, *J. Phys. Chem.*, 94 (1990) 4366-4372.
- 14 - P.B. Hitchcock, R. Masson, K.M. Thomas and G.G. Shipley, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71 (1974) 3036-3040.
- 15 - M. Elder, P.B. Hitchcock, R. Masson and G.G. Shipley, *Proc. R. Soc. Lond. A*, 354 (1977) 157-170.
- 16 - R.H. Pearson and I. Pascher, *Nature*, 281 (1979) 499-501.
- 17 - K. Harlos, H. Eibl, I. Pascher and S. Sundell, *Chem. Phys. Lipids*, 34 (1984) 115-126.
- 18 - I. Pascher, S. Sundell, K. Harlos and H. Eibl, *Biochim. Biophys. Acta*, 896 (1987) 77-88.
- 19 - I. Pascher and S. Sundell, *Biochim. Biophys. Acta*, 855 (1986) 68-78.
- 20 - H. Hauser, I. Pascher and S. Sundell, *J. Mol. Biol.*, 137 (1980) 249-264.
- 21 - S. Abrahamsson and I. Pascher, *Act Cryst.*, 21 (1966) 79.
- 22 - I. Pascher, S. Sundell and H. Hauser, *J. Mol. Biol.*, 153 (1981) 807.

- 23 - J. Seelig and A. Seelig, *Q. Rev. Biophys.*, 13 (1980) 19-61.
- 24 - J. Seelig, *Biochim. Biophys. Acta*, 515 (1978) 105-114.
- 25 - H. Hauser, I. Pascher, R. H. Pearson and S. Sundell, *Biochim. Biophys. Acta*, 650 (1981) 21-51.
- 26 - J.M. Davis, *Biochim. Biophys. Acta*, 737 (1983) 117.
- 27 - I. Pascher and S. Sundell, *Chem. Phys. Lipids*, 20 (1977) 175-191.
- 28 - T.J. Mc Intosh and S.A. Simon, *Biochemistry*, 25 (1986) 4948-4952.
- 29 - B.A. Lewis and D.M. Engelman, *J. Mol. Biol.*, 166 (1983) 211-217.
- 30 - G. Büldt, H.J. Gally, A. Seelig and J. Seelig, *Nature*, 271 (1978) 182-184.
- 31 - G. Büldt, H.U. Gally, J. Seelig and G. Zaccai, *J. Mol Biol.*, 134 (1979) 673-691.
- 32 - G. Zaccai, G. Büldt, A. Seelig and J. Seelig, *J. Mol. Biol.*, 134 (1979) 693-706.
- 33 - L.F. Braganza and D.L. Worcester, *Biochemistry*, 25 (1986) 2591-2596.
- 34 - J. Seelig and J.L. Browning, *F.E.B.S. Lett.*, 92 (1978) 41-44.
- 35 - A. Blume and T. Ackermann, *F.E.B.S. Lett.*, 43 (1974) 71-74.
- 36 - R. Mendelsohn, M. A. Davies, H. F. Schuster, Z. Xu and R. Bittman, *Biochemistry*, 30 (1991) 8558-8563.
- 37 - R. Mendelsohn, M. A. Davies, J. W. Brauner, H. F. Schuster and R. A. Dluhy, *Biochemistry*, 28 (1989) 8934-3939.
- 38 - L. Senak, D. Moore and R. Mendelsohn, *J. Phys. Chem.*, 96 (1992) 2749-2754.
- 39 - L. Senak, M. A. Davies and R. Mendelsohn, *J. Phys. Chem.*, 95 (1991) 2566-2571.
- 40 - D. Moore, M. Wyrwa, C. P. Rebouleau and R. Mendelsohn, *Biochemistry*, 32 (1993) 6281-6287.
- 41 - K.G. Brown, W.L. Peticolas and E. Brown, *Biochim. Biophys. Res. Commun*, 54 (1973) 358-364.
- 42 - H. Vogel and F. Jähnig, *Chem. Phys. Lipids*, 29 (1981) 83-101.
- 43 - R.C. Lord, R. Mendelsohn, *Mol. Biol. Biochem. Biophys. ser. 31*, Springer Verlag (1981) 376-436.

- 44 - G. Vergoten, G. Fleury, M. Tasumi and T. Shimanouchi, *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, Paris*, 284B (1977) 21.
- 45 - K. G. Brown, W. L. Peticolas and E. Brown, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* , 54 (1973) 358-364.
- 46 - H.H. Mantsch, A. Martin and D.G. Cameron, *Biochemistry*, 20 (1981) 3138-3145.
- 47 - H. Akutsu, *Biochemistry*, 20 (1981) 7359-7366.
- 48 - H. Akutsu and T. Nagamori, *Biochemistry*, 80 (1991) 4510-4516.
- 49 - H. Hauser, W. Guyer, I. Pascher, P. Skrabaloud, S. Sundell, *Biochemistry*, 19 (1980) 366-373.
- 50 - J. Seelig, H.U. Gally and R. Wohlgemuth, *Biochim. Biophys. Acta*, 467 (1977) 109-119.
- 51 - R. Skarjime and E. Oldfield, *Biochemistry*, 18 (1979) 5903-5909.
- 52 - J. Seelig, P.M. Mac Donald and P. G. Scherer, *Biochemistry*, 26 (1987) 7535-7541.
- 53 - A. Seelig, P.R. Allegrini and J. Seelig, *Biochim. Biophys. Acta*, 939 (1988) 267-276.
- 54 - C. Altenbach and J. Seelig, *Biochemistry*, 23 (1984) 3913-3920.
- 55 - C. Altenbach and J. Seelig, *Biochim. Biophys. Acta*, 818 (1985) 410-415.
- 56 - M. Roux, J.M. Newmann, R. S. Hodges, P.F. Devaux and M. Bloom, *Biochemistry*, 28 (1989) 2313-2321.
- 57 - H. Hauser, I. Pascher and S. Sundell, *Biochemistry*, 27 (1988) 9166-9174.
- 58 - X. Han, X. Chen and R. W. Gross, *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 7104-7109.
- 59 - L M. Strenk, P.W. Westerman and J.W. Doane, *Biophys. J.* , 48 (1985) 765-773.
- 60 - A. Blume, M.D. Rice, R.J. Witterbort and R.G. Griffin, *Biochemistry*, 21 (1982) 6220-6230.
- 61 - A. Seelig and J. Seelig, *Biochemistry*, 13 (1974) 4839-4845.
- 62 - J. Seelig, *Q. Res. Biophys.*, 10 (1977) 353-418.
- 63 - E. Oldfield, M. Meadows, D. Rice and R. Jacobs, *Biochemistry*, 17 (1978) 2727-2740.
- 64 - P.V.D. Poeg, H.J.C . Berendsen, *Mol. Phys.*, 49 (1983) 233-
- 65 - P. Meier, E. Ohmes and G. Kothe, *J. Chem. Phys.*, 85 (1986) 3598-3614.
- 66 - J. Seelig and N. Waespe-Sarcevic, *Biochemistry*, 17 (1978) 3310-3315.

- 67 - W. Nadler, P. Tavan and K. Schulten, *Eur. Biophys. J.* , 12 (1985) 25-
- 68 - J.L.R. Rubinstein, B.A. Smith and H.M. Mc Connell, *Proc. Natl, Acad. Sci. USA*, 76 (1979) 15-18.
- 69 - G. Lindblom and H. Wennerström, *Q. Rev. Biophys.*, 10 (1977) 67-96.
- 70 - B. De Kruyff, A.M.P. Van Den Besselaar and L.L.M. Van Deenen, *Biophys. J.*, 37 (1982) 329-338.

CHAPITRE II

METHODES THEORIQUES APPLIQUEES A L'ETUDE DES PHOSPHOLIPIDES

I. INTRODUCTION

Les progrès dans la technologie des ordinateurs et des terminaux graphiques ont rendu les méthodes de la chimie théorique accessibles à tout chercheur impliqué dans le domaine moléculaire. Par ailleurs, la possibilité de visualiser et manipuler interactivement les macromolécules biologiques a amené des progrès considérables dans les domaines de la Biologie moléculaire, la Biochimie et la Pharmacologie.

La molécule est un ensemble d'atomes qui sont disposés dans une structure tridimensionnelle. De plus elle est peut être douée de flexibilité et d'adaptabilité conformationnelle. Ces atomes eux-mêmes sont constitués de nucléons et d'électrons. Pour chaque configuration nucléaire considérée de la molécule, il est alors possible de lui associer une caractéristique d'une importance primordiale : l'énergie moléculaire interne.

En principe, l'énergie moléculaire interne d'un système est obtenue lors de la résolution exacte de l'équation de Schrödinger non relativiste. Celle-ci est établie sans introduire aucune donnée expérimentale autre que les constantes fondamentales. Ces méthodes sont appelées les méthodes de mécanique quantique *ab initio*. Elles sont très coûteuses en temps de calcul et demandent beaucoup d'espace mémoire d'ordinateur, ce qui les rend limitées à des systèmes moléculaires de taille relativement réduite, bien que cette limitation diminue au fil des ans avec les progrès des méthodes, des algorithmes et des techniques.

Si, par contre, des informations additionnelles sont introduites pour la résolution de l'équation de Schrödinger, sous forme de données expérimentales connues, on parlera alors des méthodes semi-empiriques. Il en existe de nombreuses qui ont toutes un même objectif, celui de réduire le nombre des intégrales à évaluer et en particulier, celui des intégrales biélectroniques. Bien qu'intellectuellement moins satisfaisantes, les méthodes semi-empiriques

ont l'avantage de permettre d'envisager des systèmes moléculaires de taille plus importante (jusqu'à la centaine d'atomes lourds).

La détermination de l'énergie moléculaire pour des systèmes macromoléculaires nécessite l'emploi d'autres méthodologies dont la principale propriété est de ne pas considérer de façon explicite les électrons, mais plutôt les déplacements nucléaires dans le champ moyen créé par les électrons. Ces méthodes sont dites empiriques. Elles se basent sur la connaissance de la fonction énergie potentielle moléculaire. Or la forme analytique de cette dernière est inconnue. De nombreuses études ont été menées afin d'en proposer un modèle.

Les méthodes empiriques peuvent être classées en deux catégories suivant le type de calculs qu'elles font intervenir :

- les calculs de mécanique moléculaire : ils ont pour but l'obtention d'un état stable de la molécule, proche de la structure de départ choisie par minimisation de l'énergie potentielle moléculaire

- les calculs de dynamique moléculaire : ils introduisent une dimension supplémentaire qui est le temps et fournissent une description additionnelle qui est le mouvement. Ils permettent de déterminer les propriétés dynamiques du système à partir de la résolution des équations du mouvement de Newton.

Dans ce chapitre, les méthodes de mécanique quantique et semi-empiriques seront présentées brièvement. L'accent sera mis sur les méthodes empiriques de mécanique moléculaire et les méthodes de dynamique. Pour chaque méthode théorique, les principales applications sur les phospholipides seront abordées.

II. Les méthodes Quantiques *Ab Initio*

La mécanique quantique se propose de décrire la structure des systèmes moléculaires et les propriétés chimiques qui en découlent. Cette description pose cependant des problèmes d'ordre théorique et nécessite certaines approximations. Il existe essentiellement deux théories principales que sont la théorie de la liaison de valence [1] et la théorie des orbitales moléculaires [2-8].

Dans cette méthode aucune donnée expérimentale autre que les constantes fondamentales n'est utilisée. Le seul handicap de cette méthode est sa limitation à un nombre restreint d'atomes (systèmes moléculaires typiquement de moins de 50 atomes lourds). Sans entrer dans le détail du formalisme lié au traitement quantique d'une molécule, les principales notions et approximations vont être abordées ci-dessous.

II-1. Équation de Schrödinger :

Selon la mécanique classique, l'énergie interne d'un système moléculaire est égale à la somme des énergies cinétique et potentielle des particules en interaction constituant le système:

$$E = E_{\text{cin}} + E_{\text{pot}} \quad (1)$$

En 1926 Schrödinger proposa de rendre compte du caractère ondulatoire des particules en remplaçant respectivement les fonctions classiques E_{cin} et E_{pot} par des opérateurs linéaires T et V et en construisant une équation d'onde de la forme :

$$\{ T + V \} \Psi = E \Psi \quad (2)$$

La résolution de cette équation conduit aux divers états moléculaires d'énergie totale E et caractérisés par la fonction d'onde Ψ décrivant le système de particules constituant la molécule évoluant dans un champ de forces déterminé par l'opérateur V . L'opérateur entre accolade est appelé opérateur Hamiltonien H . Pour un système constitué de noyaux appelés N et électrons notés e , cet opérateur H s'écrit :

$$H^{\text{total}}(N,e) = E_N + E_{NN} + E_e + E_{ee} + E_{Ne} \quad (3)$$

Ces cinq termes correspondent respectivement à de l'énergie cinétique des noyaux (E_N), l'énergie de répulsion coulombienne entre noyaux (E_{NN}), l'énergie cinétique des électrons (E_e), l'énergie de répulsion coulombienne entre électrons (E_{ee}) et enfin de l'attraction coulombienne noyaux-électrons (E_{Ne}). L'équation d'onde devient alors :

$$H^{\text{total}} \Psi = E \Psi \quad (4)$$

où E représente l'énergie totale du système et Ψ une fonction d'onde décrivant les particules du système dans l'espace. En principe toutes les propriétés statiques et dynamiques d'un système peuvent être déduites à partir de la résolution de l'équation de Schrödinger (4).

II-2. Approximation de Born Oppenheimer

En pratique, on ne considère que le mouvement des électrons dans le champ des noyaux fixes; cette simplification raisonnable est connue sous le nom d'approximation de BORN-OPPENHEIMER et repose sur le fait que le mouvement des électrons est plus rapide que celui des noyaux par suite de leur faible masse comparée à celle des noyaux ($m_N = 1836m_e$ pour le noyau le plus simple (atome d'hydrogène)) et permet d'éliminer le terme (E_N) de l'équation (3).

Par ailleurs, pour une configuration fixe des noyaux, le terme (E_{NN}) de répulsion coulombienne internucléaire devient une constante aisément calculable et l'hamiltonien H devient un opérateur purement électronique qui sera appliqué sur une fonction d'onde Ψ décrivant le mouvement des électrons dans le champ des noyaux.

$$H^{el} \Psi^{el} = E^{el} \Psi^{el} \quad (5)$$

avec
$$H^{el} = E_e + E_{ee} + E_{Ne} \quad (6)$$

Cette équation (5) se résout comme une équation à $3n$ variables pour une molécule à n atomes. L'énergie d'un système de distances internucléaires données est égal à la somme de l'énergie électronique E^{el} et de l'énergie de répulsion coulombienne internucléaire. Le graphe de la fonction correspondante est une hypersurface dans un espace à $3n$ dimensions " **surface d'énergie potentielle** ".

II-3. Approximation de Hartree-Fock [9,10]

On l'appelle aussi approximation des électrons indépendants. Elle consiste à dire que les électrons se déplacent, indépendamment les uns des autres, dans le champ moyen des noyaux et dans le champ moyen des autres électrons [11,12].

II-4. Approximation de L.C.A.O

Dans ce cas les orbitales moléculaires (OM) sont considérées comme une combinaison linéaire des orbitales atomiques (OA).

II-5. Approximation de troncature

Elle consiste à tronquer, à un nombre défini de termes, le développement des orbitales atomiques sur une base de fonctions gaussiennes.

Sur la base de ces approximations, l'équation de Schrödinger se résout par une méthode itérative appelée SCF (Self Consistent Field ou Champ Auto Cohérent) [13]. Les itérations sont répétées jusqu'à l'obtention de la convergence. Lors de la résolution du problème, le calcul d'un certain nombre d'intégrales, dites mono-électroniques et bi-électroniques est nécessaire.

II-6. Limitations des méthodes quantique *Ab Initio*

Les méthodes dites *ab initio* utilisent le plus souvent le modèle des orbitales atomiques obtenues à partir du développement de fonctions gaussiennes et nécessite le calcul de toutes les intégrales électroniques. Elles demandent des moyens de calculs importants et permettent actuellement de travailler sur des système de l'ordre de dix atomes lourds à quelques dizaines d'atomes lourds. L' avantage de ces méthodes réside dans la qualité des résultats obtenus. Celles-ci décrivant les propriétés de l'état fondamental des systèmes que sont la géométrie à l'équilibre, les énergies de liaisons et d'interaction, chaleurs de formation, fréquences vibrationnelles, constantes de force, moments dipolaires, polarisabilités, effets isotopiques, et autres propriétés physiques, électroniques, vibrationnelles ou thermodynamiques. Elle permettent aussi la description des états électroniques excités.

II-7. Applications des calcul *ab initio* aux phospholipides

Comme nous venons de le voir, les calculs quantiques (*ab initio*) sont lourds d'utilisation et très demandeurs de ressources informatiques. Ceci explique sans doute l'absence d'application de tels calculs aux phospholipides.

Les calculs existants dans la littérature sont effectués sur des petites molécules modèles de phospholipides [14-23]. Ils s'intéressent plus particulièrement aux groupements des têtes polaires des phospholipides (anions diméthylphosphate, diéthylphosphate, phosphorylcholine et phosphoryléthanolamine). Ils utilisent des bases très simples, à cause de la limitation des moyens de calcul, à l'exception du calcul récent effectué par Liang et al.[18]. Ils permettent d'obtenir des informations sur la structure et les énergies conformationnelles relatives [14,15,17,18,21-23] et sur l'hydratation [16,19,20].

Cette méthode théorique sera utilisée dans ce travail pour la détermination de la distribution de charges résiduelles des molécules modèles.

III. METHODES SEMI-EMPIRIQUES

Comme pour les méthodes *ab initio*, les méthodes semi-empiriques nécessitent la résolution de l'équation de Schrödinger. Elles sont basées sur des schémas développés à l'intérieur de la théorie des orbitales moléculaires avec un nombre de simplification dans les procédures de calcul afin de travailler plus rapidement et donc d'atteindre des systèmes plus importants que les méthodes *ab initio*. Des données expérimentales sont utilisées pour estimer la valeur de grandeurs entrant dans le calcul des intégrales entre orbitales atomiques.

III-1. Approximations

Ces méthodes ont toutes un objectif commun qui est de réduire dans une proportion importante le nombre des intégrales à calculer, et, en particulier, celui des intégrales biélectroniques. Elles utilisent une autre approche, fondée sur les approximations suivantes :

- La base d'OA est constituée par les orbitales de SLATER de la couche de valence.
- Les intégrales de recouvrement sont négligées dans la résolution des équations SCF.
- Toutes les intégrales électroniques à plus de deux centres sont négligées; en outre, un certain nombre d'intégrales biélectroniques à un ou deux centres sont également négligées.
- Les termes diagonaux de la matrice de coeur sont estimés au moyen de relations empiriques.
- La plupart des intégrales mono et biélectroniques à un centre sont estimées à partir des données tirées de spectres électroniques des atomes.
- Les intégrales biélectroniques sont soit calculées analytiquement à partir des orbitales de SLATER (cas des hamiltoniens NNDO, INDO et CNDO), soit calibrées par une méthode de type "moindres carrés" de façon à reproduire le mieux possible les données expérimentales disponibles (MNDO, AM1 et PM3).

Il existe de nombreuses méthodes semi-empiriques, dont certaines seront abordées brièvement ci-dessous.

III-1-1. Méthodes de type CNDO [24]

La première approximation venant à l'esprit consiste à négliger les recouvrements différentiels de toutes les intégrales. Cette approximation ZDO (Zero Differential Overlap) fut introduite pour étudier les systèmes conjugués [24,25] puis reprise pour développer une méthode SCF appelée CNDO [24] (Complete Neglect of Differential Overlap) dont la forme la

plus connue est CNDO/2 [24]. Cette méthode considère les intégrales biélectroniques et certaines intégrales monoélectroniques comme paramètres caractéristiques des atomes concernés.

Cette méthode est la plus simple des méthodes de type SCF. Elle conduit à des résultats intéressants en ce qui concerne la géométrie (distances interatomiques, angles de liaison) et les distributions de charges [12]. En revanche, les valeurs d'énergie déterminées sont toujours éloignées des grandeurs expérimentales et certaines grandeurs (par exemple liées au spin) ne sont pas reproduites.

III-1-2. Méthodes de type NDDO [25]

Les méthodes NNDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) négligent le recouvrement différentiel des orbitales localisées sur des centres différents. Dans le prolongement de ces méthodes NDDO s'est développée la méthode MNDO [27,28] (Modified Neglect of Diatomic Overlap) reposant sur la non utilisation des électrons de coeur (approximation dite de coeur) et sur l'utilisation d'un jeu de fonctions de bases minimum décrivant les couches de valence des OA. Cette méthode est capable de reproduire la plupart des propriétés des états fondamentaux. Selon la même philosophie, les auteurs de MNDO ont développé la méthode AM1 [29] (Austin Model 1) pour compenser les faiblesses de MNDO, en particulier dans sa description des liaisons d'hydrogène. MNDO et AM1 sont restreintes à l'étude des systèmes à couches fermées et décrivent les molécules chargées.

III-1-3. Méthode PCILO [30-32]

Dans cette méthode d'interactions de configurations (dans lesquelles l'approximation de la fonction d'onde totale est obtenue par combinaison de la configuration de l'état électronique fondamental et l'état excité), une méthode de perturbations est appliquée de façon à limiter le

nombre des éléments de la matrice des configurations. Cette limitation est bien souvent arbitraire et entraîne de nombreux inconvénients, diminuant ainsi sa fiabilité.

III-1-4. Méthode PM3 [33]

Cette méthode PM3 (Parametric Method Number 3) est basée sur l'approximation NDDO. Elle comporte une paramétrisation globale de tous les éléments de la méthode AM1 (contrairement à l'optimisation partielle utilisée jusqu'ici dans les méthodes MNDO et AM1 [34,35]). Tous les paramètres sont optimisés pour reproduire les valeurs expérimentales.

Les méthodes semi-empiriques, bien que reproduisant de nombreuses données expérimentales, deviennent des méthodes de plus en plus sophistiquées, lourdes à manipuler et à paramétrer. Elles demandent moins de ressources informatiques (temps de calcul et espace mémoire), et sont d'autre part moins précises que les méthodes *ab initio*. Cependant elles permettent d'obtenir des informations précieuses qu'il n'était pas jusqu'à présent possible d'avoir collecter avec des méthodes quantiques plus sophistiquées.

Par ailleurs, il ne faut pas perdre de vue que les paramètres utilisés proviennent d'observations effectuées sur certaines molécules et qu'il ne peuvent être extrapolés qu'à des molécules voisines. En plus, le nombre considérable d'approximations et de simplifications amènent des résultats dont la précision et la fiabilité peuvent être discutables.

III-2. Applications des méthodes semi-empiriques aux phospholipides

A notre connaissance, il n'existe aucun calcul semi-empirique appliqué aux phospholipides. Par contre, les calculs existants dans la littérature [17,36-41] (dans les années 1970) sont développés sur des molécules modèle des phospholipides, dans la majorité des cas

pour l'étude des acides nucléiques (contenant le groupement phosphate). Les méthodes les plus utilisées dans les calculs sont les méthodes PCILO [36-40] et CNDO [17,41].

IV. METHODES EMPIRIQUES

La description théorique des systèmes biologiques est un enjeu majeur. De tels systèmes présentent un niveau de complexité et d'organisation qui dépasse de loin d'autres formes de la matière. La taille des macromolécules, le nombre de leur degré de liberté interne et l'étendue de l'espace conformationnel qu'elles occupent, posent des problèmes qui nous poussent aux limites des possibilités de calcul. De surcroît, il faut rappeler que le monde biologique est un monde en mouvement perpétuel. La dynamique des macromolécules est une composante essentielle de leur fonctionnement.

Le développement d'une méthode fiable pour l'étude détaillée des propriétés conformationnelles et dynamiques des systèmes biologiques est essentiel pour plusieurs disciplines (Chimie théorique, Biologie, Biochimie, Pharmacologie...). Une telle méthode peut aider à la prédiction d'un grand nombre de propriétés observables avec une bonne corrélation entre conformations et propriétés macromoléculaires. Cet outil peut aider à la compréhension des forces interatomiques, et à une meilleure connaissance de la relation entre les conformations des macromolécules et leurs propriétés biologiques.

Les méthodes empiriques ont pour principale propriété de ne pas considérer de façon explicite les électrons, mais plutôt les déplacements nucléaires dans un champ moyen créé par

les électrons. Elles visent à étudier des systèmes macromoléculaires avec une modélisation fondée sur la mécanique classique, en utilisant les approximations suivantes :

- Les atomes et leurs électrons sont confondus en une collection de points.
- Les liaisons entre différents atomes sont assimilées à des ressorts.
- La représentation de la distribution de charges par des simples monopoles atomiques.
- L'absence d'une description de la polarisabilité des atomes.
- La suppression des interactions non liées au-delà d'une distance seuil.

Avec les performances accrues des processeurs scalaires, l'apparition des processeurs vectoriels et les possibilités du calcul parallèle, le développement des méthodes empiriques a permis d'appréhender les systèmes macromoléculaires dans leur comportement statique (mécanique moléculaire) et dynamique (dynamique moléculaire), seuls ou dans leur environnement.

Les méthodes empiriques sont essentiellement fondées sur la connaissance de la fonction énergie potentielle empirique. Cependant, la forme analytique de cette dernière étant inconnue, la seule information que l'on possède est qu'elle est fonction des déplacements atomiques autour de leur position d'équilibre. Plusieurs modèles sont proposés rendant compte des différents termes d'énergie mis en jeu. A ces notions de modèles, sont associés les paramètres de chacun des termes d'énergie. L'ensemble définit le champ de force moléculaire.

IV-1. Champs de forces moléculaires

Depuis les travaux d'Urey-Bradley [42] dans les années 1930, de nombreuses études théoriques ont été menées afin de modéliser une fonction potentielle moléculaire adéquate. Cela a entraîné jusqu'à maintenant, une multitude de fonctions potentielles avec des expressions analytiques différentes et par conséquent des paramètres différents, ces diverses fonctions excellent à des degrés différents dans la reproduction des données expérimentales. De cette famille de fonctions potentielles empiriques émergent, par abus de langage, deux sous familles. En effet, un spectroscopiste parlera d'un champ de forces Urey-Bradley, de valence ou de symétrie locale (champ de force spectroscopique), c'est-à-dire de l'ensemble des constantes de force alors que les autres spécialistes parleront de fonctions potentielles empiriques (champ de forces de mécanique moléculaire) c'est-à-dire de la forme analytique du potentiel.

En ce qui concerne les champs de forces spectroscopiques et notamment du champ de forces Urey-Bradley-Shimanouchi (U.B.S.) [43], les paramètres intra ou intermoléculaires sont obtenus par simple comparaison des fréquences théoriques et des fréquences observées pour une molécule isolée ou dans le cristal. Il est souvent admis qu'un champ de force spectroscopique est performant lorsqu'il est capable de reproduire toute fréquence de vibration moléculaire observée en spectroscopie d'absorption Infrarouge ou de diffusion Raman avec une déviation standard de l'ordre de 2 à 3 % [44]. Seule son association avec l'information contenue également dans l'intensité des raies ou bandes observées peut discriminer une base de paramètres d'une autre [44].

Un champ de forces de mécanique moléculaire permet la détermination, a priori, des structures et énergies moléculaires des états stables, ainsi que les différentes caractéristiques macroscopiques et microscopiques. La méthode accédant à ces informations est la Mécanique Moléculaire (MM). Elle couvre non seulement les calculs statiques faits sur le système

moléculaire, mais aussi les calculs dits de dynamique moléculaire qui ont pour objectifs d'explorer le comportement de ce système en fonction du temps [45,46].

D'autres approches de dynamique ont été introduites pour l'étude du comportement dynamique, ainsi que d'autres problèmes particuliers des systèmes macromoléculaires. On peut citer les plus utilisés pour l'étude des phospholipides et qui seront détaillés dans les paragraphes suivants :

- Dynamique moléculaire
- Dynamique Stochastique
- Dynamique Monte Carlo

Toutefois, il faut toujours garder à l'esprit, que la fiabilité et la précision des résultats de la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire sont directement liées à l'expression analytique de la fonction énergie potentielle moléculaire et aux paramètres utilisés. De même, il faut toujours se souvenir que les données théoriques ne peuvent être validées que par comparaison avec des données expérimentales.

IV-2. Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est basée sur la connaissance de la fonction énergie potentielle moléculaire empirique et des paramètres qui l'accompagnent. Elle est apparue dans les années 1960, puis s'est développée intensivement ces dernières années. Plusieurs études ont été menées afin de modéliser une fonction potentielle fiable. Les études les plus marquantes concernent les protéines et les acides nucléiques.

La technique de mécanique moléculaire est habituellement limitée à la détermination de la géométrie de la molécule, des grandeurs thermodynamiques et parfois des propriétés vibrationnelles des molécules pour lesquelles les effets des électrons Π ne sont pas

déterminants pour la conformation. Elle concerne essentiellement la molécule isolée, à l'état gazeux et à la température du zéro absolu.

Les étapes fondamentales de cette technique sont :

- la formulation de la fonction énergie potentielle
- la paramétrisation de cette fonction
- la minimisation de l'énergie de la molécule.

Les champs de forces de mécanique moléculaire couramment utilisés sont les champs de forces AMBER [47], CHARMM [48], MM3 [49], GROMOS [50], TRIPOS [51], DISCOVER [52]. Ils se basent tous sur des fonctions potentielles d'expressions analytiques différentes et par conséquent des paramètres différents.

IV-2-1. Fonction énergie potentielle empirique

La fonction énergie potentielle en mécanique moléculaire est composée de deux types de termes qui représentent les interactions liantes (entre atomes séparés par une, deux ou trois liaisons), et les interactions non liantes dans le système étudié.

Le potentiel empirique décrivant les interactions liantes est présenté en général par quatre termes

$$E_{\text{intra}} = E(r) + E(\theta) + E(\tau) + E(\omega) \quad (7)$$

Ces termes représentent essentiellement la déformation de la géométrie de la molécule : liaisons, angles de valence, torsions et déformations hors du plan respectivement. Au niveau des élongations des liaisons et des angles de valence, le modèle harmonique fait pratiquement l'unanimité dans toutes les fonctions potentielles utilisées dans le cas des simulations des

bicouches membranaires (AMBER, GROMOS, CHARMM), à l'exception du champ de forces CVFF[53] qui introduit d'autres termes supplémentaires (termes croisés).

$$E(r) = \frac{1}{2} \sum_{\text{liaisons}} K_r (r - r_{eq})^2 \quad (8)$$

$$E(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{\text{angles}} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 \quad (9)$$

où K_X ($X = r, \theta$) est la constante d'élongation de la liaison ou déformation d'angle de valence. X_{eq} et X sont respectivement les valeurs d'équilibre et calculées pour la liaison ou angle.

Le potentiel torsionnel intrinsèque $E(\tau)$ adopté par CHARMM, AMBER et GROMOS est simplement un potentiel sinusoïdal d'ordre de 2 ou 3 dépendant de la symétrie de la torsion considérée :

$$E(\tau) = \frac{1}{2} \sum_{\text{torsions}} K_\tau [1 + \cos(n\phi - \gamma)] \quad (10)$$

où ϕ , K_ϕ , n et γ correspondent respectivement à l'angle de torsion autour de l'axe de rotation, la constante de force (ou barrière de rotation), l'ordre ou multiplicité (nombre de minima) et la phase (valeur minimale de la variable ϕ). Il est important de noter que la barrière de rotation dépend du nombre de coordonnées internes de torsion définies autour de l'axe de rotation.

Il est souvent utilisé pour l'étude des molécules membranaires, plus particulièrement la partie hydrocarbonée, un potentiel de type Ryckaert-Belleman [54,55] dont la forme pour une torsion autour d'une liaison C-C est :

$$E(\tau) = \sum_{i=0}^5 C_i (\cos \tau)^i \quad (11)$$

avec C_i ($i = 0, 1, \dots, 5$) : 9.28, -12.16, -13.12, 3.06, 26.24 et 31.50 (kJmol^{-1}).

La même expression (10) est utilisée pour les déformations angulaires hors du plan ou angles impropres dans le champ de forces AMBER. Par contre, dans les fonctions empiriques CHARMM et GROMOS, le potentiel torsionnel impropre $E(\omega)$ est défini par un potentiel harmonique :

$$E(\omega) = \frac{1}{2} \sum_{\text{impropres}} K_{\omega} (\omega - \omega_{\text{eq}})^2 \quad (12)$$

où K_{ω} est la constante de force. ω est l'angle entre une liaison et le plan formé par les deux autres liaisons d'une configuration de 4 atomes en Y

Le potentiel qui régit les interactions entre atomes non liés ($E_{\text{nonliées}}$) est présenté souvent par trois termes fondamentaux.

$$E_{\text{non liées}} = \frac{1}{2} \sum_{\text{non liées}} \left(\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right) + \sum_{\text{liaisons d'hydrogènes}} \left(\frac{C_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{R_{ij}^{10}} \right) \quad (13)$$

Le premier terme correspond aux interactions Lennard-Jones (6-12) plus les interactions électrostatiques. Le dernier terme décrit le potentiel des liaisons d'hydrogène. R_{ij} est la distance entre les atomes i et j . A_{ij} et B_{ij} sont les paramètres de Lennard-Jones pour tout type de paires d'atome i et j , et, C_{ij} et D_{ij} sont les paramètres du potentiel 10-12 décrivant les liaisons hydrogène. q_i et q_j sont les charges résiduelles des atomes i , j . Enfin ϵ est la constante diélectrique.

Il faut ajouter aussi au potentiel décrit ci-dessus, le potentiel des contraintes $E(\text{ct})$ qui permet de restreindre les variations importantes de structure.

IV-2-2. Paramétrisation

Les structures simulées et les propriétés calculées dépendent essentiellement de la fonction énergie potentielle et des paramètres utilisés. La fiabilité du champ de forces de mécanique moléculaire est reliée à sa capacité de reproduire le maximum de grandeurs expérimentales. Il faut également que le champ de forces soit transférable d'une molécule à une autre et soit aussi utilisable dans un grand domaine d'applications. La paramétrisation est donc une étape fondamentale pour le développement du champ de forces.

Divers procédés sont employés pour la paramétrisation de la fonction énergie potentielle empirique. Les paramètres (K_x , X , A , B , C , D ...) doivent être déterminés pour chaque atome ou groupes d'atomes. Si l'on veut développer un potentiel assez complet distinguant les différents types d'atomes de carbone, d'oxygène ou autres, le nombre de paramètres à traiter devient rapidement impressionnant et n'est pas toujours justifié pour le système étudié. La détermination de ces paramètres peut se faire par ajustement entre une valeur de référence et cette même valeur calculée empiriquement. L'observable de référence peut être de nature géométrique (liaison, angle, paramètre du réseau cristallin), énergétique, thermodynamique (chaleur de formation ou de sublimation), électronique (moment dipolaire) ou de toute autre nature. Il peut être aussi une valeur calculée théoriquement par mécanique quantique (différence d'énergie ΔE , moment dipolaire μ). Les spectres vibrationnels ont été également utilisés mais simplement comme vérification du champ de forces avec typiquement des déviations entre fréquences vibrationnelles observées et calculées de l'ordre de 30 à 100 cm^{-1} , écart significatif pour un spectroscopiste d'un "malaise" dans le champ de forces.

Dans la démarche utilisée dans ce travail, la reproduction des fréquences vibrationnelles est une partie fondamentale pour la paramétrisation de la fonction énergie potentielle SPASIBA.

IV-2-3. Minimisation de l'énergie

Une fois qu'il est possible de calculer l'énergie totale de la molécule à partir de la fonction énergie potentielle décrite précédemment, la structure recherchée doit correspondre à la géométrie d'équilibre pour laquelle l'énergie est minimale. Cette procédure de minimisation est l'une des premières utilisations des champs de forces dans le domaine biologique ou autre pour des systèmes macromoléculaires obtenus par la RMN, la diffraction des RX ou la modélisation afin de corriger les principaux défauts : mauvais contacts de Van der Waals, liaisons angles ou dièdres ayant des valeurs incorrectes,..etc.

Le problème posé pour la minimisation énergétique des macromolécules est lié à la recherche de minima de la fonction énergie potentielle ayant un nombre important de degrés de liberté ($3N$ où N est le nombre d'atomes du système) et sa non linéarité. Une telle fonction présente dans le cas général, un minimum absolu ou global et un grand nombre de minima relatifs ou locaux. En effet, la structure d'équilibre de basse énergie n'est souvent pas très éloignée de la conformation de la molécule de départ. C'est alors un minimum local qui est obtenu et qui correspond aux coordonnées de la molécule, par rapport aux dérivées premières de la fonction énergie potentielle qui sont nulles simultanément.

Plusieurs algorithmes de minimisation pour les fonctions de N variables sont disponibles. Ces méthodes de minimisation itératives utilisent soit les dérivées premières, soit les dérivées secondes. Elles diffèrent par leur efficacité, leur rayon de convergence, leur convergence vers le minimum et le nombre d'opérations qu'elles demandent (pour plus d'informations sur les méthodes de minimisation, voir les références [56,57]).

- Méthodes dites aux dérivées premières

Les méthodes les plus utilisées sont : la méthode de la plus grande pente (Steepest descent) [58] et celle du gradient conjugué (C.G.) [59,60]. Elles permettent l'élimination rapide des mauvais contacts.

- Méthodes dites aux dérivées secondes

Elles offrent la possibilité d'augmenter le taux de convergence, lorsque la fonction énergie potentielle est une fonction quadratique du déplacement à partir du minimum. Les algorithmes les plus employés sont ceux de "Newton Raphson " (NR) [61] et "Adapted Basis set Newton Raphson" (ABNR) [62]. Elles utilisent la matrice hessienne (matrice des constantes de forces) nécessaire également pour le calcul des modes normaux du système (voir chapitre suivant).

Le plus souvent, la minimisation est le résultat d'une succession de méthodes aux dérivées premières, éliminant les mauvais contacts, suivie d'une méthode aux dérivées secondes permettant une meilleure convergence.

IV-2-4. Application de la mécanique moléculaire aux phospholipides

Contrairement aux protéines et aux acides nucléiques (on peut même ajouter les sucres), il n'existe aucun champ de forces spécifique aux phospholipides (ou lipides en général). Les seuls travaux existant dans le domaine des lipides (au niveau paramétrisation) ont été effectués par Stouch et son équipe [63-65]. En effet, ces derniers ont développé les paramètres (charges résiduelles, paramètres de Van der Waals et liaisons d'hydrogène) du champ de forces CVFF [66,67] sur des molécules lipidiques, à savoir le L- α -glycérophosphorylcholine et le 2,3

dilauroylglycérol, afin de reproduire les paramètres de la structure cristalline et les facteurs de température [63]. Puis ces auteurs utilisent la même procédure sur huit molécules lipidiques différentes pour la reproduction de la géométrie de l'empilement cristallin (paramètres de la maille) et les énergies [64].

Pour des raisons bien précises d'autres auteurs ont appliqué la mécanique moléculaire pour l'étude des phospholipides. Vanderkooi a utilisé spécialement la fonction énergie potentielle développée par Momany et al. [68] (en conjonction avec AMBER), pour le raffinement des structures cristallines de certains phospholipides [69]. Enfin, en utilisant le programme CHARMM [48], Woolf et al. [70] ont étudié les effets du solvant sur la flexibilité conformationnelle des têtes polaires phospholipidiques (o-phosphorylcholine PC et o-phosphorylethanolamine PE).

Donc, l'examen des travaux existant sur les phospholipides jusqu'à ce jour, montre que ce type de molécules a été étudié à l'aide de champs de forces de mécanique moléculaire spécialement développés, soit pour les protéines, soit pour les acides nucléiques. Par conséquent, il apparaît tout à fait indispensable de développer un champ de forces spécifique aux phospholipides (lipides en général) molécules qui jouent un rôle très important dans le domaine biologique.

VI-3. Méthodes de dynamique

La dynamique des macromolécules est une composante essentielle de leur fonctionnement. L'objet des méthodes de dynamique est d'étudier les propriétés conformationnelles et dynamiques des systèmes biologiques pour une meilleure compréhension de leur fonctionnement. Ces méthodes permettent d'accéder à de nombreuses informations qu'il n'est pas possible d'obtenir autrement, soit théoriquement, soit expérimentalement.

Après avoir déterminé la structure (par mécanique moléculaire ou RX,...), la flexibilité de la molécule peut être appréhendée et rapprochée de son activité et de sa fonction biologique. De plus, un traitement de la molécule solvatée (dans différents types de solvant [71-80]) est envisageable et les résultats ainsi obtenus sont beaucoup plus réalistes et proches du comportement biologique.

Avec le développement des outils informatiques et les algorithmes de calculs numériques, ces méthodes de dynamique sont devenues des méthodes de choix pour la simulation des macromolécules (exemple : une bicouche lipidique hydratée). Les méthodes de dynamique les plus utilisées pour la simulation des bicouches lipidiques sont : Dynamique Moléculaire (MD), Dynamique Stochastique (MS) et Monte Carlo (MC). La fiabilité et l'efficacité des résultats obtenus par les différentes approches de simulations dépendent principalement de la fonction énergie potentielle empirique utilisée et de ses paramètres [81-83].

IV-3-1. Dynamique Moléculaire (DM)

La dynamique moléculaire est la méthode la plus utilisée pour la simulation des membranes biologiques [84]. Elles se proposent de simuler les mouvements internes du système. Il faut connaître les positions atomiques, ainsi que les vitesses de chacun des atomes du système en fonction du temps. Cela est régi par les lois de la mécanique classique et en particulier par la résolution des équations du mouvement de Newton :

$$m_i \frac{\delta^2 \vec{r}_i(t)}{\delta t^2} = m_i \vec{a}_i(t) = \vec{F}_i = - \vec{\nabla}_i V(r_1, r_2 \dots r_N) \quad (14)$$

où m_i est la masse de l'atome i , r_i sa position instantanée, a_i son accélération, F_i la force agissant sur l'atome i et V la fonction énergie potentielle empirique dépendant du N particule du système et $\vec{\nabla}_i$ le gradient.

L'intégration numérique en fonction du temps de ces équations, permet de déterminer les positions $r_i(t)$ et les vitesses $v_i(t)$ à tout instant. On obtient une description complète du mouvement de tous les atomes du système moléculaire et l'on accède alors à la trajectoire de la molécule.

Les équations du mouvement sont intégrées à l'aide d'algorithmes qui reposent tous sur une petite variation d'accélération entre chaque pas d'intégration. Les algorithmes habituellement employés dans le cas des simulations de DM des bicouches membranaires sont les algorithmes de Verlet [85] et Leap Frog [86]. L'algorithme de Verlet est dérivé de deux séries de Taylor :

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + v_i(t)\Delta t + \frac{1}{2} a_i(t)\Delta t^2 + o(\Delta t)^3 \quad (15)$$

$$r_i(t - \Delta t) = r_i(t) - v_i(t)\Delta t + \frac{1}{2} a_i(t)\Delta t^2 + o(\Delta t)^3 \quad (16)$$

où Δt représente le pas d'intégration, $F_i(t)$ la force appliquée sur l'atome i de masse m_i à l'instant t . L'addition et la soustraction de deux équations donnent respectivement :

$$r_i(t + \Delta t) = 2r_i(t) - r_i(t - \Delta t) + \frac{F_i(t)}{m_i}\Delta t^2 \quad (17)$$

$$v_i(t) = \frac{[r_i(t + \Delta t) - r_i(t - \Delta t)]}{2\Delta t} \quad (18)$$

Ces deux équations forment la base de l'algorithme de Verlet. Ce dernier est largement utilisé en DM car il est stable, réversible dans le temps et peut être utilisé sur de larges valeurs de Δt [87]. Ce dernier doit être de l'ordre de 10% de la valeur de la période de la plus haute fréquence de vibration moléculaire à simuler. Cette fréquence est celle d'un mode de vibration de liaison et est de l'ordre de 0,01 ps ou 3300 cm^{-1} . Ce qui signifie que Δt doit être de l'ordre de 1 fs (10^{-15} s). Lorsqu'on applique des contraintes à la géométrie (liaison des angles ou

distances internucléaires) par l'intermédiaire de l'algorithme Shake [86] un facteur 2 est gagné pour les simulations des bicouches membranaires 1-2 fs et peut être employé [88].

Le deuxième algorithme d'intégration des équations du mouvement dit "Leap Frog" est basé sur les équations suivantes :

$$v_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = v_i\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{F_i(t)}{m_i}\Delta t + o(\Delta t)^3 \quad (19)$$

$$r_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = r_i(t) + v_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)\Delta t + o(\Delta t)^4 \quad (20)$$

Pour la mise en oeuvre de la simulation, il nous faut tout d'abord une structure de départ et les vitesses de chaque atome du système.

La structure initiale est en général celle issue de la cristallographie. Cependant, cela n'est pas envisageable dans le cas des bicouches membranaires. Ces dernières sont obtenues par l'utilisation des logiciels de modélisation moléculaire comme Sybyl [89], Insight II [90] (voir chapitre 4). La construction de la bicouche se fait en se basant sur des données expérimentales dérivées de la RMN, RX, diffraction des neutrons ou autres (l'aire de la surface par tête polaire, le nombre de molécules d'eau par molécule de phospholipides, etc...). Puis le système obtenu est minimisé par les procédures de minimisation décrites précédemment afin d'enlever les mauvais contacts ou les contraintes locales qui pourraient gêner le bon déroulement de la DM. Il faut noter que les résultats de simulations de DM sont très sensibles à la configuration initiale [81-83,91].

En ce qui concerne les vitesses initiales, à chaque atome du système on affecte une vitesse tirée d'une distribution de Maxwell à une température inférieure à celle désirée (en général une température proche de zéro, approximation correspondant à l'équilibre

thermodynamique). Le système est alors équilibré en intégrant les équations du mouvement au fur et à mesure de l'ajustement de la température du système. La température est portée souvent dans la région d'intérêt en incrémentant progressivement les vitesses de tous les atomes, soit en attribuant une nouvelle distribution de Maxwell, soit en multipliant par un facteur. De par le théorème d'équipartition en thermodynamique statistique, l'énergie cinétique ajoutée est séparée en terme d'énergie cinétique et d'énergie potentielle. A tout instant, la température $T(t)$ est fonction de l'énergie cinétique moyenne et s'écrit :

$$T(t) = \frac{1}{(3N-n)K_B} \sum_{i=1}^N m_i |v_i|^2 \quad (21)$$

où N est le nombre d'atomes, n le nombre de contraintes, K_B la constante de Boltzman, m_i et v_i respectivement la masse et la vitesse de l'atome i .

En général cette période d'équilibrage-chauffage est de l'ordre de 10 à 50 ps. S'ensuit alors une période d'équilibrage jusqu'à ce que la température soit proche de celle souhaitée et l'énergie totale conservée. Le système évolue donc vers son état d'équilibre, d'entropie maximale et d'énergie libre minimale. Cette période est de l'ordre de 10-50 ps.

Quand le système est équilibré la simulation peut commencer et la trajectoire obtenue sujette à analyse. L'analyse de cette dynamique conduit à des données statistiques et à des fonctions du temps sur les différentes propriétés système.

Les méthodes de simulation de DM décrites jusqu'à présent pour les phospholipides ne tenaient pas compte explicitement du solvant. Lorsque celui-ci est ajouté, le nombre d'atomes de la simulation augmente de façon non négligeable et en plus, viennent s'ajouter des problèmes de conditions aux limites (qui n'existaient pas pour des simulations dans le vide).

A partir d'une cellule référence, représentant le système moléculaire seul ou avec un nombre approprié de molécules de solvant, est engendré par translation ou par les opérations de symétrie du groupe d'espace correspondant, un réseau de cellules images où chaque particule de ces cellules vibre en phase avec la particule identique de la cellule référence ou reste fixe [78,92-95]. Les forces agissant sur un atome de la cellule référence peuvent donc être d'origine intramoléculaire et intermoléculaire. La trajectoire résultante correspond par conséquent à celle d'un système périodique infini.

Plusieurs techniques de simulation de dynamique moléculaire ont été utilisées dans le cas des simulations des membranes biologiques. Les plus utilisées sont les algorithmes développés par Berendsen [86]. Dans ces méthodes, les vitesses des atomes et le volume du système sont pondérés dans chaque pas du temps, afin de maintenir la température et la pression constantes. Les vitesses (utilisées pour obtenir la température) sont pondérées par un facteur λ_T donné par :

$$\lambda_T = \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau_T} \left(\frac{T}{T_0} - 1 \right) \right]^{\frac{1}{2}} \quad (22)$$

où T est la température calculée et T_0 la température désirée et τ_T la constante du temps pour la relaxation de la température.

De même, la constante de pression est obtenue par la pondération du volume par un facteur λ_P :

$$\lambda_P = \left[1 + \beta_T \frac{\Delta t}{\tau_P} (P - P_0) \right] \quad (23)$$

où P est la pression mesurée, P_0 la pression souhaitée et τ_P est la constante de temps de relaxation de pression [96]. Les centres de masse des molécules dans la boîte de simulation sont pondérés par λ_P ($1/3$) [96]. Ces deux algorithmes sont très simples à employer et sont

largement utilisés dans les logiciels de modélisation moléculaire, mais l'ensemble pour ces deux méthodes n'a pas été identifié [97].

IV-3-2. Dynamique Stochastique (DS)

La caractéristique essentielle de cette méthode est de fractionner le système moléculaire en plusieurs régions, selon leur intérêt [98,99]. Elle est utilisée quand l'intérêt est limité à une portion d'un grand système et les détails moléculaires du reste du système ne sont pas concernés. Le fractionnement du système en sous-systèmes s'effectue selon la distance interatomique entre le centre et tout atome. En effet, tous les atomes éloignés de plus de r_b appartiennent à la région réservoir. Ceux compris entre les distances r_a et r_b font partie de la région tampon, en revanche ceux situés à moins de r_a sont éléments de la région réaction ou région d'intérêt.

Le critère de sélection du paramètre r_b est fondé sur les interactions non liées. Cette distance est choisie de façon à s'assurer que la séparation entre la plupart des atomes du site actif et les atomes de la région réservoir soit plus grande que la distance de coupure des interactions non liées correspondantes.

La simulation est limitée aux atomes de la zone réaction. Les coordonnées et les vitesses des atomes sont traitées par la dynamique moléculaire présentée auparavant. Les autres atomes sont alors traités par les équations du mouvement de Langevin [100-102] (mouvement Brownien) :

$$m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} = F_i(t) + R(t) - f_i \frac{dr_i(t)}{dt} \quad (24)$$

où m_i et r_i sont la masse et la position de l'atome i respectivement. Le terme gauche de l'équation (22) est simplement l'accélération de l'atome i . Le terme $F_i(t)$ représente la force

agissant sur l'atome i , dérivée du potentiel du champ moyen [103]. f_i est le coefficient de friction, $R(t)$ est la force stochastique et choisie telle qu'elle a une valeur moyenne zéro et une fonction d'autocorrélation rapidement diminuée.

La DS a la même convention que la DM dans l'utilisation du pas d'intégration. Cependant, les forces stochastiques (aléatoires) présentes dans cette technique de dynamique ne conservent pas l'énergie et la trajectoire est irréversible [87], tandis que dans la DM, l'énergie dans un ensemble NVE est conservée.

L'application de cette méthode est principalement de coupler les mouvements atomiques individuels à un bain thermique et minimiser les effets de solvant. Plus de détails sur cette technique sont donnés dans les références [44,87,103].

IV-3-3. Simulation Monte Carlo (MC)

N'importe quel système qui peut être simulé avec les algorithmes de dynamique peut être simulé avec la technique Monte Carlo. Cette dernière est généralement utilisée pour évaluer numériquement par la moyenne de la recherche aléatoire, les intégrales multidimensionnelles qui sont assez difficiles à résoudre par les méthodes analytiques [104].

Pour un système de N atomes ou molécules, une configuration est présentée par micro-état dans l'espace des phases du système (positions et temps) et caractérisée par un ensemble de variables d'état noté $[\alpha]$. La probabilité d'un système d'être dans un micro-état est donnée par son facteur de pondération de Boltzman :

$$\rho(\alpha) = \frac{\exp(-H(\alpha)/kT)}{Z} \quad (25)$$

où Z est la fonction de partition donnée par :

$$Z = \sum \exp(-H(\alpha_i)/kT) \quad (26)$$

où H représente l'Hamiltonien, sans les termes d'énergie cinétique. Si p_{ij} représente la probabilité de transition de l'état i à l'état j alors :

$$\rho(\alpha_j) p_{ij} = \sum_i \rho(\alpha_i) p_{ij} \quad (27)$$

ρ aussi satisfait la condition d'état stable :

$$\rho(\alpha_j) = \sum_i \rho(\alpha_i) p_{ji} \quad (28)$$

Toute moyenne thermodynamique d'une propriété (A) du système est donnée par :

$$\langle A \rangle = \frac{\sum A_i \exp(-H(\alpha_i)/kT)}{Z} \quad (29)$$

Dans l'algorithme développé par Metropolis et al. [105] la moyenne sur un nombre infini de points de phase dans l'équation (27) est remplacée par un nombre fini de points qui sont sélectionnés selon les facteurs de poids de Boltzman. Cela est atteint par la génération d'une nouvelle configuration à partir de la présente configuration avec une probabilité de transition égale au rapport des facteurs de poids de Boltzman. Par l'utilisation de cette procédure, la connaissance de la fonction de partition est inutile.

En pratique, la simulation de MC se déroule comme suit : soit r_j , une configuration de départ (ensemble de coordonnées atomiques du système) qui représente l'état initial. Ces atomes interagissent par l'intermédiaire d'une fonction potentielle qui a une forme spécifique. Le potentiel d'interaction est souvent tronqué à une distance finie en employant par exemple

une distance de coupure. Cette configuration est alors représentée par une énergie d'interaction H_i . Puis une nouvelle configuration aléatoire r_j est engendrée, dont l'énergie d'interaction est H_j . Cela peut être fait par un déplacement aléatoire d'un atome, rotation d'une molécule ou un autre mouvement spécifique du système (la transition cis-trans d'un dièdre dans une chaîne). La probabilité de transition à la nouvelle configuration est calculée comme :

$$p_{ij} = \exp\left(-\frac{\Delta H}{kT}\right) \quad (30)$$

où l'échange en énergie ΔH est évalué par $\Delta H = H_j - H_i$

si $\Delta H < 0$, donc $p_{ij} > 1$, la transition est retenue et sert de nouvelle configuration de départ.

si $\Delta H > 0$ donc $p_{ij} < 1$. Un nombre aléatoire, z , compris entre 0 et 1 est généré et comparé avec p_{ij} . Si $p_{ij} > z$, la transition est acceptée ; mais dans le cas inverse, la transition est rejetée et la configuration initiale i est prise comme une nouvelle configuration. Enfin, le processus est répété plusieurs millions de fois jusqu'à une séquence des états de configuration sur lesquels les propriétés du système peuvent être moyennées.

IV-3-4. Applications des méthodes de simulations sur les phospholipides

Les méthodes de simulations (DM, DS, MC) ont été largement utilisées pour l'étude des protéines et des acides nucléiques, deux classes essentielles des biomolécules [106,107]. De même, plus récemment, ces méthodes ont été appliquées dans le cas des sucres [108]. Cependant, les molécules membranaires et plus précisément les phospholipides qui en forment le groupe majeur, n'ont pas bénéficié de telles études, comparativement aux autres biomolécules. Cela est dû à plusieurs raisons dont les principales sont [91,109-113] :

i) Le manque des données structurales au niveau atomique à cause de la flexibilité des molécules.

ii) La nature dynamique (phases très fluides) de ces molécules qui nécessite un calcul sur un temps très grand.

iii) Les grandes dimensions et la composition hétérogène des membranes nécessite des simulations pour des systèmes atomiques de grande taille (milliers d'atomes).

iv) La complexité des interfaces (souvent courbées et fortement chargées) nécessite un traitement sophistiqué des conditions aux limites et des interactions électrostatiques.

Les premières études ont été appliquées, soit sur une simple molécule avec une grande durée de simulation [113] soit sur plusieurs molécules phospholipidiques, mais cette fois-ci avec une durée plus courte [112]. Jusqu'à ces dernières années, les molécules de phospholipides formant des bicouches hydratées ont été intensivement étudiées par différentes approches et méthodologies de simulation. Scott a apporté un nombre de simulations MC dans le but de la compréhension des interactions lipide-protéine et lipide-cholestérol [114,115]. Les études de DM ont été effectuées par Berendsen et ses collaborateurs [81,116-118] Pastor et son équipe [119-122] ainsi que d'autres auteurs [91,123-130], en utilisant différents champs de forces (AMBER, CHARMM et GROMOS). La dynamique Brownienne [113] et la DM avec des conditions stochastiques aux frontières à partir d'un champ moyen [112,120] ont été employées pour simuler les bicouches membranaires.

D'autres simulations récentes ont été rapportées pour l'étude des bicouches membranaires par plusieurs auteurs [91,111-118]. Une synthèse plus détaillée de la majorité des travaux de simulations effectués pour l'étude des bicouches membranaires, a été faite par Pastor [84]. L'examen de ces travaux montre que toutes les simulations effectuées jusqu'à présent ont utilisé des champs de forces développés spécifiquement pour d'autres types de

biomolécules. Des combinaisons de divers paramètres des champs de forces ont également été utilisées par différents auteurs [124,125,127]. Cela a entraîné plusieurs désaccords avec l'expérience. A titre d'exemple, Essex et al. [124] et Robinson et al. [125] ont obtenu des résultats en désaccord avec l'expérience au niveau de la reproduction des conformations des têtes polaires. Ils ont suggéré la nécessité d'une paramétrisation spécifique de la fonction énergie potentielle afin d'éviter peut être ces désaccords.

Il faut noter également qu'aucun champ de forces utilisé pour les simulations des bicouches membranaires n'a été paramétré pour les liaisons insaturées. Ceci empêche leur application dans le cas des phospholipides de chaînes hydrocarbonées insaturées qui jouent un rôle très important dans le comportement des phases polymorphiques et pour leur fluidité [131-133].

Il apparaît donc tout à fait légitime de développer un champ de forces spécifique pour les molécules de phospholipides afin d'étudier et de comprendre des systèmes membranaires plus complexes (telle une bicouche phospholipidique traversée par une hélice α ou un paquet d'hélices α).

REFERENCES

- 1 - L. Pauling and E.B. Wilson, in Introduction to Quantum Mechanics, Mc Graw-Hill book, NY, (1935) 374.
- 2 - F. Hund, Physik, 40 (1927) 742.
- 3 - F. Hund, PHysik, 42 (1927) 93.
- 4 - R.S. Mulliken, Phys. Rev., 32 (1928) 186.
- 5 - R.S. Mulliken, Phys. Rev., 32 (1928) 761.
- 6 - R.S. Mulliken, Phys. Rev., 33 (1929) 730.
- 7 - J.C. Slater, Phys. Rev., 36 (1930) 57.
- 8 - J.E. Lennard-Jones, Proc. Roy. Soc. Lond. A, 198 (1949) 14.
- 9 - D.R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc., 24 (1928) 111.
- 10 - V. Flock, Z. Physik, 61 (1930) 126.
- 11 - J. P. Daudel and J. P. Malrieu, Modern Aspects of Quantum Chemistry (carbo ed., 1981) Lec. Phys. Theor. Chem. 21 (1982) 35.
- 12 - J. L. Rivail, Elements de chimie quantique à l'usage des chimistes (Paris : Ed. du CNRS, 1989).
- 13 - N. H. March and J. F. Mucci, Chemical Physics of Free Molecular (NY : Plenum Press, 1993), Chap. IV.
- 14 - M.D. Newton, J. Am. Chem. Soc., 95 (1973) 256.
- 15 - D.G. Gorenstein, J.B. Findlay, B.A. Luxon and D. Kar, J. Am. Chem. Soc., 99 (1977) 3473.
- 16 - D. Hadzi, M. Hodoscek, J. Grdadolnik and F. Avbelj, J. Mol. Struct., 266 (1992) 9-19.
- 17 - D.G. Gorenstein , B.A. Luxon and J.B. Findlay, Biochim. Biophys. Acta, 475 (1977) 184-190.

- 18 - C. Liang, C. Ewig, T.R. Stouch and A.T. Hagler, *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 1537-1545.
- 19 - H. Berthod and B. Pullman, *Chem. Phys. Lett.*, 32 (1975) 233.
- 20 - D. Perahia, B. Pullman and H. Berthod, *Theoret. Chim. Acta (Berlin)*, 40 (1975) 47.
- 21 - D.G. Gorenstein and D. Kar, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 672.
- 22 - D.G. Gorenstein, D. Kar, B.A. Luxon, R.K. Momii, *J. Am. Chem. Soc.*, 98 (1976) 1668.
- 23 - B. Pullman and H. Berthod, *FEBS. Lett.*, 44 (1974) 266.
- 24 - J. A. Pople and G. A. Segal, *J. Chem. Phys.* 44 (1966) 3298
- 25 - J. A. Pople, *Transact. Faraday Soc.*, 49 (1953) 1375
- 26 - J. A. Pople and G. A. Segal, *J. Chem. Phys.* 43 (1965) 5129
- 27 - M. J. S. Dewar and W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4899
- 28 - M. J. S. Dewar and W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4907
- 29 - M. J. S. Dewar, E. G. Zoe Bisch, E. F. Healy and J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 3902
- 30 - S. Diner, J. P. Malrieu, P. Claverie and F. Jordan, *Chem. Phys. Lett.*, 2 (1968) 319
- 31 - S. Diner, J. P. Malrieu, P. Claverie, *Theor. Chim. Acta*, 13 (1969) 1
- 32 - J. P. Malrieu, 'In Semi-empirical methods of electronic structure calculation', Chap3, Part B, A. Gerald, Ed. Plenum Publishing corporation, (1977).
- 33 - J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10(1989) 209-220
- 34 - J. J. P. Stewart, *Rev. in computational Chemistry*, Ed by K. B. Lipkowitz, (1990) 45-48
- 35 - W. J. Marcus and G. C. Scields, *J. Comput. Chem.*, 14, (1994) 89-104
- 36 - A. Pullman, *Biophys. Biochim. Acta*, 269 (1972) 1
- 37 - H. Frischleder, S. Gleichmann and R. Krohl, *Chem. Phys. Lipids*, 19 (1977) 144
- 38 - B. Pullman, H. Berthold and N. Gresh, *FEBS. Lett.*, 53 (1975) 199
- 39 - D. Perahia and B. Pullan, *Biophys. Biochim. Acta*, 435 (1976) 282-289
- 40 - D. Perahia, B. Pullan and A. Saran, *Biophys. Biochim. Acta*, 340 (1974) 299-313
- 41 - W. Pohle, M. Bohl and H. Bohlig, *J. Mol. Struct.*, 242 (1990) 333-342

- 42 - H. C. Urey and A. Bradley Jr., *Phys. Rev.*, 38 (1931) 1969.
- 43 - T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem.*, 7 (1963) 131.
- 44 - P. Derreumaux, *Thèse d'état, Université de Lille II*, (1988).
- 45 - M. Levitt, *J. Mol. Biol.*, 168 (1983) 595.
- 46 - M. Levitt, *J. Mol. Biol.*, 168 (1983) 621.
- 47 - S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T. Nguyen and D. A. Case, *J. Comput. Chem.*, 7 (1986) 230-252.
- 48 - L. Nilsson and M. Karplus, *J. Comput. Chem.*, 7 (1986) 591
- 49 - N. Allinger, Y.H. Yuh and J. H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 8551.
- 50 - W. F. van Gunsteren and H. J. C. Berendsen, *Gromos Manual, University of Groningen : Groningen, The Netherlands*, (1987).
- 51 - M. Clark, R. D. Cramer III and N. V. Opdenbosch, *J. Comput. Chem.*, 10 (1989) 982.
- 52 - Discover Molecular Modeling System, BIOSYM Technologies, Inc., 10065 Barnes Canyon Road, Suite A, San Diego, CA 92121.
- 53 - P. Dauber-Osguthorpe, V. A. Roberts, D. J. Osguthorpe, J. Wolff, M. Genest and A. T. Hagler, *Proteins : Structure, Function, and Genetics*, 4 (1988) 31.
- 54 - J. P. Ryckaert and A. Bellemans, *Chem. Phys. Lett.*, 30 (1975) 123-125.
- 55 - J. P. Ryckaert and A. Bellemans, *Faraday Discuss. Chem. Soc.*, 66 (1978) 95-106.
- 56 - N. L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 13 (1976) 1-82.
- 57 - M. Levitt, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, 11 (1982) 251.
- 58 - K. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 87 (1965) 1070.
- 59 - J. William, P. Strag and P. Schleyer, *Am. Rev. Phys. Chem.*, 19 (1968) 531.
- 60 - W. van Gunsteren and M. Karplus, *Macromolecules*, 15 (1982) 1528.
- 61 - G. Boyd, *J. Chem. Phys.*, 49 (1968) 2574.
- 62 - B. Brooks, R. Bruccoleri, B. Olafson, D. States, S. Swaminathan and M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, 4 (1983) 187.
- 63 - T. R. Stouch, K. B. Ward, A. Altieri and A. T. Hagler, *J. Comput. Chem.*, 12 (1991) 1033-1046.

- 64 - D. E. Williams and T. R. Stouch, *J. Comput. Chem.*, 14 (1993) 1066-1076.
- 65 - T. R. Stouch and D. E. Williams, *J. Comput. Chem.*, 13 (1992) 622.
- 66 - P. Dauber-Osguthorpe, V. A. Roberts, D. J. Osguthorpe, J. Wolff, M. Genest and A. T. Hagler, *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 4 (1988) 31.
- 67 - Discover Molecular Modeling System, BIOSYM Technologies, INC., 10065 Barnes Canyon Road, Suite A, San Diego, CA 92121.
- 68 - F. A. Momany, L. M. Carruthers, R. F. McGuire and H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, 78 (1974) 1595.
- 69 - G. Vanderkooi, *Biochemistry*, 30 (1991) 10760-10768.
- 70 - T. B. Woolf and B. Roux, *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 5916-5926.
- 71 - F. Stillinger and A. Rahman, *J. Chem. Phys.*, 60 (1974) 1545.
- 72 - J. Owicki and H. Scheraga, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 7413.
- 73 - S. Swaminathan, S. Harrison and D. Beveridge, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 5705.
- 74 - L. Daug and B. Pettitt, *J. Chem. Phys.*, 86 (1987) 6560.
- 75 - S. Okazaki, K. Nakanishi and H. Touhara, *J. Chem. Phys.*, 81 (1984) 890.
- 76 - R. Kuharski and P. Rossky, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 5794.
- 77 - H. Tanaka, K. Nakanishi and H. Touhara, *J. Chem. Phys.*, 82 (1985) 5184.
- 78 - P. Rossky and M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 1913.
- 79 - G. Ravishanker, M. Mezei and D. Beveridge, *J. Comput. Chem.*, 7 (1986) 345.
- 80 - P. Ahlstrom, O. Teleman and B. Jonsson, *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 4198.
- 81 - E. Egberts, S-J. Marrink and H. J. C. Berendsen, *Eur. Biophys. J.*, 22 (1994) 423-436.
- 82 - P. Ahlstrom and H. J. C. Berendsen, *J. Chem. Phys.*, 97 (1993) 1369-13702.
- 83 - H. Heller, M. Shaefer and K. Shulten, *J. Phys. Chem.*, 97 (1993) 8343-8360.
- 84 - R. W. Pastor, *Current Opinion in Structural Biology*, 4 (1994) 486-492.
- 85 - L. Verlet, *Phys. Rev.*, 159 (1967) 98.
- 86 - W. F. van Gunsteren and H. J. C. Berendsen, *Mol. Phys.*, 34 (1977) 1311.
- 87 - K. V. Domoduran and K. M. Merz Jr., *Rev. in Comput. Chem.*, K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd, Ed. VCH Publishers. Inc. NY, 5 (1994) 269-299.

- 88- J. P. Ryckaert, G. Ciccotti and H. J. C. Berendsen, *J. Comput. Phys.*, 23 (1977) 327.
- 89 - Tripos Associate, assigne St Louis Mo, USA, Sybyl (1988) 189-213.
- 90 - Insight II User Guide, version 2.3.5. San Diego : BIOSYM Technologies, (1994).
- 91 - T. R. Strouch, *Molecular Simulations*, 10 (1993) 335-362.
- 92 - W. F. van Gunsteren and M. Karplus, *Biochemistry*, 21 (1982) 2259.
- 93- P. J. Rossky, M. Karplus and A. Rahman, *Biopolymers*, 18 (1979) 825.
- 94 - W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, J. Hermans, W. G. J. Hol and J. P. M. Postma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80 (1983) 4315.
- 95 - F.H. Stillinger and A. Rahamn, *J. Chem. Phys.*, 57 (1972) 3.
- 96 - H.J.C. Berendsen, J.P.M. Postma, W.F. Van Gunsteren, A.D. Dinola and J.R. Haak, *J. Chem. Phys.*, 81 (1984) 3684.
- 97 - M.P. Allen and D.J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press, Oxford, 1987.
- 98 - M. Berkowitz and J.A. Mac Cammon, *Chem. Phys. Lett.* 90 (1984) 3.
- 99 - A. Brunger, C.L. Brooks III and M. Karplus, *Chem. Phys. Lett.*, 105 (1984) 5.
- 100 - D.A. Mc Quarne, *Statistical Mecanics NY* : Harper of Row, (1976) 641.
- 101 - J.A. Mc Cammon, P.G. Wolynes and M. Karplus, *Biochemistry*, 18 (1979) 927.
- 102 - S. Chaudrasekhar, *Rev. Mod. Phys.*, 15 (1943) 1-89.
- 103 - M. Karplus and J.A. Mc Cammon, *Ann. Rev. Biochem.*, 53 (1983) 263-300.
- 104 - E. Clementi, G. Corougiu, G. C. Lie, U. Niesar and P. Procacci, in *M.T.C.C.*, Ed. E. Clementi, ESCOM Science Publishers B.V., (1989) 363-423.
- 105 - N. Metropolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.H. Teller and E. Teller, *J. Chem. Phys.*, 21 (1953) 1087.
- 106 - C.L. Brooks III, M. Karplus and B.M. Pettitt, *Proteins : A theoretical Perspective*, John Wiley and Sons NY (1988).
- 107 - J.A. Mc Cammon and S.C. Harvey, *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*, Cambridge University Press, NY (1987).

- 108 - A.E. French and J. W. Brady, Computer Modeling of Carbohydrate Molecules, Am. Chem. Soc., Washington D.C. (1990).
- 109 - R.B. Gennis, Biomembranes. Molecular Structure and Function, Springer Verlag, NY (1989).
- 110 - M. Jain, Introduction to Biological Membranes, John Wiley & Sons, NY (1988).
- 111 - G. Cevec and D. Marsh, Phospholipids Bilayers, John Wiley & Sons, NY (1987).
- 112 - H. D. Loof, S. C. Harvey, J. P. Segrest and R. W. Pastor, Biochemistry, 30 (1991) 2099 - 2113
- 113 - R. W. Pastor, R. M. Venable and M. Karplus, J. Chem. Phys. , 89 (1988) 1112 - 1121
- 114 - H. L. Scott and S. Kalascar, Biochemistry, 28 (1989) 3687 - 3691
- 115 - H. L. Scott, Biophys. J. , 59 (1991) 445 - 455.
- 116 - S. J. Marrink, M. Berkowitz and H. J. C. Berendsen, Langmuir, 9 (1993) 3122 - 3131.
- 117 - H. J. C. Berendsen and S-J. Marrink, Pure & Appl. Chem. , Chem. , 65 (1993) 2513 - 2520.
- 118 - S-J. Marrink and H. J. C. Berendsen, J. Phys. Chem. , 98 (1994) 4155 - 4168.
- 119 - R. M. Venable, Y. Zhang, B. J. Hardy and R. W. Pastor, Science, 262 (1993) 223 - 226.
- 120 - R. W. Pastor and R. M. Venable, In Computer Simulation of Biomolecular System, Ed. W. F van Gunsteren, P. K. Weiner and A. K. Wilkinson, ESCOM Science Publishers, (1993) 443 - 463.
- 121 - R. W. Pastor, In the Molecular Dynamics of Liquid Crystals. Ed. by G. R. Luckhurst and C. A. Veracini, The Netherlands : Kluner Acad. Pubeshers, (1994) 85 - 138.
- 122 - B. H. Hardy and R. W. Pastor, J. Comput. Chem. , 15 (1994) 208 - 226.
- 123 - H. Heller, M. Schaefer and K. Schulten, J. Phys. Chem., 97 (1993) 8343 -8360.
- 124 - J. W. Essex, M. M. Hann and W. G. Richards, Phil. Trans. R. Soc. lond. B, 344 (1994) 239 - 260.
- 125 - A. J. Robinson, W. G. Richards, P. J. Thomas and M. M. Hann, Biophys. J. , 67 (1994) 2345 - 2354.

- 126 - D. K. Bassolino, H. E. Alper and T. R. Stonch, *Biochemistry*, 32 (1993) 12624 - 12637.
- 127 - P. Huang, J. J. Perez and G. H. Loew, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 11 (1994) 927 - 955.
- 128 - M. A. Wilson and A. Pohorille, *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 1490 - 1501.
- 129 - U. A. van der Heide and Y. K. Levine, *Biochem. Biophys. Acta*, 1195 (1994) 1 - 10.
- 130 - K. V. Damodaran, M. Kenneth, J. Merz and B. P. Gabar, *Biochemistry*, 31 (1992) 7656.
- 131 - D. Chapan, D. J. Fluck, S. A. Penkett and G. G. Shipley, *Biochim. Biophys. Acta*, 163 (1968).
- 132 - P. R. Cullis and B. de Kruff, *Biochim. Biophys. Acta*, 507 (1978) 207 - 218.
- 133 - P. R. Cullis and B. de Kruff, *Biochim. Biophys. Acta*, 513 (1978) 31 - 42.

CHAPITRE III

PARAMETRISATION DE LA FONCTION ENERGIE POTENTIELLE SPASIBA DES PHOSPHOLIPIDES

INTRODUCTION

La qualité des résultats que l'on peut atteindre à l'aide de la mécanique moléculaire et de la dynamique moléculaire, techniques largement utilisées en modélisation moléculaire, dépendant essentiellement de l'expression analytique de la fonction énergie potentielle moléculaire empirique et de la fiabilité que l'on peut avoir sur ses paramètres correspondants. Comme il a été signalé au chapitre précédent, les champs de forces de mécanique moléculaire couramment utilisés (CHARMM [1], AMBER [2], MM3 [3], GROMOS [4]...etc) utilisent tous des expressions de la fonction énergie potentielle moléculaire empirique très semblables et les paramètres associés sont déterminés de façon à reproduire des grandeurs expérimentales telles que structures, énergies, grandeurs thermodynamiques, paramètres cristallographiques. Les spectres de vibration ont été également employés mais simplement comme vérification des champs de forces avec des écarts types entre fréquences vibrationnelles observées et calculées de l'ordre de 30 à 100 cm^{-1} . Récemment, le champ de forces MM3 a commencé à accorder plus d'importance à l'aspect spectroscopique. Malheureusement, l'écart type entre fréquences prédites et observées reste toujours élevée (par exemple : de l'ordre de 46 cm^{-1} pour les alcènes [5,6], 35 cm^{-1} pour les alcanes [3] et 32 cm^{-1} pour les acides carboxyliques [7]).

Mis à part le problème spectroscopique évoqué précédemment, toutes les fonctions énergies potentielles empiriques des logiciels cités ci dessus ont été paramétrées uniquement pour les protéines, les acides nucléiques, et récemment pour les sucres, à l'exception du champ de forces MM3. Cependant, les phospholipides n'ont pas bénéficié d'une telle attention particulière. En effet, tous les travaux réalisés sur les phospholipides ont été effectués à l'aide de champ de forces spécifique aux molécules biologiques (protéines et acides nucléiques en général). Cela a entraîné plusieurs désaccords avec l'expérience, surtout au niveau de la

conformation des têtes polaires (voir chapitre 4). Plus particulièrement, il n'existe pas de paramètres spécifiques des liaisons insaturées dans les champs de forces couramment utilisés (AMBER, CHARMM, GROMOS) pour la dynamique moléculaire des phospholipides. Il est à noter que les liaisons insaturées dans la région hydrocarbonée des membranes jouent un rôle très important dans le comportement de phases polymorphes et de leur fluidité [8-10]. Il apparaît donc tout à fait légitime de développer un champ de forces spécifique des molécules phospholipidiques afin d'étudier et de comprendre des systèmes membranaires plus complexes .

Dans ce chapitre, nous présentons en premier lieu la fonction énergie potentielle moléculaire empirique SPASIBA, suivie de la méthode de paramétrisation et la procédure de calcul utilisées au cours de ce travail. Dans la dernière partie les résultats et discussions sur les différentes séries de molécules étudiées seront rapportés.

I. Forme analytique de la fonction énergie potentielle SPASIBA

Le champ de forces SPASIBA est une combinaison du potentiel AMBER [2] et du potentiel Urey-Bradley-Shimanouchi [11]:

$$V_{SPASIBA} = V_{AMBER} + V_{UBS} \quad (1)$$

Ce nouveau potentiel $V_{SPASIBA}$ (V_{SP}) a l'avantage d'être l'hybride d'un potentiel de mécanique moléculaire V_{AMBER} (V_{AM}) et d'un potentiel adapté aux études de spectroscopies vibrationnelles (Spectroscopies Infrarouge et Raman) V_{UBS} .

L'expression de la partie du potentiel provenant d'AMBER est la suivante :

$$\begin{aligned}
 V_{AM} = & \sum_{\text{dièdres}} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\phi - \gamma)) \quad + \quad \sum_{\text{non liés}} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \\
 & \text{(I)} \qquad \qquad \qquad \text{(II)} \qquad \qquad \qquad \text{(2)} \\
 & + \quad \sum_{\text{non liés}} \left(\frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right) \quad + \quad \sum_{\text{liaisons H}} \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) \\
 & \text{(III)} \qquad \qquad \qquad \text{(IV)}
 \end{aligned}$$

Le premier terme (I) correspond au potentiel de torsion qui est un simple potentiel sinusoïdal d'ordre 2 ou 3 dépendant de la symétrie de la rotation considérée. Les paramètres V_n , ϕ , n et γ sont respectivement la barrière de rotation, l'angle dièdre relatif à l'axe de rotation, l'ordre ou multiplicité (nombre de minima) et la phase ou le minimum. Il est important de noter que la barrière de rotation dépend du nombre de coordonnées internes de torsion définies autour de l'axe de rotation.

Cette même expression est utilisée pour les déformations angulaires hors du plan appelées torsions impropres.

Les autres termes (II, III et IV) représentent les interactions entre atomes non liés. Les termes (II) et (III) rendent compte de l'énergie potentielle d'origine répulsive (premier terme de II) (qui provient des interactions dipôle-dipôle induites par les fluctuations de la charge d'un atome en présence d'un autre atome), dispersive (second terme de II) (due aux répulsions nucléaires et électroniques) et électrostatique (III), associée à une paire d'atomes i et j non liés qui sont séparés par une distances r_{ij} et de charges résiduelles atomiques q_i et q_j . A_{ij} , B_{ij} sont les paramètres de Lennard-Jones pour chaque type de paires d'atomes i et j . ϵ est la constante diélectrique du milieu, elle est égale à 1 pour les calculs réalisés en phase

gazeuse ou en solution avec des molécules d'eau explicites. Elle peut être dépendante de la distance ou sigmoïdale [12].

Ces termes (II) et (III) correspondent respectivement à des interactions de Van der Waals et de Coulomb, ils reflètent l'attraction à longue distance et la répulsion à courte distance entre deux atomes. S'il y a une liaison hydrogène entre ces deux atomes, ces deux termes sont remplacés par le terme (IV). Le potentiel de liaison d'hydrogène est représenté par une fonction potentielle de type 12-10 et les constantes C_{ij} et D_{ij} sont des paramètres spécifiques à chaque type de liaison hydrogène .

Le potentiel de Lennard-Jones [13], représentant le terme (II) (répulsion à courte distance), peut être remplacé par un potentiel de Buckingham [14], fonction exponentielle de r_{ij} . De même le terme électrostatique (III) tient parfois compte des interactions multipolaires [15]. D'autres auteurs ont aussi amélioré le terme (IV) afin de tenir compte de la dépendance angulaire de la liaison hydrogène [16].

Cette partie du potentiel V_{AM} représente le potentiel des interactions intermoléculaires à l'exception du terme de torsion (I) intramoléculaire.

La partie du potentiel intramoléculaire dans le champ de forces SPASIBA est représentée par le potentiel V_{UBS} . Ce potentiel V_{UBS} comprend 4 termes dont les formes sont :

$$V_1 = \sum_{\text{liaisons}} K (r_{ij} - r_{ij0})^2 + \sum_{\text{liaisons}} K' r_{ij0} (r_{ij} - r_{ij0}) \quad (3)$$

$$V_2 = \sum_{\text{angles}} H r_{ij0} r_{jk0} (\theta_{ik} - \theta_{ik0})^2 + \sum_{\text{angles}} H' r_{ij0} r_{jk0} (\theta_{ik} - \theta_{ik0}) \quad (4)$$

$$V_3 = \frac{1}{2} \sum_{\text{distances 1-3}} F_{ij} (q_{ij} - q_{ij0})^2 + \sum_{\text{distances 1-3}} F'_{ij} q_{ij0} (q_{ij} - q_{ij0}) \quad (5)$$

$$V_4 = V_{1-4tg} + V_L + K_{ap} F_{red} \quad (6)$$

La combinaison des potentiels V1, V2 et V3 est appelée champ Urey-Bradley[17]. Il contient le potentiel associé aux mouvements d'élongation (V1), de déformation angulaire (V2) et le potentiel de répulsion 1-3 (entre deux atomes liés à un même atome central). Dans ces expressions, r_{ij0} , θ_{ij0} , q_{ij0} , sont les valeurs d'équilibre de la liaison entre les atomes i et j, l'angle de valence entre les atomes i et j (angle ikj) et la distance 1-3 (distance ij dans l'angle ikj), respectivement. K, H, F sont les constantes de force quadratique, K', H', F' sont les termes linéaires correspondants. Le potentiel V3 défini par Urey-Bradley[17] vient de la relation entre la variable q, les liaisons et l'angle de valence. D'après Shimanouchi [18], les constantes de force K', H' et F' sont liées par les relations suivantes :

$$F'_{ij} = -0.1F \quad (\text{si l'énergie de répulsion est de type } r^{-9}) \quad (7)$$

$$r_{ij0} K' + \sum_{j \neq i} S_{ij} q_{ij0} F'_{ij} = 0 \quad \text{avec} \quad S_{ij} = (r_{ik0} - r_{jk0} \cos \theta_{ij0}) / q_{ij0} \quad (8)$$

$$r_{ij0} r_{jk0} H'_{ij} + r_{ik0} r_{kj0} \sin \theta_{ij0} F'_{ij} + K a_{ij} = 0 \quad (9)$$

a_{ij} est le paramètre linéaire du potentiel de redondance F_{red} inclu dans le potentiel V4 (voir ci-dessous).

Le potentiel V4 est composé de F_{red} ainsi que de deux termes d'énergie d'interactions (V_{1-4tg} et V_l) caractéristiques des groupements méthyle(CH3) et méthylène(CH2). F_{red} traite la redondance liaison-angle qui apparaît quand un atome central est lié à trois autres atomes dans l'espace (tous les six angles autour d'un atome central ne peuvent croître en même temps). Selon Shimanouchi [19], ce terme F_{red} a la forme suivante :

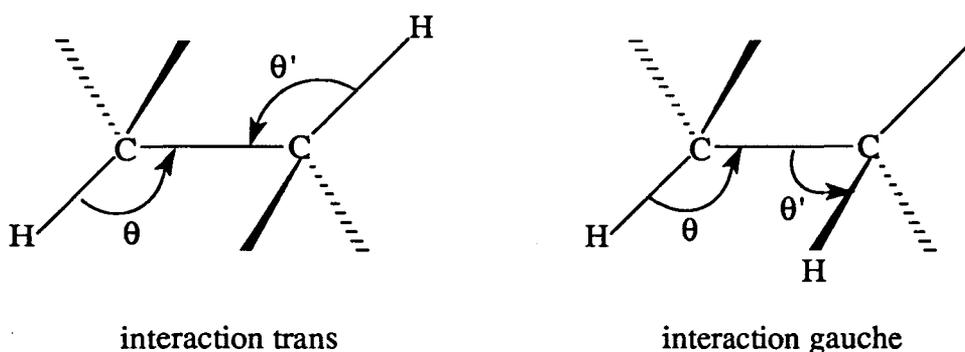
$$F_{red} = \sum_{i < j} a_{ij} d\theta_{ij} + \frac{1}{2} \sum_{i < j} b_{ij} (d\theta_{ij})^2 + \frac{1}{2} \sum_{ij < k} c_{ij}^k (d\theta)_{ij} (d\theta)_{ik} \quad (10)$$

$$+ \frac{1}{2} \sum_{i \neq j \neq k \neq i} d_{ij}^{kl} d\theta_{ij} d\theta_{kl}$$

où les coefficients a_{ij} , b_{ij} et d_{ij} sont donnés dans la littérature.

Le potentiel d'interaction V_{1-4tg} et le terme d'interaction angulaire V_1 sont deux termes croisés entre liaisons et angles. V_{1-4tg} est caractéristique des groupements CH_3 et CH_2 , mais peut être aussi défini pour un atome d'hydrogène comme dans le cas par exemple des deux anomères du glucose[20].

Auparavant, dans les calculs de spectroscopies vibrationnelles, le potentiel V_{1-4tg} était inclu uniquement si l'angle dièdre \varnothing_{ijkl} était compris dans un espace angulaire (170,190) pour la conformation trans et [(50,70)ou(290,310)] pour le conformère gauche.



Afin d'éviter une discontinuité de la surface d'énergie potentielle, une modulation spéciale de l'angle dièdre des termes croisés angle-angle a été ajoutée (plus simple que la modulation cosinus couramment utilisée pour les termes en question). La forme analytique du potentiel V_{1-4tg} a la forme suivante :

$$V_{1-4tg} = f (\theta_{ik} - \theta_{ik0}) (\theta_{il} - \theta_{jl0}) \quad (11)$$

où la constante de force f est égale à t ou g dans les domaines cités précédemment, mais cette constante de force décroît linéairement vers zéro avec l'angle dièdre variant par pas de dix degrés. A titre d'exemple:

$$f = t (\varnothing - 160) / 10 \quad \text{entre } 160 \text{ et } 170^\circ$$

$$f = - t (\varnothing - 200) / 10 \quad \text{entre } 190 \text{ et } 200^\circ$$

Notons que θ_{ik0} est la valeur d'équilibre de l'angle entre les atomes i et k et les constantes de force t, g sont exprimées en $\text{kcal mol}^{-1}\text{rad}^{-2}$.

Le potentiel d'interaction V_1 est seulement utilisé dans le cas du groupement méthylène ($X_1\text{-C(H1,H2)-X}_2$)



Son expression est :

$$V_1 = \sum_{i=1}^2 l(\theta_{X_1CH_i} - \theta_0)(\theta_{X_2CH_i} - \theta_0) - \sum_{j=1}^2 l(\theta_{X_jCH_1} - \theta_0)(\theta_{X_jCH_2} - \theta_0) \quad (12)$$

où l est la constante de force angulaire exprimée en $\text{kcal mol}^{-1} \text{rad}^{-2}$

Comme nous l'avons vu, la fonction énergie potentielle UBS est plus compliquée que la plupart des fonctions de mécanique moléculaire couramment utilisées, qui prennent en compte uniquement les termes harmoniques d'élongation des liaisons et de déformations angulaires (en ce qui concerne le potentiel intramoléculaire). Notons que les distances d'équilibre des liaisons sont introduites dans les termes d'énergies des angles de valence pour améliorer la transférabilité des constantes de force angulaires.

Un grand nombre de calculs de modes normaux ont souligné l'intérêt des potentiels V_{1-4tg} , V_1 et le terme UB associé à la constante de force F . Ces derniers augmentent la qualité de l'ajustement entre fréquences calculées et observées. Par exemple, les anciens calculs de spectroscopie vibrationnelle montrent la nécessité des termes donnés dans l'équation (12) pour simultanément augmenter la fréquence de rotation (rocking) CH_2 et diminuer la fréquence de balancement (wagging) CH_2 .

II. Paramétrisation et procédure de calcul

II-1. Paramétrisation de la fonction énergie potentielle SPASIBA

La paramétrisation du champ de forces SPASIBA a été réalisée précédemment sur plusieurs séries de molécules, à savoir les alcanes [21] et les acides aminés non aromatiques [22]. D'autres séries de molécules sont en cours de préparation (alcools, éthers et acétals et mono et disaccharides).

Une étude en dynamique moléculaire sur 320 ps a été réalisée sur l'octane linéaire en utilisant les champs de forces AMBER et SPASIBA [23]. Il apparaît clairement qu'une plus grande flexibilité peut être atteinte avec SPASIBA. Les passages entre les formes trans et gauches sont alors nombreux contrairement au comportement harmonique observé avec AMBER. Des résultats de dynamique moléculaire ont été aussi obtenus sur des peptides [24]. Ils ont confirmé la plus grande adaptabilité conformationnelle enregistrée avec SPASIBA.

Dans le présent travail, la paramétrisation de la fonction énergie potentielle SPASIBA est étendue aux phospholipides, molécules qui comportent à la fois des chaînes d'acides gras et un groupement phosphate. Les chaînes d'acides gras qui constituent la région hydrocarbonée contiennent souvent des liaisons insaturées.

Nous avons donc procédé aux paramétrisations successives des classes de molécules suivantes :

- **des acides carboxyliques** dans le but d'obtenir les paramètres du groupement C-COOH.

- **des alcènes linéaires** qui permettent d'avoir les paramètres des liaisons insaturées.

- **du groupement phosphate** pour les paramètres des têtes polaires.

Cela conduira à fournir à la banque de paramètres du champ de forces SPASIBA tous les paramètres nécessaires à l'étude des différents types de phospholipides.

II-2. Procédure de calcul

Les paramètres du champ de forces initiaux ont été pris de plusieurs travaux suivant la série de molécules considérée. En général, les constantes de forces des angles (H, F, Kap) ont été tirées des travaux de Shimanouchi et ses collaborateurs, tandis que les autres paramètres ont été pris du logiciel AMBER original [2]. Il faut noter que les paramètres du champ de forces SPASIBA provenant des études précédentes [21,22] ont été transférés et sont restés inchangés durant tout le travail ce qui souligne, si besoin en était, leur grande transférabilité.

La méthode d'optimisation des constantes de forces pour chaque molécule a été effectuée selon les étapes principales suivantes :

- Nous calculons la géométrie d'énergie minimale qui est en accord avec la structure observée expérimentalement. Puis les fréquences vibrationnelles sont obtenues pour la même géométrie et comparées à l'expérience. Si la molécule possède les spectres de vibration des dérivés deutériés, les fréquences théoriques correspondantes seront calculées et comparées avec celles observées. Cette étape fournit principalement les constantes géométriques du champ de forces.

- Nous optimisons les paramètres du champ de forces pour chaque composé par minimisation de la déviation moyenne entre les structures et les différences d'énergie conformationnelle et de l'écart type entre les fréquences vibrationnelles calculées et observées, ainsi que d'autres quantités prédites (moment dipolaire, moment d'inertie...etc).

- Enfin notre attention sera concentrée sur les paramètres du champ de forces qui sont transférables d'une molécule à une autre dans la série considérée.

Comme nous venons de voir, la reproduction des fréquences vibrationnelles est une partie fondamentale pour la paramétrisation de la fonction énergie potentielle SPASIBA.

Tous les résultats obtenus dans ce travail ont été effectués avec une constante diélectrique égale à 1, et les interactions électrostatiques sont totalement prises en compte. Les interactions 1-4 de Van der Waals ont été pondérées par un facteur de 0.50. Les paramètres du champ de forces pour les acides, alcènes linéaires et groupement phosphate sont regroupés dans les tableaux 1-3 respectivement.

Tableau 1 : Les paramètres du champ de forces SPASIBA des acides carboxylique.

Liaisons	K	r ₀	Angles				
			H	F	θ ₀		
C=O	575.	1.22	C-O2-HO	36.	100.	112.5	
C-O2	310.	1.34	CT-C=O	14.	35.	123.6	
O2-HO	282.4	0.96	C9-C=O	14.	35.	123.6	
CT-C	295.	1.52	CT-C-O2	35.	100.	112.9	
C9-C	295.	1.52	C9-C-O2	35.	100.	112.9	
CT-HC	320.	1.11	O=C-O2	35.	50.	123.5	
CT-CT	165.	1.53	CT-CT-C	18.7	77.5	111.8	
C9-C9	165.	1.53	C9-C9-C	18.7	77.5	111.8	
CT-C9	165.	1.53	C-CT-HC	16.	77.	109.5	
CO-O2	499.	1.24	HC-CT-HC	29.6	10.1	108.5	
CO-CT	160.7	1.53	CT-CT-HC	15.9	69.4	108.5	
CT-N3	316.5	1.46	CT-CT-CT	18.7	47.5	111.8	
CT-HT	291.3	1.11	CT-C9-C9	18.7	47.5	111.8	
C9-HM	291.3	1.11	C9-CT-N3	14.4	57.5	109.7	
N3-H3	369.	1.01	C9-CT-CO	20.1	47.5	110.5	
			CO-CT-N3	22.	57.5	120.8	
Torsions	V _n /2	γ	n	C9-CT-HT	14.9	69.4	109.5
X-C*-C-O	0.1	0.0	3	CO-CT-HT	11.6	73.4	109.5
X-C*-C-O2	0.3	0.0	3	N3-CT-HT	20.8	69.	109.5
C*-C-O2-HO	4.65	180.0	2	CT-C9-HM	15.1	69.4	109.5
	0.0	180.0	1	O2-CO-O2	7.9	600.	126.
O-C-O2-HO	4.65	180.0	2	CT-CO-O2	17.6	102.1	121.5
	1.8	180.0	1	CT-N3-H3	17.6	71.8	120.3
X-CT-CT-X	1.35	0.0	3	H3-N3-H3	34.	2.9	120.
X-C9-C9-X	1.35	0.0	3	HM-C9-HM	29.6	10.1	108.5
X-CT-N3-X	1.5	0.0	3	HM-C9-C	15.1	69.4	109.5
X-CO-CT-X	0.6	0.0	3				
Impropres	V _n /2	γ	n				
X-X-C=O2	10.5	180.0	2				
X-X-CO=O2	13.0	180.0	2				

Tableau 1 : (Suite)

Constantes de la liaison hydrogène			Constantes	Valeurs
	C	D		
HO...O	9690	4100	trans (t)	15.1
HO...O2	6300	3100	gauche (g)	-4.0
O2...O	1500	5000	l CH ₂	2.88
			κ CH ₃	-3.6
			κ CH ₂	-5.75

^a Les constantes forces sont exprimées dans les unités suivantes : K, F sont en kcal mol⁻¹ Å⁻², H, t, g, l et κ en kcal mol⁻¹ rad⁻² et V_n en kcal mol⁻¹; C en kcal mol⁻¹ Å⁻¹²; D en kcal mol⁻¹ Å⁻¹⁰. Distances en Å et angles en degrés.

Tableau 2 : Les paramètres du champ de forces SPASIBA des alcènes linéaires.

Liaisons	K	r ₀	Torsions	V _n /2	γ	n	
C=C	532.	1.34	H-C=C-X	4.6	180.0	2	
C-C	260.	1.47	H-C=C-CT	5.9	180.0	2	
C-CT	190.	1.51	H-C=C-C	6.1	180.0	2	
C-H	338.	1.09	HV-C=C-HV	5.4	180.0	2	
C-HV	315.	1.09	HV-C-C-X	0.2	180.0	2	
				1.0	180.0	1	
Angles	H	F	θ ₀				
H-C-H	22.	0.1	119.0	C=C-C=C	1.0	180.0	2
C=C-H	16.82	85.7	121.0	C=C-C-CT	2.5	180.0	2
C=C-HV	14.0	85.7	120.0		1.25	180.0	1
C-C-HV	10.0	80.7	120.0	H*-CT-C=C	0.54	180.0	3
C=C-C	18.7	50.5	124.7	H*-CT-C-C	0.17	180.0	3
C=C-CT	14.7	40.5	127.7	HC-CT-C-CT	0.05	180.0	3
CT-C-CT	12.7	47.5	118.0	Impropres	V _n /2	γ	n
C-CT-H*	12.89	90.7	110.2	X-X-C-H*	0.3	180.0	2
CT-C-C	12.7	47.5	124.0	X-X-C-C*	0.3	180.0	2

Tableau 3 : Les paramètres du champ de forces SPASIBA du groupement phosphate

Liaisons	K	r ₀		Torsions	V _n /2	γ	n
P-O3(4)	530.	1.49		X-N-C*-X	1.5	0.0	3
P-O1(2)	245.	1.60		X-C-O*-X	0.35	0.0	3
CT-O1(2)	209.	1.45		C*-C9-O*-P	0.25	0.0	3
N-CN	154.	1.50		X-P-O*-X	0.35	0.0	3
N-C9	187.	1.50		C*-O*-P-O1(2)	0.35	0.0	3
C*-C*	165.	1.53			0.75	0.0	2
C*-HC	320.	1.09		X-C*-C*-X	1.35	0.0	3
C9-HM	291.3	1.09		X-C*-C-O	0.1	0.0	3
C-O	575.	1.22					
C-O2	310.	1.34					
Angles	H	F	θ ₀	Impropres	V _n /2	γ	n
O3-P-O4	35.	80.	119.	X-X-C-O	0.3	180.	2
O1-P-O3(4)	40.(70.)	50.	105.(111)				
O2-P-O3(4)	70.(20.)	50.	111.(105)	Constantes	Valeurs		
O1-P-O2	14.	25.	109.	trans (t)	15.1		
C*-O*-P	11.	40.	118.	gauche (g)	-4.0		
O*-CT-HC	19.	110.	108.5	l CH ₂	2.88		
O*-C9-HM	10.	95.	107.5	κ CH ₃	-3.6		
N-CN-HC	8.	101.	109.	κ CH ₂	-5.75		
N-C9-HM	13.	78.	109.				
C*-C9-O	35.	26.	113.5				
N-C9-C9	20.	72.	111.				
CN-N-CN	14.	23.	110.				
CN-N-C9	24.	43.	110.				
C*-C9-HM	15.1	69.4	109.5				
C9-CT-HC	15.9	69.4	109.5				
H*-C*-H*	29.6	10.1	108.5				
O-C-O1(2)	35.	50.	123.5				
O-C-CT	14.	35.	123.6				

^a Les constantes forces sont exprimées dans les unités suivantes : K, F sont en kcal mol⁻¹ Å⁻², H, t, g, l et κ en kcal mol⁻¹ rad⁻² et V_n en kcal mol⁻¹. Distances en Å et angles en degrés.

Les différents composés de chaque série de molécules utilisées pour la paramétrisation des acides, alcènes et groupement phosphate sont représentés sur la figure 1-3 respectivement, avec leurs noms chimiques et leurs charges atomiques résiduelles.

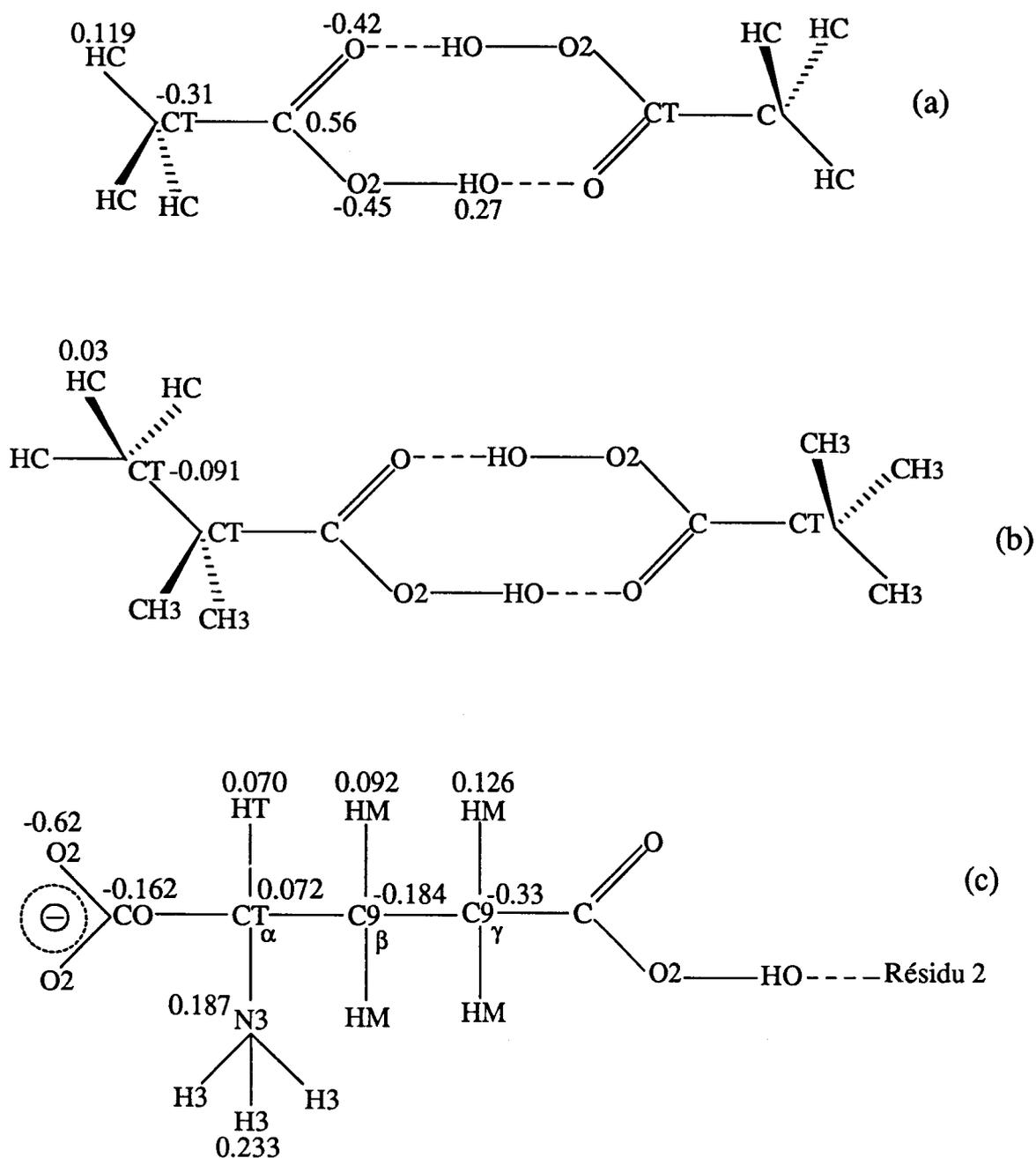


Figure 1 : Les charges atomiques et les types d'atome :

(a) l'acide acétique (b) acide pivalique (c) acide L-glutamique

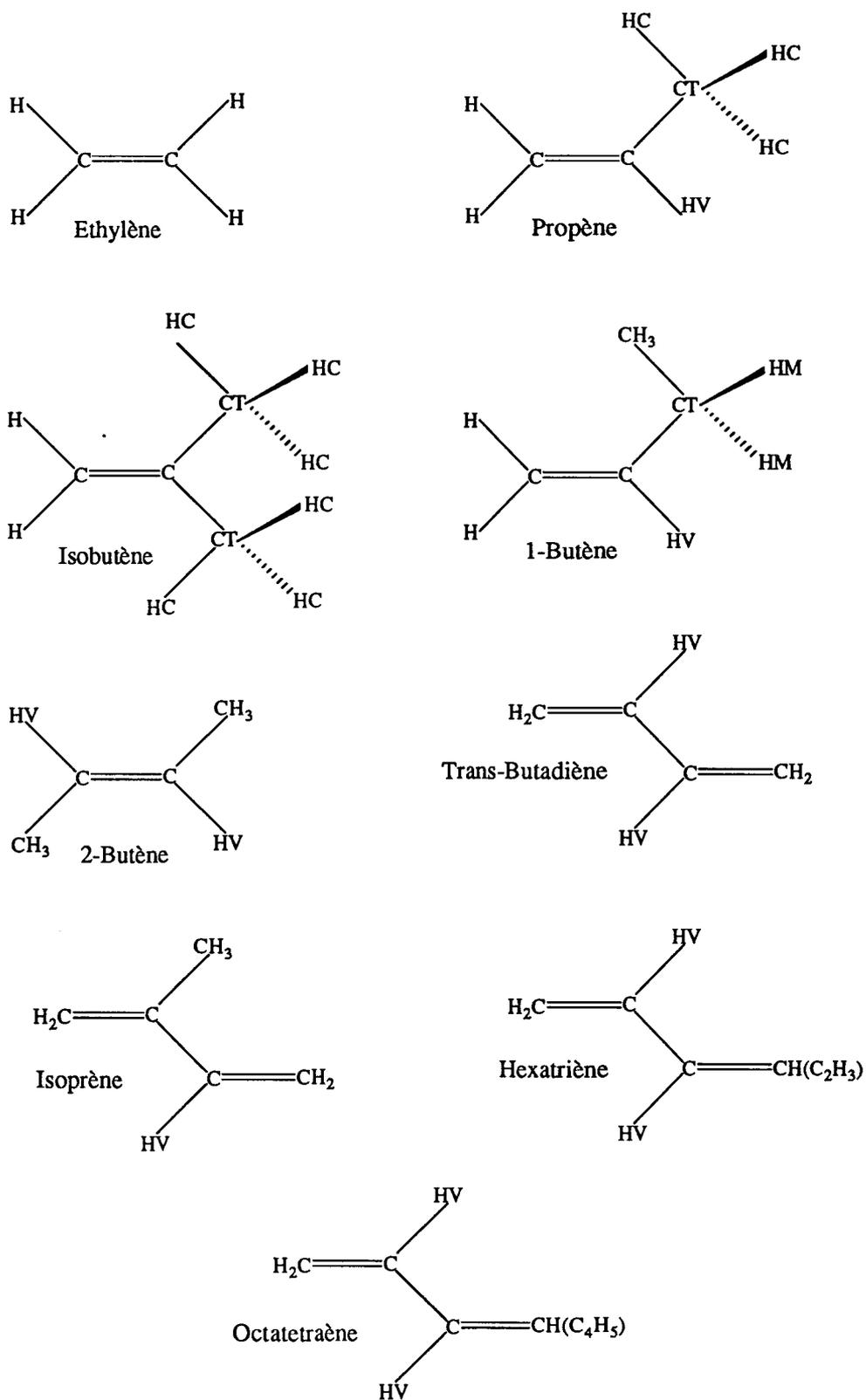


Figure 2 : Les types d'atome de quelques alcènes linéaires

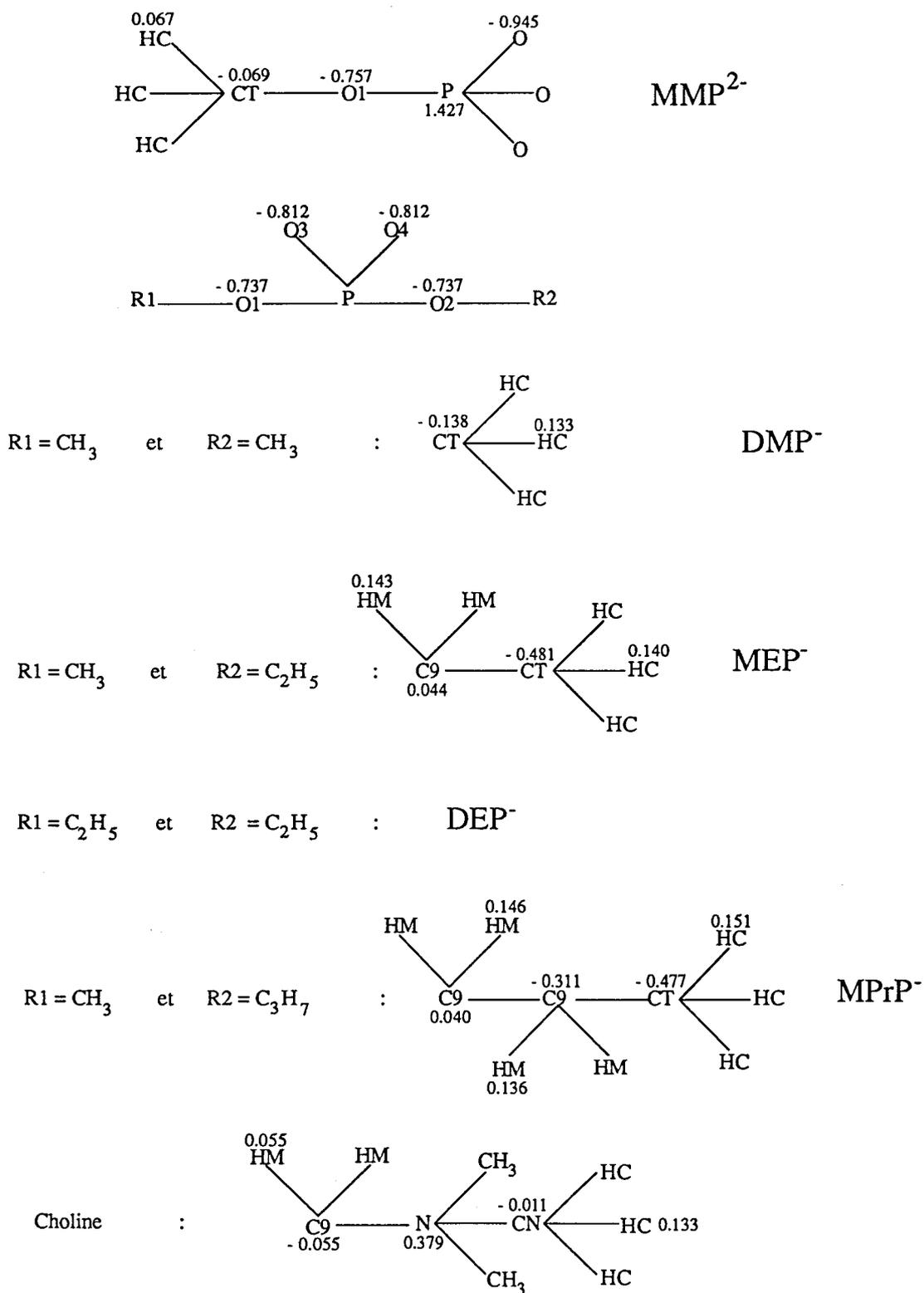


Fig.3 : Les charges atomiques et les types d'atome de quelques alkylphosphates et le choline

Les charges résiduelles de chaque série de molécules sont obtenues comme suit :

- les acides carboxyliques : les charges atomiques de l'acide acétique sous forme de dimère proviennent de la pondération (afin de reproduire le moment dipolaire expérimental) des charges résiduelles du monomère calculées par ab initio avec la procédure HF/3-21G [25]. Dans ce cas, le moment dipolaire prédit (1.77 Debye) se trouve en très bon accord avec la valeur expérimentale (1.74 Debye) [26]. Les charges du groupement carboxylique sont transférées aux acides pivalique et L-glutamique. Les charges des autres groupements ont été prises soit d'AMBER [2] (CH₃ et CH₂) ou du modèle de charge de Abraham et Hudson [27] (NH₃⁺ et CHCO₂⁻).

- alcènes linéaires : les charges atomiques de cette série de molécules ont été dérivées des charges résiduelles obtenues par calculs ab initio au niveau HF/6-31G pour le propène, isobutène et isoprène (molécules pour lesquelles les moments dipolaires sont disponibles dans la littérature) à l'aide du programme Gaussian92 [28]. Nous avons sélectionné l'ensemble des charges résiduelles qui permettent d'avoir un accord raisonnable entre les moments dipolaires calculés des trois molécules et les valeurs observées. Les résultats sont regroupés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Moments dipolaires (Debye)

Molécule	SPASIBA	Exptl	Ref
Propène	0.366	0.364	29
Isobutène	0.535	0.503	30
Isoprène	0.280	0.255	31

Enfin les charges pondérées obtenues (voir figure 2) sont transférées aux autres molécules de la série.

- Pour les molécules comportant le groupement phosphate : contrairement aux alcanes et acides, cette série de molécules ne possède aucune valeur du moment dipolaire disponible dans la littérature. Leurs charges résiduelles ont été calculées par calculs ab initio (avec la procédure HF/6-31G*) en utilisant le programme Gaussian92 [28]. Les charges obtenues pour les anions monométhylphosphate (MMP²⁻), diméthylphosphate (DMP⁻), méthyléthylphosphate (MEP⁻) et méthylpropylphosphate (MPrP⁻) sont données dans le tableau 5.

Tableau 5 : Charges atomiques résiduelles de quelques alkylphosphates par méthode ab initio (avec la procédure HF/6-31G*)^a.

Types d'atomes	MMP ⁻	DMP ⁻	DEP ⁻	MEP ⁻	MPrP ⁻
P	1.427	1.565	1.568	1.566	1.568
O1	-0.757	-0.731	-0.744	-0.731	-0.731
O2	-0.945	-0.731	-0.744	-0.744	-0.748
O3	-0.945	-0.813	-0.811	-0.813	-0.812
O4	-0.945	-0.813	-0.811	-0.812	-0.812
C (H ₃ C-O)	-0.069	-0.138	--	-0.139	-0.139
C (H ₂ C-O)	--	--	0.044(3)	0.044	0.041
C (CH ₃ -CH ₂)	--	--	-0.481	-0.481	-0.477
C (CH ₂ -CH ₂)	--	--	--	--	-0.311

^aPour les abréviations des noms de différentes molécules voir figure 3

Pour le groupement choline, les charges partielles ont été prises du modèle de Abraham et Hudson [27] (voir figure 3).

III. RESULTATS ET DISCUSSIONS

III-1. Les acides carboxyliques

III-1-1. Les dimères d'acides acétique et pivalique

En accord avec la valeur dérivée des microondes $0,48 \text{ kcalmole}^{-1}$ [32] et du calcul *ab initio* [33] $0.40 \text{ kcalmole}^{-1}$, la barrière de rotation calculée du groupement méthyle dans le monomère de l'acide acétique est de $0.49 \text{ kcalmole}^{-1}$. Il est à noter que la conformation d'énergie minimale est celle où une liaison CH est éclipsée avec l'oxygène carboxylique (oxygène sp^2).

La différence d'énergie calculée entre les conformations cis et trans autour de la liaison hydroxyle C-O est de $7.4 \text{ kcalmole}^{-1}$, en accord avec les calculs de mécanique quantique (SCF, $7.2 \text{ kcalmole}^{-1}$ [34] ; 4-31 G, $7.7 \text{ kcalmole}^{-1}$ [35] et les prédictions de la mécanique moléculaire (MM2, $6.0 \text{ kcalmole}^{-1}$ [36]). Cet accord a été obtenu avec la séparation du potentiel selon les angles dièdres et par l'utilisation des deux premiers ordres de la série de Fourier.

Le dimère de l'acide acétique possède une structure cyclique plane de symétrie C_{2h} après raffinement de l'énergie (Figure 1). L'énergie d'interaction de ce dimère est de $13.9 \text{ kcalmole}^{-1}$, c'est-à-dire la même valeur que celle estimée par mécanique moléculaire [36].

Pour le dimère de l'acide pivalique, la barrière de rotation calculée du groupement tertiobutyle est $3.9 \text{ kcalmole}^{-1}$, en accord avec la valeur estimée par la RMN et qui est de $4.0 \text{ kcalmole}^{-1}$ [37].

Les structures calculées des dimères des acides acétique et pivalique sont respectivement comparées aux structures expérimentales dans les Tableaux 6 et 7.

Tableau 6 : Comparaison des structures calculées et observées du dimère de l'acide acétique.

Paramètres ^a	SPASIBA	Ref [38]	Ref [39]
C=O	1.22	1.23	1.22
C-O2	1.32	1.33	1.32
C-CT	1.51	1.51	1.48
O...O2	2.66	2.68	2.63
CT-C=O	124.0	123.6	124.1
CT-C-O2	113.0	113.0	113.8
O=C-O2	123.0	123.4	122.1
C-O2-HO	110.0	110.0	----

^a distances en Å , angles en degrés

Tableau 7 : Comparaison des structures calculées et observées du dimère de l'acide pivalique.

Paramètres ^a	SPASIBA	Ref [37]
O2-HO	0.97	1.05
C=O	1.22	1.21
C-O2	1.32	1.31
CT-C	1.54	1.52
CT-CT	1.53	1.52
CT-HC	1.11	1.05
O2...O	2.68	2.66
CT-C=O	125.1	124.0
CT-C-O2	113.3	113.5
O=C-O2	121.5	122.5
C-O2-HO	110.0	113.0
CT-CT-HC	110.0	109.0
CT-CT-CT	109.0	109.3
HC-CT-HC	109.0	109.0

L'erreur moyenne entre les paramètres calculés et observés est de 0.01 Å et 0.6° pour les longueurs de liaison et les angles, respectivement. La longueur de la liaison hydrogène du dimère de l'acide acétique (2.66 Å) est en accord avec l'expérience : 2.68 Å et 2.63 Å les états gaz [38] et solide respectivement. Pour le dimère de l'acide pivalique, il y a un parfait accord entre le présent calcul et l'expérience (2.66 Å [37]). Il est important de noter que cette longueur est de 2.66 Å pour l'acide succinique [40], 2.68 Å pour l'acide adipique [41] et 2.68 Å pour l'acide sebacique [42].

Les travaux antérieurs ont rapporté des attributions préliminaires des bandes de vibration Raman et Infrarouge (IR) de ces composés. A l'exception du mode de vibration hors plan O-H du dimère de l'acide pivalique, le présent calcul n'offre pas de nouvelles attributions, bien que les fréquences aient été obtenues au véritable minimum énergétique d'une part, et d'autre part aucune fonction liaison hydrogène exprimée explicitement à l'aide de coordonnées internes n'a été définie

La tableau 8 compare les fréquences de vibration expérimentales Raman et IR du dimère de l'acide acétique à l'état liquide avec celles prédites et donne une description qualitative des principales coordonnées internes impliquées dans chaque mode de vibration. Pour les molécules (CH₃ COOH)₂ et (CH₃ COOD)₂, l'écart type entre les fréquences observées et calculées est de 12 cm⁻¹ et 11 cm⁻¹ respectivement pour tous les modes de vibration. Pour les molécules (CD₃ COOH)₂ et (CD₃ COOD)₂ tous les modes de vibration ont été bien prédits à l'exception du mode de rotation (rocking) CD₃. Pour (CD₃ COOH)₂, ce dernier est observé et calculé à 931 et 849 cm⁻¹ respectivement. Pour (CD₃ COOD)₂, les valeurs correspondantes sont 926 et 874 cm⁻¹. Cependant, le spectre IR à l'état gaz [43] présente une bande de vibration à 820 cm⁻¹ et ce mode est généralement observé dans la région vibrationnelle 750 - 850 cm⁻¹ pour les n-alcanes deutériés. Il peut être possible que les modes observés à 931 et 926 cm⁻¹ ne correspondent pas au mode de rotation CD₃. Sans prendre en compte ce mode, l'écart type est de 12 et 14 cm⁻¹ pour (CH₃ COOH)₂ et (CH₃ COOD)₂, respectivement.

Tableau 4 : Les fréquences calculées et observées du dimère de l'acide acétique et ses dérivés isotopiques.

(CH ₃ -COOH) ₂		(CH ₃ -COOD) ₂		(CD ₃)-COOH) ₂		(CD ₃ -COOD) ₂		Attributions ^b		
exptl ^a		exptl ^a		exptl ^a		exptl ^a				
IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman			
3032			2268				2278	2287	St O-H(O-D)	
	3028					3028	3028	2276	2283	St O-H(O-D)
3000			2978			2280	2211	2240	2212	St CH ₃ (CD ₃)
			2978			2278	2211		2212	St CH ₃ (CD ₃)
			2976	2995		2245	2205		2205	St CH ₃ (CD ₃)
			2976			2235	2205		2205	St CH ₃ (CD ₃)
			2915			2118	2093	2116	2092	St CH ₃ (CD ₃)
2949		2949	2915			2115	2093		2092	St CH ₃ (CD ₃)
	1715		1715			1710	1674	1708	1640	St C=O
1675		1651	1656	1657		1670		1651	1638	St C=O
			1450			1038			1038	DD CH ₃ (CD ₃)
			1450			1044	1038	1042	1038	DD CH ₃ (CD ₃)
		1434	1448			1037			1037	DD CH ₃ (CD ₃)

		1450		1418	1448		1030	1037		1033	1037	DD CH ₃ (CD ₃)
1436		1435	1092		1081	1430		1447	1090		1086	Def O-H(O-D)
	1413	1420			1055		1408	1423		1087	1078	Def O-H(O-D)
1370		1376			1388	1090		1071			1064	SD CH ₃ (CD ₃)
	1359	1376	1374				1080	1066		1047	1046	SD CH ₃ (CD ₃)
	1295	1280	1324				1297	1295		1355	1335	St C-O
1283		1279			1322	1294		1295	1340		1332	St C-O
		1053			1057	931		849	926		874	Ro CH ₃ (CD ₃)
	1050	1049	1055			841		846		926	867	Ro CH ₃ (CD ₃)
1018		1018	1012			828		831	832		822	Ro CH ₃ (CD ₃)
	1013	1012			1000		823	825		831	812	Ro CH ₃ (CD ₃)
	934	938						734			710	To C-O
		914			697		924	926		692	692	To C-O
886		877	858					867		800	790	St C-C
	886	859			835			848	799		783	St C-C
624		632			605	601		613		581	588	Def CCO+OCO
	624	597	595				598	573	577		571	Def CCO+OCO
		565				517		531	510		496	Opb C=O

		555		520		510	511		505	485	Opb C=O
	480	483		475		434	472		425	466	Def CCO+OCO
450		448	443	446	399		417	399		415	Def CCO+OCO
		287		295			285			284	Def cyc
		238		236			216			214	Def cyc
		110		108			107			107	St O...H
		92		92			81			78	To C-C
		91		91			75			74	To C-C
		83		81			65			65	Def cyc
		64		62			54			54	Def cyc
		26		26			24			24	Def cyc

^a ref [11]

^b Abréviations : **St**, élongation ; **DD**, déformation dégénérée; **SD**, déformation symétrique; **Ro**, rotation; **Def.**, déformation ; **Opb**, déformation hors plan; **To**, torsion ; **cyc**, cycle.

Le tableau 9 présente les fréquences observées IR et Raman du dimère de l'acide pivalique à l'état liquide avec celles prédites pour la même molécule isolée. Les attributions des bandes de vibration sont en accord avec celles rapportées dans la littérature [37], à l'exception du mode de vibration hors du plan O-H (O-D). Ce dernier est calculé respectivement et observé à 928 et 943 cm^{-1} . Il faut noter que les acides adipique et succinique [44,45] présentent des bandes de vibration O-H dans la plage de fréquence 910-950 cm^{-1} et, la fréquence de vibration hors plan O-D à 680 cm^{-1} . Cela confirme le résultat obtenu pour le mode hors plan O-D à 684 cm^{-1} .

L'écart type entre les fréquences observées et calculées est respectivement de 13 cm^{-1} et 11 cm^{-1} pour le dimère de l'acide pivalique et son dérivé deutérié.

Au contraire du dimère de l'acide acétique, la région des basses fréquences présente une seule bande de vibration à 127 cm^{-1} . Cette bande est attribuée à l'élongation de la liaison hydrogène (O...H), qui est calculée à 129 cm^{-1} . Ce mode de vibration est très sensible à la variation des paramètres de liaison hydrogène C et D pris de la librairie d'AMBER. Quand les paramètres C et D sont ceux des valeurs d'AMBER, la fréquence de vibration (O...H) est calculée à 117 cm^{-1} et la longueur de liaison hydrogène est de 2.83 Å, comparée à la valeur expérimentale de 2.68 Å. Afin de reproduire à la fois la longueur de liaison hydrogène et le mode de vibration associé, il faut non seulement ajuster les paramètres C et D, mais introduire aussi le terme de Van der Waals de type O2...O. Les changements de ces paramètres sont de 2% (pour C) et 29% (pour D) par rapport à ceux du programme AMBER original [2]. Il est important de signaler que le terme typiquement quadratique ($k(r-r_0)_{sw} (r^2, r^2_{on}, r^2_{off})$) couramment employé dans CHARMM [46] n'améliore pas l'ajustement.

Tableau 9 :Les fréquences calculées et observées du dimère de l'acide pivalique et son dérivé ((CD)₃C-COOD)₂.

((CH ₃) ₃ C-COOH) ₂		((CD ₃) ₃ C-COOD) ₂		Attributions ^b
obs ^a	calc	obs ^a	calc	
	1665	1648	1643	St C=O
1657	1663		1641	St C=O
	1491		1057	DD CH ₃ (CD ₃)
1483	1491	1056	1056	DD CH ₃ (CD ₃)
	1473		1054	DD CH ₃ (CD ₃)
	1473		1053	DD CH ₃ (CD ₃)
	1473		1050	DD CH ₃ (CD ₃)
	1473		1048	DD CH ₃ (CD ₃)
1463	1456		1047	DD CH ₃ (CD ₃)
	1456		1047	DD CH ₃ (CD ₃)
	1453		1045	DD CH ₃ (CD ₃)
1453	1453		1044	DD CH ₃ (CD ₃)
	1449		1044	DD CH ₃ (CD ₃)
	1449		1043	DD CH ₃ (CD ₃)
1431	1429	1084	1076	Def O-H(O-D)
	1418		1075	Def O-H(O-D)
	1408		1043	SD CH ₃ (CD ₃)
	1407		1043	SD CH ₃ (CD ₃)
	1395		1041	SD CH ₃ (CD ₃)
	1395		1041	SD CH ₃ (CD ₃)
	1393		1040	SD CH ₃ (CD ₃)
	1393		1036	SD CH ₃ (CD ₃)
	1362		1375	St C-O
	1359	1354	1374	St C-O
1297	1265	1206	1192	St C-C+Def CCC
	1265		1191	St C-C+Def CCC
	1261		1182	St C-C+Def CCC+Ro CH ₃ (CD ₃)
1232	1260	1174	1181	St C-C+Def CCC+Ro CH ₃ (CD ₃)
1212	1173	1154	1140	St C-C+Def CCC+Ro CH ₃ (CD ₃)+ Def Cyc
	1172		1137	St C-C+Def CCC+Ro CH ₃ (CD ₃)+ Def Cyc

	1045		795	Ro CH ₃ (CD ₃)
	1044		791	Ro CH ₃ (CD ₃)
	1034	780	778	Ro CH ₃ (CD ₃)
1033	1034	772	778	Ro CH ₃ (CD ₃)
	993		760	Ro CH ₃ (CD ₃)
	993		759	Ro CH ₃ (CD ₃)
943	928	692	684	To C-O+Opb C=O+Def COO+Def CCO
	927		682	To C-O+Opb C=O+Def COO+Def CCO
	919	758	756	Ro CH ₃ (CD ₃)+St C-C
	919		746	Ro CH ₃ (CD ₃)+St C-C
	907		746	Ro CH ₃ (CD ₃)
	883		744	Ro CH ₃ (CD ₃)
	877		743	St C-C+Def CCC
872	876		743	St C-C+Def CCC
	740		735	Def CCC+St C-C+Def COO
758	739		735	Def CCC+St C-C+Def COO
	682		582	Opb C=O+To C-O+Def COO+Def CCO
	670		578	Opb C=O+To C-O+Def COO+Def CCO
594	571	546	532	Def CCO+Def COO
	561		522	Def CCO+Def COO
524	502	487	473	Def CCO+Def COO+Def CCC
	497		468	Def CCO+Def COO+Def CCC
	403		371	Def CCC
	385		347	Def CCC
384	384		344	Def CCO+Def COO+To C-C
	383	342	343	Def CCO+Def COO+To C-C
359	359		335	To C-C+Def CCC
	356	312	326	To C-C+Def CCC
	311		284	To C-C+Def CCC
	306		267	To C-C+Def CCC
302	304	260	265	To C-C
287	289	245	264	To C-C
	267		196	To C-C
	266		195	To C-C
263	263	184	188	To C-C
256	262	184	188	To C-C
248	232		167	To C-C
	232		167	To C-C

127	129	118	121	St H...O
	82		75	Def Cyc + St H...O
	62		59	Def Cyc
	57		56	To C-C
	45		43	To C-C
	38		35	Def Cyc
	19		17	Def Cyc
	13		12	Def Cyc

^aref [7]

^b Abréviations : **St**, élongation ; **DD**, déformation dégénérée; **SD**, déformation symétrique; **Ro**, rotation; **Def.**, déformation ; **Opb**, déformation hors plan; **To**, torsion ; **cyc**, cycle.

III-1-2. Acide L-Glutamique

Le tableau 10 compare les angles de torsion de la structure d'énergie minimale avec ceux dérivés de mesures cristallographiques dans d'autres molécules similaires.

Tableau 10 : Angles de torsion calculés et observés de l'acide L-glutamique et d'autres molécules analogues

Torsions	SPASIBA	Acide		hydrochlorure de
		L-glutamique ^a	L-glutamine ^a	l'acide L-glutamique ^a
CO-CT	23	45	51	18
CT-C9(a)	176(t)	180(t)	g	t
C9(a)-C9(b)	180(t)	283(g ⁻)	t	t
C9(a)-C	10	25	-	-

^aRef. 47

L'angle de torsion calculé autour de la liaison C9-C9 est de 180° (trans). Cependant, il est de -77° (gauche⁻) à l'état cristallin. Pour le monomère isolé, l'angle de torsion calculé est de 180°. Il est donc vraisemblable que l'environnement cristallin complet soit responsable de la transition entre les différents conformères.

La structure calculée du dimère de l'acide L-glutamique est comparée à celle obtenue expérimentalement dans le tableau 11. L'erreur moyenne entre les paramètres prédits et observés est respectivement 0.01 Å et 1.2° pour les longueurs de liaison et les angles. La longueur de la liaison hydrogène calculée est 2.55 Å, en bon accord avec la valeur expérimentale de 2.54 Å [47].

Tableau 11 : Comparaison des structures calculées et observées du dimère de l'acide L-glutamique.

Paramètres ^a	SPASIBA	Ref [47]
O2-HO	0.97	0.97
N3-H3	1.01	1.01
CO-O2(1)	1.24	1.27
CO-O2(2)	1.24	1.24
CO-CT	1.53	1.55
CT-N3	1.47	1.45
CT-HT	1.11	1.09
CT-C9	1.55	1.56
C9-C9	1.55	1.54
C9-C	1.54	1.57
C=O	1.22	1.19
C-O2	1.24	1.24
O2...O2	2.55	2.54
O2-CO-O2	125.8	127.0
O2(1)-CO-CT	115.4	115.0
O2(2)-CO-CT	118.8	117.0
CO-CT-N3	111.2	109.0
CO-CT-C9	109.6	110.0
C9-CT-N3	111.0	113.0
CT-C9-C9	115.6	117.0
C9-C9-C	114.8	114.0
O=C-O2	128.4	130.0
C9-C=O	122.5	122.0
C9-C-O2	108.8	108.0
C-O2-HO	115.0	116.0

^a distances en Å, angles en degrés

Les fréquences vibrationnelles expérimentales IR et Raman de l'acide L-glutamique à l'état cristallin [48] sont comparées aux fréquences calculées du dimère isolé dans le tableau 12, avec la distribution d'énergie potentielle (P.E.D.) de chaque mode de vibration. L'écart type entre les fréquences calculées et observées est de 13.5 cm^{-1} dans la région vibrationnelle au dessous de 1700 cm^{-1} . L'examen des modes normaux montre des contradictions avec les attributions de Dhamelincourt et Ramirez [48]. La bande observée à 1663 cm^{-1} est attribuée au mode d'élongation C = O au lieu du mode de déformation NH_3 . La bande 1514 cm^{-1} est associée à la déformation NH_3 plutôt qu'à l'élongation CO_2^- ; la déformation COH est calculée à 1350 cm^{-1} au lieu de 1311 cm^{-1} ; les bandes à 1078 et 1090 cm^{-1} sont attribuées aux rotations NH_3 au lieu de l'élongation C-O. Dans la région au dessous de 800 cm^{-1} , comme il a été précédemment mentionné, la PED de chaque mode devient très compliquée et plusieurs coordonnées sont couplées. Par exemple, il est assez difficile de séparer la déformation dans le plan du groupement COOH des contributions hors du plan (voir les modes à 766 et 548 cm^{-1}).

II-1-3. Conclusion

Les paramètres du champ de forces SPASIBA ont été optimisés par l'ajustement des structures, les différences d'énergie conformationnelle et des fréquences vibrationnelles de composés suivants : le dimère de l'acide acétique (plus trois espèces isotopiques) ; le dimère de l'acide pivalique et son analogue deutérié ; le dimère de l'acide L-glutamique. Bien que les calculs n'incluent, d'abord, aucun effet cristallin (liquide) (la constante diélectrique est égale à 1) et enfin aucune fonction énergie potentielle de la liaison hydrogène explicite, les longueurs des liaisons hydrogène et les fréquences vibrationnelles sont en bon accord avec les données expérimentales. Afin de valider l'ensemble des paramètres, les calculs des modes normaux ont été aussi effectués sur les dimères de l'acide succinique $((\text{CH}_2 \text{ COOH})_2)_2$ (plus trois dérivés deutériés) et de l'acide adipique $((\text{CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ COOH})_2)_2$ (plus deux dérivés deutériés).

Tableau 12 :Les fréquences calculées et observées du dimère de l'acide glutamique.

obs ^a		calc	attributions ^b
IR	Raman		
1663		1676	St C=O
1641		1668	St C=O
	1638	1609	DS NH ₃
1615		1587	DS NH ₃
		1577	St CO ₂ ⁻
		1575	St CO ₂ ⁻
		1564	DD NH ₃
		1556	DD NH ₃
1514		1526	DD NH ₃
	1511	1515	DD NH ₃
		1463	Sc CH ₂
		1456	Sc CH ₂
		1451	Sc CH ₂
		1446	Sc CH ₂
	1438	1435	Wag CH ₂
1437		1433	Wag CH ₂
		1432	Wag CH ₂
1420		1421	Wag CH ₂
		1418	St CO ₂ ⁻
	1409	1408	St CO ₂ ⁻
	1376	1379	Def CCH
1375		1361	Def CCH
1353		1350	Def OH
	1349	1350	Def OH
1313		1294	Tw CH ₂
	1311	1291	Tw CH ₂
	1267	1275	Tw CH ₂
1261		1273	Tw CH ₂
	1243	1258	Def CCH
1236		1246	Def CCH
	1217	1224	St C-O + St C-C
1214		1197	St C-O + St C-C

		1192	Def N-C-H + St C-N
		1192	Def N-C-H + St C-N
	1154	1153	Ro NH ₃ + Def CCO
1127		1147	Ro NH ₃ + Def CCO
	1090	1104	Ro NH ₃
1078		1100	Ro NH ₃
	1060	1044	St C-C
1056		1036	St C-C
		1022	St C-C + Def COO ⁻ + Def CCO ⁻
		1016	StC-C + Def COO ⁻ + Def CCO ⁻
	973	974	Ro CH ₂ + To C-O
968		973	Ro CH ₂ + To C-O
947		950	Ro CH ₂ + To C-O
	944	932	Ro CH ₂ + To C-O
	924	923	St C-C
	870	875	St C-C
868		852	To C-O + Def O-H
		828	To C-O + Def O-H
808		816	StC-C + Def COO ⁻ + To C-C + To C-C
	806	814	St C-C + Def COO ⁻ + To C-O + To C-C
	766	764	Def COO ⁻ + Def CCO ⁻ + To C-C + Opb C=O
759		760	Def COO ⁻ + Def CCO ⁻ + To C-C + Opb C=O
712		683	Opb C=O + Def CCO ⁻ + To C-C
673		640	Opb C=O + Def CCO ⁻ + To C-C
		620	Opb C=O + To C-C
		604	Opb C=O + To C-C
		594	Def CCO
540		554	Def CCO
	539	548	Def CCO ⁻ + To C-C
513		523	Def CCO ⁻ + To C-C
	506	505	To C-N
	467	465	To C-N
		452	Def skel
		429	Def skel
418		408	To C-C
	392	389	To C-C
		375	Def CCO
		347	Def COO

		328	To C-C
		303	To C-C
	289	286	To C-C
		268	To C-C
	253	265	To C-C + St O...H
		241	To C-C + St O...H
	234	228	To C-C
		180	To C-C
	173	169	Def skel
	152	138	Def skel
		130	St O...H
		123	Def skel
		92	Def skel
		79	Def skel
		64	To C-C
		60	To C-C
		50	Def skel
		38	Def skel
		28	Def skel
		18	Def skel

^aref [15]

^b Abréviations : **St**, élongation ; **DD**, déformation dégénérée; **SD**, déformation symétrique; **Ro**, rotation; **Wag**, balancement; **Tw**, torsion; **Sc**, cisaillement; **Def.**, déformation ; **Opb**, déformation hors plan; **To**, torsion ; **cyc**, cycle; **skel**, squelette.

Au minimum d'énergie, les déviations moyennes des paramètres structuraux pour ces molécules sont 0.01 Å, 1.5° et 7° pour les longueurs des liaisons, les angles et les angles de torsion, respectivement. Les longueurs des liaisons hydrogènes calculées et observées sont 2.68 et 2.66 Å [40] respectivement pour l'acide succinique et 2.68 Å (calculées et observées [41]) pour l'acide adipique. Les modes de vibration d'élongation correspondante (O...H) sont calculés à 148 et 162 cm⁻¹ pour les acides succinique et adipique, avec un bon accord avec les modes expérimentaux de 149 et 157 cm⁻¹, respectivement.

L'écart type calculé entre 194 fréquences observées et calculées est de 12.5 cm⁻¹ pour les deux composés et leurs dérivés deutériés. Les paramètres obtenus seront transférés à des acides à longue chaîne d'intérêt biologique.

III-2. Alcènes

III-2-1. Structures et différences d'énergie conformationnelle

III-2-1-1. Ethylène, propène et isobutène

Les structures calculées de l'éthylène, propène et isobutène sont comparées à celles obtenues expérimentalement dans le tableau 13. L'erreur moyenne entre les paramètres observés et calculés est respectivement de 0.004 Å et 1.1° pour les longueurs des liaisons et les angles. La comparaison des longueurs des liaisons C=C prédites avec celles trouvées expérimentalement révèle une erreur moyenne de 0.003 Å. Les moments d'inertie calculés sont aussi comparés avec les valeurs observées pour le propène et l'isobutène (et les composés suivants). Les résultats sont donnés dans le tableau 14.

Tableau 13 : Comparaison des structures observées et calculées de l'éthylène, le propène et l'isobutène

Molécule	Paramètres ^a	SPASIBA	Expt [49]
Ethylène			
	C=C	1.337	1.339
	C-H	1.091	1.085
	C-C-H	121.2	121.1
	H-C-H	117.5	117.8
Propène			
	C=C	1.339	1.336
	C-CT	1.506	1.501
	C-H	1.091	1.091
	C-H	1.091	1.081
	C-H vinyl	1.097	1.090
	CT-HC	1.091	1.098
	C=C-CT	123.5	124.3
	H-C=C	120.9	120.5
	H-C=C	121.3	121.5
	H-C-H	117.8	117.9
	H-C=C vinyl	120.0	119.0
	H-C-CT	115.8	116.7
	HC-CT-C	110.7	111.2
Isobutène			
	C=C	1.340	1.330
	C-CT	1.515	1.507
	C-H	1.089	1.088
	CT-HC	1.110	1.095
	C=C-CT	122.1	115.3
	H-C=C	121.1	120.7
	H-C-H	117.9	118.5
	HC-CT-C (ip)	111.0	112.9
	HC-CT-C (op)	110.2	110.7

^aDistances en Å et angles en degrés.

Tableau 14 : Moments d'inertie (Amu Å²)

Molécule	SPASIBA			Exp		
	I _a	I _b	I _c	I _a	I _b	I _c
Propène [50]	11.18	53.93	61.83	10.97	54.33	62.15
Isobutène [30]	54.48	60.80	108.78	55.30	60.31	109.52
Cis-butène-1 [51]	33.43	90.75	117.65	33.04	90.68	117.48
Gauche-butène-1 [51]	22.13	120.10	125.51	22.41	121.63	124.63
Cis-butène-2 [52]	31.42	101.7	125.79	31.41	98.22	123.60
Trans-isoprène [53]	59.64	122.78	179.14	59.28	121.10	177.3

III-2-1-2. Butène-1

Cette molécule présente trois conformères possible (gauche, cis et trans). Le conformère le plus stable correspond à la forme gauche [54]. Les différences d'énergie conformationnelle calculées autour de la liaison C-C sont présentées dans le tableau 15, avec les valeurs expérimentales et celles obtenues par MM3. Il apparaît clairement que le champ de forces SPASIBA donne une différence d'énergie plus précise entre les conformères trans et gauche ($1.65 \text{ kcalmole}^{-1}$) que le champ de forces MM3 ($2.11 \text{ kcalmole}^{-1}$) [5] contre $1.73 \text{ kcalmole}^{-1}$ expérimentalement [54]). Dans le tableau 16, nous avons rapporté les structures calculées et observées [54-55] des conformères gauche et cis. L'erreur moyenne entre les paramètres structuraux est de 0.005 Å et 0.8° pour les longueurs de liaisons et angles, respectivement.

III-2-1-3. Butène-2

Il a été déterminé expérimentalement que le trans butène-2 est plus stable que le conformère cis, avec une différence d'énergie de 1 kcalmole^{-1} [5]. La différence d'énergie obtenue par SPASIBA ($1.1 \text{ kcalmole}^{-1}$) est en bon accord avec la valeur expérimentale. Les structures calculées de ces deux conformères sont comparées avec celles observées [56-57] dans le tableau 17. L'erreur moyenne entre les paramètres prédits et observés est de 0.004 \AA et 2° pour les longueurs des liaisons et angles, respectivement. Il apparaît que la répulsion entre les atomes d'hydrogène du groupement CH_3 dans le conformère cis conduit à une valeur calculée de 128.4° pour l'angle C=C-C.

III-2-1-4. Butadiène

Plusieurs études expérimentales et théoriques ont été effectuées sur cette molécule. Il a été bien établi que le conformère le plus stable pour butadiène-1,3 correspond à la structure trans plane. Une controverse reste encore concernant le second conformère stable. Selon la rotation autour de la liaison C-C, quelques études favorisent la forme plane cis [58-63], tandis que d'autres prédisent un conformère gauche [64-70]. Les énergies relatives obtenues par SPASIBA sont données dans le tableau 15, avec les données expérimentales et les résultats des calculs *ab initio*. Avec le champ de forces SPASIBA, le second conformère du butadiène est la forme cis avec une barrière d'énergie de $2.33 \text{ kcalmole}^{-1}$ relative au conformère trans. Les structures calculées et observées [53,71,74] du conformère trans sont données dans le tableau 18.

III-2-1-5. Isoprène

La molécule isoprène a été l'objet de plusieurs travaux pour la détermination d'une second isomère de rotation [53,73, 74]. La plupart de ces études montre que cette molécule

existe surtout en forme trans, bien que le second conformère plus stable ne soit pas clairement établi entre les formes cis et gauche. Notre étude montre que la forme cis est le second conformère stable avec une énergie de $3.33 \text{ kcalmole}^{-1}$ supérieure au conformère trans. Il faut noter que la différence d'énergie entre les conformères gauche et cis n'est pas significative ($0.2 \text{ kcalmole}^{-1}$). Les énergies relatives obtenues par SPASIBA, MM3 [6], *ab initio* [70] et celles expérimentales sont rapportées dans le tableau 15.

Le tableau 18 présente les structures calculées et observées par le conformère trans de l'isoprène. L'erreur moyenne entre les paramètres structuraux est respectivement de 0.004 \AA et 1.1° pour les longueurs des liaisons et angles.

III-2-1-6. 1,3,5-Hexatriène

La structure moléculaire du hexatriène-1,3,5 a été étudiée à la fois expérimentalement et théoriquement. Ces études ont montré que la molécule a deux conformères stables, la forme totalement trans et la forme cis. Cependant, les différences d'énergies entre les différents isomères ne sont pas connues expérimentalement. A partir des calculs du champ de forces SPASIBA, l'isomère le plus stable a une symétrie C_{2h} correspondant à la forme totalement trans.

Le tableau 19 présente les structures calculées et les données expérimentales pour les conformères trans et cis. En général, l'accord entre les valeurs calculées et observées est bon, les grandes déviations sont apparues pour les positions des atomes d'hydrogène. L'erreur moyenne entre les structures prédites et observées est respectivement de 0.005 \AA et 0.9° pour les longueurs des liaisons et angles.

Tableau 15 : Energies conformationnelles relatives de quelques alcènes
(kcal mol⁻¹).

	SPASIBA	Exp ^a	MM3 ^b	<i>ab initio</i> (6-31G) ^c
Butène-1				
gauche	0.00	0.00	0.00	—
cis	0.90	0.53	0.69	—
trans	1.65	1.73	2.11	—
Butadiène				
trans	0.00	0.00	0.00	0.00
cis	2.32	2.49	1.85	3.54
gauche	3.54(28°)	—	—	2.30(35°)
90°	6.80	7.16	7.42	6.16(101°)
Isoprène				
Trans	0.00	0.00	0.00	0.00
Cis	3.33	3.38	1.67	3.27
Gauche	3.53(10°)	2.65(39°)	1.66(8°)	2.30(41°)
90°	5.39	5.78	5.44	5.38

^a données expérimentales prises des ref. 54 et 74 pour 1-butène, butadiène et isoprène, respectivement.

^bRef. 5 et 6.

^cRef. 70.

Tableau 16 : Structures observées et calculées des deux isomères du butène-1

Paramètres	SPASIBA	Exp [54,55]
Gauche		
C=C	1.340	1.340
C-C	1.510	1.502
C-CH ₃	1.532	1.535
=C-H	1.097	1.104
C-H	1.110	1.113
C=C-C	124.8	125.6
C-C-C	111.5	111.7
C=C-H	120.5	122.6
C-C-H	110.2	111.5
C=C-C-C	130.0	119.9
Cis		
C=C	1.340	1.340
C-C	1.515	1.502
C-CH ₃	1.533	1.526
=C-H	1.097	1.104
C-H	1.110	1.104
C=C-C	126.6	127.2
C-C-C	115.0	114.9

^a Distances en Å , angles en degrés

Tableau 17 : Structures observées et calculées des deux conformères du butène-2

Paramètres	SPASIBA	Exp [56,57]
Cis		
C=C	1.345	1.346
C-C	1.515	1.506
C-H vinyl	1.098	—
C-H methyle	1.109	—
H vinyl...H methyle	2.3	2.3
C=C-C	128.4	125.4
C=C-H	116.8	114.5
C-C-H	110.8	110.5
C=C-C-H	11.2	4.9
C-C=C-C	10.9	—
Trans		
C=C	1.342	1.347
C-C	1.514	1.508
C-H methyle	1.109	1.104
C=C-H	118.0	121.5
C-C-H	110.7	109.5
C=C-C	125.7	123.8
C=C-C-H	0.0	0.6

^a Distances en Å , angles en degrés

Tableau 18 : Structures observées et calculées du trans-butadiène et du trans-isoprène

Paramètres ^a	SPASIBA	Exp	Exp
Trans-butadiène			
C=C	1.342	1.343 ^b	1.342 ^c
C-C	1.468	1.467	1.463
C-H	1.090	1.094	1.093
C-H vinyl	1.096	1.094	1.093
C=C-H	121.1	119.5	120.9
C=C-H vinyl	119.6	119.5	120.9
C-C-H	116.7	117.7	115.5
C=C-C	123.7	122.8	123.6
Trans-isoprène			
C=C	1.343	1.340 ^d	
C-C	1.468	1.463	
C-CH ₃	1.513	1.512	
=C-H	1.087	1.076	
C-H	1.109	1.110	
C=C-CH ₃	120.5	121.0	
C=C-C	119.9	121.4	
C=C-C(CH ₃)	125.5	127.3	
C=C-H	123.6	124.3	
C=C-H	121.1	123.4	
C-C-H	110.0	109.1	

^aDistances en Å , angles en deg. ^bRef. 71. ^cRef. 72. ^dRef. 53.

Tableau 19 : Structures observées et calculées du trans et cis hexatriène-1,3,5.

Paramètres ^a	SPASIBA	Exp [75]	Exp [53]
Trans			
C=C (terminal)	1.342	1.337	1.345
C=C (central)	1.363	1.368	1.345
C-C	1.465	1.458	1.450
C-H	1.093	1.104	1.102
C-H vinyl	1.093	1.104	1.102
C-H trans	1.093	1.104	1.102
CCC (terminal)	121.5	121.7	124.3
CCC (central)	124.4	124.4	124.3
C=C-H	121.1	120.5	117.8
C=C-H vinyl	119.2	117.0	117.8
C-C-H trans	118.2	115.0	117.8
Cis			
C=C (terminal)	1.342	1.336	
C=C (central)	1.364	1.362	
C-C	1.466	1.462	
C-H	1.092	1.090	
C-H vinyl	1.092	1.090	
C-H trans	1.092	1.090	
CCC (terminal)	121.5	122.1	
CCC (central)	125.2	125.9	

^a Distances en Å , angles en degrés.

III-2-1-7. Octatétraène-1,3,5,7

Plusieurs calculs théoriques ont été réalisés sur cette molécule, particulièrement sur le conformère entièrement trans. Il y a très peu de données expérimentales sur la structure de la configuration cis-trans. La seule étude existant dans la littérature a été effectuée par Baughman et al. [76] en utilisant la diffraction des RX sur la forme totalement trans. Les structures calculées et observées de cette dernière sont données dans le tableau 20.

Tableau 20 : Structures observées et calculées du trans-octatétraène-1,3,5,7.

Paramètres ^a	SPASIBA	Exp [76]
C=C terminal	1.343	1.336
C=C central	1.344	1.327
C-C médian	1.468	1.451
C-C central	1.467	1.451
C-H terminal	1.091	0.973
C-H terminal	1.091	1.174
C-H vinyl	1.096	0.933
C-H central	1.094	1.003
C-H trans	1.094	1.023
H-C-H	117.8	118.0
C=CH-H	121.1	121.0
C=C-H vinyl	119.1	119.0
C=C-H trans	118.1	119.0
C=C-H central	117.5	120.0
CCC terminal	123.4	124.7
CCC médian	124.9	125.1
CCC central	124.8	125.3

^a Distances en Å , angles en degrés.

Les longueurs des liaisons C-H sont supérieures à celles données par l'étude des RX, mais cette relative imprécision est due au fait que les RX ne permettent pas dans le cas de ce

composé de localiser précisément les atomes d'hydrogène. L'accord entre les angles calculés et ceux des RX est assez bon, plus particulièrement pour les angles CCC. Sans prendre en compte les longueurs des liaisons C-H, la déviation moyenne entre les paramètres structuraux calculés et observés est respectivement de 0.01 Å et 0.8° pour les longueurs des liaisons et les angles.

III-2-2. Barrières de rotation des groupements méthyle

Les barrières de rotation des groupements méthyle sont déterminées par le calcul des énergies comme fonction des angles de torsion autour de la liaison C-CH₃. Les barrières de rotation obtenues pour plusieurs molécules sont présentées dans le tableau 11, avec les valeurs expérimentales et celles de la mécanique moléculaire MM3.

Tableau 21 : Barrières de rotation de quelques alcènes (kcal/mol)

Molécule	SPASIBA	Exp	MM3 ^e
Propène	2.11	1.98 ^a	1.74
Isobutène	2.55	1.99-2.88 ^b	1.64
Cis-butène-2	0.93	0.76 ^c	0.98
Trans-butène-2	1.90	1.95 ^c	1.72

^aRef. 29. ^bref. 30, 77 and 78. ^cRef. 51. ^eRef. 5.

En accord avec la valeur dérivée des microondes de 1.98 kcalmole⁻¹ [29] et les calculs MM3 [5] (1.74 kcalmole⁻¹), la barrière de rotation du groupement méthyle de la molécule propène est de 2.11 kcalmole⁻¹. Il faut noter que la conformation d'énergie minimale est lorsqu'une liaison C-H est éclipsée avec la double liaison (angle de torsion

égale à 180°). De plus cet accord entre les barrières calculées et observées a été obtenue par la séparation du potentiel suivant les angles de torsion et en utilisant les deux premiers ordres de la série de Fourier.

Pour l'isobutène, la barrière de rotation n'est pas déterminée avec précision et sa valeur varie entre 1.99 et $2.88 \text{ kcalmole}^{-1}$ selon les auteurs [30,77,78]. Avec le champ de forces SPASIBA, la barrière de rotation est de $2.55 \text{ kcalmole}^{-1}$, qui s'intercale parfaitement dans l'intervalle des valeurs observées. Dans la conformation d'énergie minimale, la double liaison est éclipsée avec les atomes d'hydrogènes des deux groupements méthyle.

La barrière de rotation calculée de la molécule cis-2-butène est $0.93 \text{ kcalmole}^{-1}$ qui est proche de la valeur expérimentale de $0.76 \text{ kcalmole}^{-1}$ [51]. Dans le cas du trans-2-butène, il y a un bon accord entre les barrières de rotation calculées et observées qui sont respectivement 1.90 et $1.95 \text{ kcalmole}^{-1}$ [51].

III-2-3. Spectres vibrationnels

Le nombre de fréquences vibrationnelles utilisé pour la détermination des paramètres du champ de forces SPASIBA est de 506 provenant de 13 molécules (dérivés deutériés compris). Les écarts types entre les fréquences calculées par SPASIBA et MM3 [5,6] sont donnés dans le tableau 22. Les résultats montrent une très bonne transférabilité des paramètres du champ de forces SPASIBA entre les molécules sélectionnées. Avec 26 paramètres indépendants (voir tableau 1), l'écart type moyen, en utilisant SPASIBA, est de 14.2 cm^{-1} . Cependant, avec le champ de forces MM3, elle est généralement autour de $31-68 \text{ cm}^{-1}$ [5,6].

Les tableaux 23-38 donnent les fréquences observées et calculées pour les molécules sélectionnées et les attributions pour chaque mode de vibration. Il faut noter que les

attributions sont faites sur la base des distributions d'énergie potentielle (P.E.D.) qui sont calculées pour cette série de molécules en fonction des coordonnées internes.

Tableau 22 : Ecart type entre fréquences observées et calculées de quelques alcènes linéaires en utilisant les champs de forces SPASIBA et MM3

	Molécule	SPASIBA	MM3 ^{a,b}	nf ^c
Ethylène	C ₂ H ₄	10.0	68	12
	C ₂ H ₃ D	7.5	-	12
	as-C ₂ H ₂ D ₂	10.0	-	12
	C ₂ D ₄	16.0	-	12
Propène	C ₃ H ₆	10.4	58	21
	C ₂ D ₂ CHCH ₃	15.2	-	21
	C ₂ H ₂ CDCH ₃	16.3	-	21
	C ₂ H ₂ CHCD ₃	8.1	-	20
Isobutène	C ₄ H ₈	18.4	46	30
	C ₂ H ₂ C(CD ₃) ₂	15.8	-	27
	C ₂ D ₂ C(CD ₃) ₂	9.8	-	23
	Gauche-butène-1	14.7	35	26
	Cis-butène-1	22.0	38	26
	Trans-butène-2	19.6	34	29
	Cis-butène-2	14.9	31	27
	Trans-butadiène	13.9	47	24
	Cis-butadiène	13.6	40	23
	Trans-isoprène	17.5	49	33
	Trans-hexatriène	14.0	-	34
	Cis-hexatriène-1,3,5	15.7	-	34
	Octatétraène entièrement trans	15.5	-	39

^aRef. 5. ^bRef. 6.

^cLe nombre de fréquences prises en compte pour le calcul de l'écart type.

Les fréquences vibrationnelles obtenues pour l'éthylène avec SPASIBA sont comparées à celles issues d'autres calculs (HOFF [79], QCFF [80] et MM3 [5] et celles dérivées de l'expérience [79] dans le tableau 23. La PED de chaque mode de vibration est aussi présentée. Les champs de forces QCFF et MM3 ont des difficultés dans la reproduction des fréquences vibrationnelles. La plus grande erreur apparaît pour la vibration de cisaillement (A_g CH₂) qui est à 115 cm⁻¹ pour MM3 [5] et la vibration d'élongation antisymétrique (B_{1g} , CH₂) qui est à 48 cm⁻¹ pour QCFF [80]. L'écart type calculé pour SPASIBA est de 10 cm⁻¹, qui est comparable à celle obtenue par HOFF [79] (14 cm⁻¹). Il faut signaler que le mode de cisaillement CH₂ est ajusté avec l'aide d'une constante de force basse F (H-C-H) (0.5 kcalmole⁻¹ Å²). Les attributions des modes normaux de vibration sont en bon accord avec les études ultérieures [79,81].

Le tableau 24 présente les fréquences des dérivés deutériés de l'éthylène (C₂H₃D, asym-C₂H₂D₂ et C₂D₄) [82] avec celles prédites. Les écarts type sont respectivement 7,5, 10 et 16 cm⁻¹ pour C₂H₃D, asym-C₂H₂D₂ et C₂D₄.

La PED de chaque vibration de la molécule propène est donnée dans le tableau 25, avec les fréquences expérimentales [83,84] et MM3 [5]. Comme on peut voir, le champ de forces MM3 est assez insuffisant pour la reproduction des fréquences observées. Par exemple, la fréquence observée à 1177 cm⁻¹ est calculée à 1166 cm⁻¹ en utilisant SPASIBA et à 955 cm⁻¹ par MM3. Les attributions des modes de vibration sont en accord avec les données expérimentales [83] et MM3. Dans le tableau 26, nous avons présenté les fréquences prédites des dérivés deutériés (CD₂CHCH₃, CH₂CDCH₃ et CH₂CHCD₃). La transférabilité des paramètres de la fonction énergie potentielle est encore applicable, avec respectivement un écart type de 15.2, 16.3 et 8.1 cm⁻¹ pour CD₂CHCH₃, CH₂CDCH₃ et CH₂CHCD₃.

Tableau 23 : Comparaison des fréquences calculées et observées de l'éthylène

Sym	Exp ^a	QCFF/PI ^b	HOFF ^c	MM3 ^d	SPASIBA	Attributions et P.E.D.% ^d
B _{2u}	3106	3070	3121	3107	3102	CH ₂ a-st (100%)
B _{1g}	3103	3055	3110	3103	3080	CH ₂ a-st (100%)
A _g	3026	2982	3026	3023	3013	CH ₂ s-st (100%)
B _{3u}	2989	2993	3021	2995	2986	CH ₂ s-st (100%)
A _g	1623	1654	1636	1596	1623	C=C st (77%),CH ₂ sc (16%)
B _{3u}	1444	1452	1450	1449	1443	CH ₂ sc (70%),CH ₂ ro (25%)
A _g	1342	1321	1350	1227	1338	CH ₂ sc (53%),C=C st (24%),CH ₂ ro (20%)
B _{1g}	1222	1177	1242	1111	1211	CH ₂ ro (99%)
A _u	1023	1058	1025	1089	1019	CH ₂ tw (100%)
B _{1u}	949	965	945	931	963	CH ₂ wa (95%)
B _{2g}	931	913	950	1067	937	CH ₂ wa (95%)
B _{2u}	826	792	807	923	815	CH ₂ ro (96%)
Rms		33	14	68	10	

^aRef. 46. ^bRef. 47. ^cRef. 2. ^dAbbréviations : st. élongation, a-st. élongation antisymétrique , s-st. élongation symétrique, sc. cisaillement, tw. torsion, wa. balancement et ro. rotation.

Tableau 24 : Comparaison des fréquences calculées et observées de l'éthylène ses dérivés deutériés ^a

C₂H₄		C₂H₃D		asym-C₂H₂D₂		C₂D₄	
Exp	Cal	Exp	Cal	Exp	Cal	Exp	Cal
3106	3102	3103	3104	3097	3102	2345	2325
3103	3080	3061	3061	3019	3016	2305	2309
3026	3013	3002	3014	2235	2230	2260	2213
2989	2986	2276	2274	2231	2220	2200	2199
1623	1623	1605	1601	1585	1594	1518	1530
1442	1443	1401	1404	1384	1391	1078	1080
1340	1338	1290	1281	1150	1144	1011	1016
1222	1211	1128	1133	1031	1017	984	977
1023	1019	1000	993	944	932	780	783
949	963	944	933	890	886	720	708
943	937	808	822	752	768	706	706
826	815	713	708	672	687	586	585
Rms	10	7.5		10		16	

^aLes fréquences observées prise du ref. 46.

Tableau 25 : Comparaison des fréquences calculées et observées du propène

Sym	Exp ^a	Exp ^b	MM3 ^c	SPASIBA	Attributions et P.E.D.% ^d
A'	3091	3090	3107	3091	CH ₂ a-st (99%)
A'	3017	3036	3040	3010	CH st (55%),CH ₂ s-st (37%)
A'	2991	2992	3009	2995	CH ₂ s-st (58%),CH ₃ a-st (21%),CH st (19%)
A'	2973	2933	2972	2991	CH ₃ a-st (99%)
A''	2953	2954	2970	2987	CH ₃ a-st (73%),CH ₂ st (21%)
A'	2932	2870	2879	2937	CH ₃ s-st (100%)
A'	1653	1652	1667	1645	C=C st (80%),CH ₂ sc (10%)
A'	1459	1474	1478	1454	CH ₃ dd' (76%),CH ₂ sc (16%)
A''	1443	1443	1444	1446	CH ₃ dd' (88%)
A'	1420	1419	1441	1426	CH ₂ sc (47%),CH ₂ tw (18%),CH ₃ dd' (15%)
A'	1378	1378	1365	1388	CH ₃ dd (91%)
A'	1298	1298	1226	1302	CH df (48%),C=C st (18%),CH ₂ ro (17%)
A'	1177	1172	955	1166	CH ₂ ro (46%),C-C st (25%),CH df (12%)
A''	1045	1045	1101	1044	CH ₃ ro(32%),CH ₂ ro (30%),CH ₃ dd (15%)
A''	990	991	982	997	CH ₃ ro(45%),CH ₂ ro (19%),CH ₃ dd (15%)
A'	935	1229	1131	931	CH ₂ ro (99%)
A'	919	920	922	918	C-C st (73%),CH ₂ ro (11%)
A''	912	912	947	896	CH ₂ wa (92%)
A''	575	578	588	574	CH ₂ tw (86%)
A'	428	428	424	427	CCC df (62%),CH ₂ ro (27%)
A''	188	174	183	189	CH ₃ to (99%)
Rms			58	10.4	

^aRef. 49. ^bRef. 50. ^cRef. 2. ^dRef. dd' and dd. déformations dégénérées, df. déformation, to. torsion.

Tableau 26 : Comparaison des fréquences calculées et observées du propène et ses dérivés deutériés^a

CH ₂ CHCH ₃		CD ₂ CHCH ₃		CH ₂ CDCH ₃		CH ₂ CHCD ₃	
Exp	Cal	Exp	Cal	Exp	Cal	Exp	Cal
3091	3091	3020	3005	3090	3090	3093	3091
3017	3010	2972	2990	3004	3000	3019	3008
2991	2995	2951	2988	2982	2990	2988	2993
2973	2991	2928	2934	2969	2990	2221	2214
2953	2987	2318	2303	2924	2935	2200	2213
2932	2937	2225	2191	2254	2275	2120	2108
1653	1645	1614	1616	1635	1631	1645	1638
1459	1454	1453	1446	1453	1451	1419	1427
1443	1446	1450	1446	1443	1446	1300	1305
1420	1426	1382	1388	1412	1412	1160	1153
1378	1388	1303	1308	1390	1386	1062	1070
1298	1302	1099	1095	1186	1195	1055	1051
1177	1166	1057	1048	1063	1044	1046	1048
1045	1044	1045	1041	1040	1010	995	980
990	997	909	939	991	944	916	921
935	931	906	903	918	923	868	880
919	918	786	796	846	870	----	814
912	896	728	737	830	833	777	775
575	574	471	473	549	534	521	523
428	427	380	395	424	431	392	404
188	189	184	181	185	179	149	149
Rms	10.4	15.2		16.3		8.1	

^aRef. 49.

Les fréquences vibrationnelles de l'isobutène obtenues par SPASIBA sont comparées à celles données par MM3 [5] et les valeurs expérimentales [81,82] dans le tableau 27. La PED de chaque vibration est aussi présentée. L'écart type pour cette molécule est 18.4 cm^{-1} . Cet accord relativement moins précis est dû principalement aux vibrations d'élongations antisymétriques CH_3 (A1) et CH_3 (B2) (différences de 40 et 46 cm^{-1} , respectivement). Ces fréquences sont spécifiques au groupement CH_3 pour lequel ces paramètres (c'est-à-dire les constantes de force K., H et F) ont été utilisés inchangés par rapport au travail antérieur [21]. Sans prendre en compte ces fréquences, l'écart type devient 13 cm^{-1} . Les attributions des modes normaux sont en accord avec l'expérience et MM3. Les fréquences théoriques et observées des deux dérivés isotopiques de l'isobutène sont rapportées dans le tableau 28. Les écarts type sont respectivement de 15.8 et 9.8 cm^{-1} pour $\text{CH}_2 \text{ C}(\text{CH}_3)_2$ et C_4D_8 .

Les spectres théoriques des conformères gauche et cis du butène-1, sont présentés avec ceux observés [84] et de MM3 [5] dans les tableaux 29 et 30 respectivement. Les PED sont aussi données. Les résultats indiquent un meilleur accord entre les prédictions théoriques et les données expérimentales pour la forme gauche (déviations standard de 14.7 cm^{-1}) que pour l'isomère cis (écart type de 22 cm^{-1} , imprécision supérieure provenant de la vibration de rotation CH_2).

Les fréquences expérimentales et prédites (SPASIBA, MM3) pour le trans et cis-butène-2 sont respectivement rapportées dans les tableaux 31 et 32, aussi que la PED de chaque mode. Pour la forme trans, deux ensembles de fréquences légèrement différents sont disponibles [84,85]. Les attributions des modes normaux sont, cependant, identiques et sont en accord avec le présent calcul. Les grandes erreurs des fréquences théoriques apparaissent dans la région des élongations C-H. Mais, dans la région vibrationnelle au dessous de 1700 cm^{-1} , l'accord entre les données expérimentales et théoriques est considérablement meilleur. L'écart type est de 15.5 cm^{-1} si les élongations C-H sont exclues, sinon il est de 19.6 cm^{-1} . Dans le cas du conformère ci-butène-2, l'accord entre les fréquences et les attributions théoriques et expérimentales est encore atteint. L'écart type est de 15 cm^{-1} .

Dans le présent travail, les fréquences du butadiène-1,3 sont déterminées pour les conformères trans et cis. Les résultats sont regroupés dans les tableaux 33 et 34 avec les données expérimentales et celles de MM3. On peut remarquer que les fréquences prédites par SPASIBA des deux conformères sont plus proches, avec un écart type autour de 13.6 cm^{-1} . Les attributions obtenues sont aussi en accord avec l'expérience [66,86] et les résultats de MM3 [6].

Pour l'isoprène, les fréquences calculées sont regroupées dans le tableau 35 avec celles observées [53] et MM3 [6], ainsi que la PED. L'écart type est de 17.5 cm^{-1} qui montre une amélioration par rapport à MM3 (49 cm^{-1}).

Un grand nombre d'études spectroscopiques et de tentatives d'attribution sont disponibles dans la littérature pour le hexatriène-1,3,5 (formes trans et cis) [87-90]. Dans ce travail, les fréquences expérimentales sont issues de la référence [87] pour les deux conformères. Dans les tableaux 36 et 37, nous avons rapporté les résultats obtenus. L'analyse de ces derniers montre que les paramètres du champ de forces sont encore transférables quand la longueur de la chaîne augmente. Les écarts type sont de 14 et 15.7 cm^{-1} et les attributions sont en accord avec l'expérience [86-90].

Le tableau 38 présente les fréquences calculées et observées [87] ainsi qu'une description des groupements atomiques impliqués dans chaque mode de vibration pour l'octatétraène totalement trans. La fiabilité des paramètres (c'est-à-dire constantes de force) est clairement montrée par la reproduction des spectres expérimentaux avec un écart type de 15.5 cm^{-1} et les attributions des modes normaux.

Tableau 27 : Comparaison des fréquences calculées et observées de l'isobutène

Sym	Exp ^{a,b}	MM3 ^c	SPASIBA	Attributions et P.E.D.% ^d
B1	3086	3109	3089	CH ₂ a-st (100%)
A1	2989	3013	2998	CH ₂ s-st (97%)
B1	2996	2972	2991	CH ₃ a-st (98%)
A2	2983	2971	2990	CH ₃ a-st (100%)
B2	2950	2971	2989	CH ₃ a-st (100%)
A1	2942	2973	2988	CH ₃ a-st (100%)
A1	2911	2980	2934	CH ₃ s-st (100%)
B1	2893	2981	2933	CH ₃ s-st (100%)
A1	1655	1628	1664	C=C st (80%),CH ₂ sc (13 %)
A1	1461	1538	1466	CH ₃ dd' (52%),CH ₂ sc (42%)
A2	1450	1467	1462	CH ₃ dd' (92%)
B1	1450	1454	1457	CH ₃ dd' (93%)
B2	1442	1446	1450	CH ₃ dd' (93%)
A1	1416	1428	1423	CH ₃ dd' (50%),CH ₂ sc (35%)
B1	1383	1441	1386	CH ₃ dd (92%)
A1	1377	1338	1385	CH ₃ dd (92%)
B1	1278	1273	1289	C-C a-st (52%),CH ₂ ro (19%),CH ₃ a-df (16%)
B2	1079	973	1082	CH ₃ ro (51%),CH ₂ tw (32%)
A1	1058	947	1022	CH ₂ ro (45%),C-C st (26%),CH ₃ ro (18%)
B1	1053	1025	1018	CH ₃ ro (70%),C-C st (17%)
A2	988	929	985	CH ₃ ro (73%),CH ₂ tw (15%)
B1	970	936	962	C-C st (46%),CH ₃ ro (40%)
B2	887	935	890	CH ₂ wa (99%)
A1	802	852	811	C-C s-st (83%),C=C st (13%)
A2	700	717	726	CH ₂ tw (99%)
B1	430	421	424	C=C-C ip-df (90%),C-C st (10%)
B2	431	414	416	C=C-C op-df (95%)
A1	378	380	382	C=C-C ip-df (95%)
B2	196	172	203	CH ₃ to (99%)
A2	193	162	193	CH ₃ to (99%)
Rms		46	18.4(13)	

^aRef. 48 and 51. ^bRef. 2. ^dip-df. déformation dans le plan, op-df. déformation hors plan.

Tableau 28 : Comparaison des fréquences calculées et observées de l'isobutène et ses dérivés deutériés

$C_2H_2=C(CH_3)_2$		$C_2H_2=C(CD_3)_2$		$C_2D_2=C(CD_3)_2$	
Exp	Cal	Exp	Cal	Exp	Cal
3086	3089	3085	3089	2302	2305
2989	2998	2996	2998	2242	2217
2996	2991	2236	2217	2224	2213
2983	2990	2208	2213	2218	2213
2950	2989	2204	2213	2204	2212
2942	2988	2166	2212	2178	2191
2911	2934	2111	2107	2115	2107
2893	2933	2072	2106	2088	2106
1655	1664	1650	1637	1621	1621
1461	1466	1410	1419	1266	1274
1450	1462	1294	1288	1119	1114
1450	1457	1092	1077	----	1063
1442	1450	1074	1071	1062	1062
1416	1423	1056	1057	----	1057
1383	1386	1055	1055	1053	1054
1377	1385	1054	1051	1047	1051
1278	1289	1052	1050	1044	1045
1079	1082	923	954	920	901
1058	1022	884	916	851	842
1053	1018	----	815	797	798
988	985	----	813	----	760
970	962	----	769	----	758
887	890	745	760	728	731
802	811	731	739	706	717
700	726	664	671	----	520
430	424	400	402	377	367
431	416	369	369	361	362
378	382	319	329	323	327
196	203	143	147	----	147
193	193	138	133	----	136
Rms	18.4		15.8		9.8

^aRef. 51.

Tableau 29 : Comparaison des fréquences calculées et observées de gauche-butène-1 (C1)

Exp ^a	MM3 ^b	SPASIBA	Attributions et P.E.D. %
3090	3107	3090	=CH ₂ a-st (99%)
3018	3040	3007	CH st (60%),=CH ₂ s-st (40%)
2993	3009	2992	=CH ₂ s-st (60%),CH st (40%)
2980	2965	2970	CH ₃ a-st (100%)
2980	2964	2969	CH ₃ a-st (100%)
2936	2949	2913	CH ₂ a-st (96%)
2904	2900	2912	CH ₃ s-st (87%),CH ₂ s-st (13%)
2886	2871	2883	CH ₂ s-st (85%),CH ₃ s-st (15%)
1641	1678	1639	C=C st (80%)
1468	1493	1458	CH ₃ dd' (72%),CH ₂ sc (16%)
1459	1461	1455	CH ₃ dd' (92%)
1439	1457	1437	CH ₂ sc (64%),CH ₃ dd' (21%)
1414	1443	1430	=CH ₂ sc (76%)
1378	1406	1384	CH ₃ dd (94%)
1316	1353	1329	CH df (31%),CH ₂ sc (30%),=CH ₂ wa (11%)
1294	1243	1291	CH ₂ wa (42%),CH df (14%),C-CH ₃ st (10%)
1262	1190	1250	CH ₂ tw (60%),CH df (10%),C=C st (11%)
1175	1129	1166	=CH ₂ ro (40%),C-C st (30%)
1076	1080	1057	CH ₃ ro (51%),CH ₂ tw (10%)
1028	1021	1041	CH ₃ ro (53%),=CH ₂ ro (25%)
998	1007	1021	C-CH ₃ st (73%),C-C st (10%)
910	988	930	=CH ₂ wa (95%)
887	968	889	=CH ₂ wa (92%)
855	888	871	C-C st (36%),=CH ₂ ro (28%),CH ₃ ro (10%)
796	812	824	=CH ₂ tw (38%),CH ₂ ro (22%),C-C to (12%)
631	608	594	=CH ₂ tw (80%)
----	413	413	CCC df (34%),CH ₃ to (16%),CH ₂ tw (12%)
----	322	342	=CH ₂ tw (42%),CCC df (32%)
----	243	229	CH ₃ to (98%)
----	100	110	C-C to (95%)
Rms	35	14.7	

^aRef. 50. ^bRef. 2.

Tableau 30 : Comparaison des fréquences calculées et observées de cis-butène-1 (Cs)

Exp ^a	MM3 ^b	SPASIBA	Attributions et P.E.D.%
3090	3113	3091	=CH ₂ a-st (99%)
3018	3032	3004	CH st (60%),=CH ₂ s-st (40%)
2993	3012	2989	=CH ₂ s-st (60%),CH st (40%)
2980	2966	2971	CH ₃ a-st (100%)
2980	2963	2968	CH ₃ a-st (100%)
2936	2941	2912	CH ₂ a-st (96%)
2904	2894	2909	CH ₃ s-st (87%),CH ₂ s-st (13%)
2889	2870	2881	CH ₂ s-st (85%),CH ₃ s-st (15%)
1641	1677	1653	C=C st (80%)
1468	1513	1471	CH ₃ dd' (72%),CH ₂ sc (16%)
1459	1475	1464	CH ₃ dd' (92%)
1444	1472	1445	CH ₂ sc (64%),CH ₃ dd' (21%)
1421	1449	1424	=CH ₂ sc (76%)
1378	1419	1387	CH ₃ dd (94%)
1323	1383	1317	CH df (31%),CH ₂ sc (30%),=CH ₂ wa (11%)
1294	1252	1311	CH ₂ wa (42%),CH df (14%),C-CH ₃ st (10%)
1258	1235	1282	CH ₂ tw (60%),CH df (10%),C=C st (11%)
1180	1101	1162	=CH ₂ ro (40%),C-C st (30%)
1128	1085	1054	CH ₃ ro (51%),CH ₂ tw (10%)
1018	1021	1048	CH ₃ ro (53%),=CH ₂ ro (25%)
976	1014	1021	C-CH ₃ st (73%),C-C st (10%)
910	987	921	=CH ₂ wa (95%)
887	974	877	=CH ₂ wa (92%)
855	855	841	C-C st (36%),=CH ₂ ro (28%),CH ₃ ro (10%)
835	820	800	=CH ₂ tw (38%),CH ₂ ro (22%),C-C to (12%)
554	569	552	=CH ₂ tw (80%)
----	483	526	CCC df (34%),CH ₃ to (16%),CH ₂ tw (12%)
----	290	320	=CH ₂ tw (42%),CCC df (32%)
----	279	297	CH ₃ to (98%)
----	117	126	C-C to (95%)
Rms	38	22	

^aRef. 50. ^bRef. 2.

Tableau 31 : Comparaison des fréquences calculées et observées de trans-butène-2 (C1)

Sym	Exp ^a	MM3 ^b	SPASIBA	Attributions et P.E.D.%
B _u	3036	3039	3032	CH st (89%),CH ₃ a-st (10%)
A _g	3011	3046	3022	CH ₃ a-st (100%)
B _u	2976	2972	2990	CH ₃ a-st (100%)
A _g	2954	2972	2990	CH st (51%),CH ₃ a-st (48%)
A _u	2950	2970	2988	CH ₃ a-st (90%),CH st (10%)
B _g	2948	2970	2984	CH ₃ a-st (54%),CH st (46%)
A _g	2930	2880	2935	CH ₃ s-st (100%)
B _u	2892	2879	2933	CH ₃ s-st (100%)
A _g	1680	1734	1671	C=C st (80%),C-C st (10%)
B _g	1457	1444	1451	CH ₃ dd' (93%)
A _g	1457	1443	1447	CH ₃ dd' (92%)
B _u	1455	1475	1446	CH ₃ dd' (92%)
A _u	1444	1444	1445	CH ₃ dd' (92%)
A _g	1385	1380	1400	CH ₃ sd (91%)
B _u	1379	1440	1390	CH ₃ sd (92%)
A _g	1309	1230	1316	CH wa (83%)
B _u	1306	1345	1313	CH wa (56%),C=C st (16%),CH ₃ sd (14%)
A _g	1138	1072	1096	C-C st (46%),CH ₃ ro (19%),CH wa (10%)
B _u	1069	1133	1060	C-C st (89%)
B _g	1043	1041	1057	CH ₃ ro (53%),CH wa (39%)
A _u	1024	1012	1021	CH ₃ ro (87%)
A _u	975	957	1019	CH ₃ ro (73%),C-C st (17%),
B _u	966	963	951	C-C st (41%),CH ₃ ro (28%),C-C st (16%)
A _g	864	887	856	CH wa st (92%)
B _g	750	810	752	CH wa (86%)
A _g	501	460	499	CCC df (41%),C-C st (29%),CH df (19%)
B _u	290	292	294	CCC df (66%),CH df (30%)
A _u	240	239	241	S. df
B _g	210	205	205	CH ₃ to (90%),CH wa (10%)
A _u	----	156	133	CH ₃ to (70%),CH wa (30%)
Rms		34	19.6(15.5)	

^aRef. 50. ^bRef. 2.

Tableau 32: Comparaison des fréquences calculées et observées de cis-butène-2 (C_{2v})

Sym	Exp ^a	MM3 ^b	SPASIBA	Attributions et P.E.D. % ^d
B2	3052	3017	3035	CH st (54%),CH ₃ a-st (45%)
A1	3035	3031	3030	CH st (55%),CH ₃ a-st (45%)
B2	2992	2990	2991	CH ₃ a-st (90%),CH st (10%)
A2	2988	2969	2990	CH ₃ a-st (100%)
B1	2948	2969	2983	CH ₃ a-st (66%),CH st (33%)
A1	2930	2999	2980	CH ₃ a-st (60%),CH st (40%)
A1	2902	2889	2937	CH ₃ s-st (100%)
B2	2894	2886	2933	CH ₃ s-st (100%)
A1	1668	1714	1668	C=C st (82%),C-C st (10%)
A2	1464	1446	1467	CH ₃ dd' (93%)
B2	1458	1552	1451	CH ₃ dd' (92%)
B1	1454	1450	1445	CH ₃ dd' (92%)
A1	1444	1458	1442	CH ₃ dd' (92%)
B2	1422	1441	1424	CH wa (47%),CH ₃ sd (38%)
B2	1408	1368	1403	CH ₃ sd (89%)
A1	1384	1403	1379	CH ₃ sd (72%),C-C st (14%),CH wa (12%)
A1	1268	1270	1276	CH wa (80%),C=C st (10%)
B2	1134	1089	1074	CH ₃ ro (41%),C-C st (36%)
A2	1050	1101	1050	CH ₃ ro (57%),C-C st (29%)
B1	1037	968	1040	CH ₃ ro (60%),CH wa (37%)
A1	1010	1032	1017	CH ₃ ro (63%),CH wa (20%)
B2	971	962	988	C-C st (61%),CH ₃ ro (26%)
A2	950	952	954	CH wa st (98%)
A1	864	862	869	C-C st (62%),C=C st (19%)
B1	685	726	660	CH wa (97%)
B2	566	535	540	CCC df (37%),CCH df (20%),CH wa (25%)
A2	396	422	390	S. df
A1	304 ^c	295	312	S. df
B1	----	133	183	CH ₃ to (100%)
A2	----	102	129	CH ₃ to (20%),CH wa (23%)
Rms		31	14.9	

^aRef. 50. ^bRef. 2. ^cRef. 52. ^dS. df. déformation du squelette.

Tableau 33 : Comparaison des fréquences calculées et observées de trans-butadiène (C_{2h})

Sym	Exp ^a	Exp ^b	MM3 ^c	SPASIBA	Attributions et P.E.D.% ^d
B _u	3102	3103	3108	3091	CH ₂ a-st (97%)
A _g	3101	3105	3108	3090	CH ₂ a-st (99%)
B _u	3056	3062	3037	3042	CH st (92%)
A _g	3014	3025	3043	3024	CH st (91%)
A _g	3014	3014	3010	2997	CH ₂ s-st (92%)
B _u	3010	2986	3009	2996	CH ₂ s-st (95%)
A _g	1643	1644	1701	1651	C=C st (75%),C-C st (14%)
B _u	1599	1597	1569	1599	C=C st (80%),CH ₂ sc (13%)
A _g	1442	1441	1474	1430	CH ₂ sc (84%)
B _u	1385	1381	1396	1391	CH ₂ sc (76%),C=C st (12%)
B _u	1296	1297	1253	1302	CH ro (62%),CH ₂ sc (21%),C=C st (16%)
A _g	1291	1279	1213	1245	CH ro (59%),C=C st (23%),CH ₂ sc (16%)
A _g	1205	1206	1185	1195	C-C st (56%),CH ro (26%)
A _u	1013	1022	1101	1015	CH ₂ ro (90%)
B _u	991	988	1033	1000	CH ₂ tw (77%),CH wa (22%)
B _g	967	974	1090	971	CH wa (84%),CH ₂ ro (14%)
B _g	911	908	956	914	CH ₂ wa (100%)
A _u	908	905	955	911	CH ₂ wa (98%)
A _g	890	887	883	885	C-C st (52%),CH ₂ ro (39%)
B _g	753	754	661	760	CH ₂ tw (78%),CH wa (20%)
A _u	524	535	508	539	CH wa (50%),CH ₂ tw (49%)
A _g	513	513	507	488	CCC bend (73%),C=C st (13%)
B _u	301	301	364	311	CCC bend (90%)
A _u	163	163	164	168	C-C to (80%)
Rms			47	13.9	

^aRef. 37. ^bRef. 33. ^cRef. 2. ^dBend. déformation angulaire.

Tableau 34 : Comparaison des fréquences calculées et observées de cis-butadiène (C_{2v})

Sym	Exp ^a	Exp ^b	MM3 ^c	SPASIBA	Attributions et P.E.D.%
A ₁	3103	3088	3120	3093	CH ₂ a-st (97%)
B ₁	3103	3094	3116	3089	CH ₂ a-st (99%)
A ₁	3014	3054	3030	3007	CH st (99%)
B ₁	3014	3007	3035	3006	CH st (99%)
A ₁	2986	2992	3017	2989	CH ₂ s-st (99%)
B ₁	2986	2984	3012	2988	CH ₂ s-st (99%)
A ₁	1633	1612	1670	1650	C=C st (75%),C-C st (14%)
B ₁	1612	1632	1618	1617	C=C st (82%)
A ₁	1425	1425	1495	1445	CH ₂ sc (61%),CH ₂ ro (19%),C=C st (10%)
B ₁	1403	1402	1450	1395	CH ₂ sc (64%),CH ₂ ro (20%)
A ₁	----	1299	1287	1320	CH ro (55%),C=C st (20%)
B ₁	----	1277	1203	1275	CH ro (54%),C=C st (20%),CH ₂ sc (11%)
B ₁	1087	1075	1099	1101	CH ₂ ro (33%),C-C st (20%),CH ro (16%)
A ₁	----	1085	1051	1070	CH ₂ ro (77%)
B ₂	996	995	1045	987	CH wa (56%),CH ₂ tw (32%)
A ₂	983	1032	1094	977	CH wa (77%)
A ₂	915	915	962	921	CH ₂ wa (60%),CH ₂ tw (37%)
B ₂	914	913	956	910	CH ₂ wa (45%),CH ₂ tw (45%)
A ₁	----	899	846	879	C-C st (72%),C=C st (12%)
A ₂	727	742	663	744	CH ₂ tw (76%)
B ₁	596	595	598	581	CCC bend (62%)
B ₂	470	475	473	501	CH ₂ tw (84%)
A ₁	----	----	354	351	CCC bend (60%)
A ₂	136	136	86	149	C-C to (90%)
Rms			40	13.6	

^aRef. 37. ^bRef. 53. ^cRef. 2.

Tableau 35 : Comparaison des fréquences calculées et observées de trans-isoprène (C_s)

Sym	Exp ^a	MM3 ^b	SPASIBA	Attributions et P.E.D. %
A'	3097	3114	3091	=CH ₂ a-st (98%)
A'	3092	3109	3089	=CH ₂ a-st (100%)
A	3020	3035	3006	C-H st (93%)
A'	2988	3015	2998	=CH ₂ s-st (98%)
A'	2978	3013	2997	=CH ₂ a-st (97%)
A''	2956	2970	2990	CH ₃ a-st (99%)
A'	2928	2971	2989	CH ₃ a-st (99%)
A'	2910	2880	2932	CH ₃ s-st (100%)
A'	1638	1668	1670	C=C s-st (74%),C-C st (11%)
A'	1603	1590	1595	C=C a-st (80%),=CH ₂ sc (11%)
A'	1466	1506	1474	CH ₃ dd' (63%),=CH ₂ sc (25%)
A''	1442	1456	1455	CH ₃ dd' (92%)
A'	1425	1480	1423	=CH ₂ sc (43%),CH ₃ dd' (29%),C-H df (20%)
A'	1414	1434	1396	=CH ₂ sc (75%),C=Cst (12%)
A'	1388	1332	1382	CH ₃ sd (61%),=CH ₂ sc (13%),C-Cst (10%)
A'	1303	1314	1313	CH ₃ sd (44%),=CH ₂ sc (24%)
A'	1291	1238	1308	C-C st (38%),C-CH ₃ st (21%),=CH ₂ sd (19%)
A'	1069	940	1074	=CH ₂ ro (80%)
A''	1034	985	1050	CH ₃ ro (45%),=CH ₂ ro (34%)
A'	1012	970	1012	CH ₃ ro (78%),=CH ₂ ro (10%)
A''	990	1084	964	C-H wa (91%)
A'	953	1063	958	=CH ₂ ro (42%),C-CH ₃ st (31%),C=C st (21%)
A''	903	957	902	=CH ₂ wa (99%)
A''	891	917	891	=CH ₂ tw (99%)
A'	780	780	781	C-CH ₃ st (42%),C-C st (40%),C=C st (10%)
A''	755	686	736	=CH ₂ tw (100%)
A''	622	615	630	=CH ₂ tw (91%)
A'	523	517	512	C=C-C df (34%),CCC df (20%),C=C st (12%)
A''	412	366	426	C=C-CH ₃ df (42%),C=C-C df (36%)
A'	401	439	404	S. df
A'	288	301	294	C=C-C df (46%),C=C-CH ₃ df (35%)
A''	199	149	204	CH ₃ to (82%)
A''	153	95	161	C-C to (88%)
Rms		49	17.5(13)	

^aRef. 20. ^bRef. 8.

Tableau 36 : Comparaison des fréquences calculées et observées de trans-hexatriène.

Exp ^a	CNDO ^b	SPASIBA	Attributions et P.E.D.% ^c
3099	3010	3099	CH ₂ a-st (98%)
3085	3010	3090	CH ₂ a-st (100%)
3054	2969	3047	vinyl CH st (52%),trans CH st (43%)
3054	2963	3040	trans CH st (56%),vinyl CH st (41%)
3045	2966	3024	vinyl CH st (84%),trans CH st (10%)
3019	2973	3012	trans CH st (89%),vinyl CH st (10%)
2989	2944	2997	CH ₂ s-st (95%)
2953	2944	2997	CH ₂ s-st (95%)
1629	1621	1668	C=C st (75%),C-C st (17%)
1627	1652	1628	C=C st (78%),CH ₂ sc (12%),C-C st (10%)
1579	1571	1598	C=C st (85%),CH sc (14%)
1432	1445	1421	CH ₂ sc (80%),C=C st (10%)
1400	1413	1406	CH ₂ sc (80%),C=C st (10%)
1295	1305	1295	vinyl CH ro (45%),trans CH ro (23%),C=C st (17%),CH ₂ sc (14%)
1288	1336	1285	trans CH ro (44%),vinyl CH ro (36%)
1255	1264	1262	trans CH ro (34%),vinyl CH ro (27%),C=C st (22%),CH ₂ sc (14%)
1220	1299	1220	trans CH ro (30%),C=C st (21%),C-C st (21%),vinyl CH ro (12%)
1192	1179	1179	C-C st (54%),CH ₂ ro (16%),trans CH ro (12%),vinyl CH ro (10%)
1186	1148	1172	C-C st (72%),CH ₂ ro (12%)
1013	1040	991	CH ₂ tw (76%),vinyl CH wa (10%)
988	1026	980	CH ₂ tw (89%)
963	964	969	CH ₂ ro (56%),C-C st (39%)
941	1008	951	CH ₂ ro (54%),C-C st (32%)
934	933	949	trans CH wa (69%),CH ₂ wa (28%)
928	921	922	CH ₂ wa (86%),trans CH wa (10%)
901	915	902	CH ₂ wa (64%),trans CH wa (25%)
872	899	861	trans CH wa (50%),CH ₂ wa (40%)
683	678	679	CH ₂ tw (78%),vinyl CH wa (12%)

Tableau 36 : (Suite)

Exp ^a	CNDO ^b	SPASIBA	Attributions et P.E.D.% ^c
590	585	582	CH ₂ tw (64%),trans CH wa (23%),vinyl CH wa (10%)
	528	529	CCC term-bend (50%),CCC cent-bend (20%)
444	442	430	CCC cent-bend (50%),C-C st (32%)
355	339	357	CCC term-bend (64%),C=C st (12%)
217	207	223	C=C cent to (46%),C-C to (23%),trans CH wa (18%)
----	246	202	C-C to (97%)
170	156	161	CCC cent-bend (50%),CCC term-bend (20%)
90	91	95	C-C to (80%)
	42	14	

^aRef. 54 and 55. ^bRef. 56. Cent-bend. déformation de l'angle centrale, term-bend. déformation de l'angle terminal .

Tableau 37 : Comparaison des fréquences calculées et observées de cis-hexatriène-1,3,5.

Exp ^a	SPASIBA	Attributions et P.E.D.%
3110	3091	CH ₂ a-st (97%)
3097	3090	CH ₂ a-st (100%)
3050	3044	vinyl CH st (80%),cis CH st (16%)
3050	3040	vinyl CH st (74%),cis CH st (20%)
3030	3018	cis CH st (83%),vinyl CH st (16%)
3030	3018	cis CH st (79%),vinyl CH st (18%)
3015	2997	CH ₂ s-st (96%)
3015	2997	CH ₂ s-st (95%)
1643	1671	C=C st (75%),C-C st (18%)
1623	1625	C=C st (80%),C-C st (10%)
1570	1597	C=C st (86%),CH ₂ sc (10%)
1449	1422	CH ₂ sc (76%),C-C st (12%)
1398	1408	CH ₂ sc (80%),C=C st (10%)
1320	1340	cis CH ro (54%),C-C st (20%),vinyl CH ro (11%)
1315	1291	vinyl CH ro (44%),CH ₂ sc (20%),cis CH ro (12%)
1280	1267	vinyl CH ro (41%),C=C st (22%),CH ₂ sc (20%),C-C st (13%)
1236	1237	cis CH ro (47%),C-C st (24%),vinyl CH ro (21%)
1185	1180	C-C st (56%),CH ₂ ro (16%),cis CH ro (10%),vinyl CH ro (10%)
1084	1104	C-C st (35%),CH ₂ ro (32%),cis CH ro (14%)
1025	1010	cis CH wa (65%),CH ₂ tw (25%)
978	980	CH ₂ tw (88%)
954	965	CH ₂ tw (72%),cis CH wa (21%)
950	960	CH ₂ ro (56%),C-C st (34%)
908	920	CH ₂ wa (99%)
902	906	CH ₂ wa (96%)
885	905	C-C st (54%) CH ₂ ro (30%)
709	760	cis CH wa (50%),CH ₂ wa (40%)
707	704	CH ₂ wa (60%),cis CH wa (16%),vinyl CH wa (12%)
680	648	CCC cent-bend (35%),C-C st (23%),CCC term-bend (11%)

Tableau 37 : (suite)

Exp ^a	SPASIBA	Attributions et P.E.D.%
586	582	CH ₂ wa (50%),cis CH wa (31%)
393	383	CCC term-bend (43%),C-C st (19%),CCC cent-bend (10%)
358	378	CCC term-bend (50%),vinyl CH ro(20%),CCC term-bend (17%)
335	352	C=C cent-bend (46%),CH ₂ wa (20%),cis CH wa (19%)
167	158	CCC cent-bend (53%),CCC term-bend (12%)
----	142	C-C to (90%)
----	102	C-C to (86%)
	15.7	

^aRef. 54

Tableau 38 : Comparaison des fréquences calculées et observées du octatétraène totalement trans.

Exp ^a	SPASIBA	Attributions et P.E.D.% ^b
3090	3090	CH ₂ a-st (100%)
3070	3090	CH ₂ a-st (100%)
-----	3045	vinyl CH st (27%),trans CH st (32%),cent CH st (39%)
-----	3040	trans CH st (40%),vinyl CH st (60%)
-----	3032	vinyl CH st (52%),cent CH st (44%)
3009	3022	trans CH st (38%),vinyl CH st (30%),cent CH st (28%)
3005	3014	trans CH st (67%),cent CH st (18%),vinyl CH st (13%)
3005	3009	cent CH st (68%),trans CH st (30%)
2988	2997	CH ₂ s-st (94%)
2955	2997	CH ₂ s-st (94%)
1688	1676	C=C st (74%),C-C st (20%)
1631	1656	C=C st (77%),C-C st (15%)
1612	1621	C=C st (80%),CH ₂ sc (10%)
1608	1598	C=C st (88%),CH ₂ sc (10%)
1432	1419	CH ₂ sc (80%)
1405	1412	CH ₂ sc (80%)
1304	1303	trans CH ro (54%),vinyl CH ro (26%),cent CH ro (12%)
-----	1297	vinyl CH ro (40%),cent CH ro (22%)cent CH ₂ sc (14%)
1285	1280	vinyl CH ro (29%),C=C st (23%),cent CH ro (22%),CH ₂ sc (16%)
1279	1272	cent CH ro (59%),trans CH ro (18%),vinyl CH ro (12%)
1243	1233	trans CH ro (56%),C=C st (20%),vinyl CH ro (16%)
1229	1211	cent CH ro (25%),C=C st (20%),C-C st (20%),trans CH ro (13%)
1187	1182	C-C st (68%),CH ₂ ro (11%)
1179	1160	C-C st (60%),CH ₂ ro (18%)
1138	1148	C-C st (80%)
1096	1090	cent CH wa (57%),trans CH wa (32%)
1080	1073	cent CH wa (50%),trans CH wa (41%)
-----	1021	vinyl CH wa (54%),cent CH wa (34%)
1007	1010	vinyl CH wa (66%),CH ₂ wa (25%)

Tableau 38 : (Suite)

Exp ^a	SPASIBA	Attributions et P.E.D.% ^b
958	973	CH ₂ wa (44%),cent CH wa (30%),trans CH wa (22%)
954	967	CH ₂ ro (58%),C-C st (30%)
905	950	CH ₂ ro (48%),C-C st (40%)
897	916	CH ₂ wa (92%)
883	909	CH ₂ wa (94%)
839	841	cent CH wa (40%),CH ₂ wa (24%),trans CH wa (22%)
649	654	CH ₂ tw (73%),vinyl CH wa (10%)
627	612	CH ₂ tw (65%),trans CH wa (13%),vinyl CH wa (10%)
565	547	CCC mid-bend (32%),st C-C (17%),CCC cent-bend (10%),st C=C (10%)
528	521	CCC term-bend (40%),CCC cent-bend (32%)
-----	396	CCC term-bend (63%),CCC cent-bend (20%)
340	325	C=C cent to (67%)
-----	320	CCC mid-bend (63%),CCC cent-bend (10%)
242	231	CCC mid-bend (39%),CCC term-bend (33%),CCC cent-bend (15%)
223	225	C-C cent to (54%),C-C term to (36%)
164	162	C=C cent to (60%),C-C mid to (22%)
-----	148	C-C mid to (83%)
108	94	CCC cent-bend (55%),CCC mid-bend (32%)
-----	61	C-C cent to (42%),C-C mid to (30%),C=C cent to (23%)
15.5		

^aRef. 54. ^bMid. milieu.

III-2-4. Conclusion

Les résultats de la présente étude sur une série d'alcènes linéaires montrent la capacité du champ de forces SPASIBA pour la reproduction à la fois des structures, des énergies conformationnelles et des fréquences de vibration avec une grande précision par rapport aux champs de forces couramment utilisés en mécanique moléculaire. Au minimum d'énergie les déviations moyennes entre les paramètres structuraux sont de 0.006 et 1.1° pour les longueurs de liaison et les angles, respectivement. A partir de 27 constantes de force (qui sont suffisantes pour décrire les structures, les surfaces d'énergie potentielle et les fréquences vibrationnelles), l'écart type moyen entre les fréquences théoriques et observées est autour de 15 cm⁻¹ pour les 13 molécules et quelques dérivés deutériés. De plus, les attributions suggérées par le champ de forces SPASIBA sont en accord avec l'expérience. Cela permet de conclure en deux points principaux : d'une part, le potentiel SPASIBA est transférable d'une molécule à une autre et d'autre part, il fournit l'expression du lien existant entre la conformation et la spectroscopie. La fiabilité de ce champ de forces pour les alcènes linéaires permet l'étude des grandes molécules telles que les phospholipides, bactériorhodopsine et autres.

III-3. Groupements phosphates

III-3-1. Structures et énergies relatives

III-3-1-1. Anion monométhylphosphate (MMP²⁻)

Cette molécule est la plus simple des monoesters de phosphate. Malheureusement aucune donnée structurale n'est disponible dans la littérature pour ce composé. La seule

information relative au MMP^{2-} vient de l'étude spectroscopique (IR et Raman) réalisée par Shimanouchi et al. [91]. Ils ont interprété leurs spectres au moyen d'un calcul de modes normaux. Les paramètres géométriques initiaux sont les valeurs de référence suggérées par Shimanouchi [91] qui considère ce groupement comme un tétraèdre parfait. Dans le tableau 39, nous avons comparé la structure calculée avec celle dérivée du calcul *ab initio* (avec la procédure HF/6-31 G*) [28].

Tableau 39 : Structures calculées de $\text{CH}_3\text{OPO}_3^{2-}$ (MMP^{2-})
par SPASIBA et méthode *Ab initio* (6-31G*)

Paramètres	SPASIBA	<i>Ab initio</i> (6-31G*)
P-O*	1.527	1.511, 1.504
P-O	1.605	1.746
C-O	1.435	1.367
H-C	1.110	1.092, 1.103
O*-P-O*	109.9, 109.4	116.2, 114.7
O*-P-O	108.7, 110.1	102.7, 101.2
P-O-C	120.3	115.5
H-C-O	109.8	112.4, 109.8
H-C-H	109.3, 108.8	107.4, 107.3
Torsion C-O	trans	trans
Torsion P-O	trans	trans

III-3-1-2. Anion diméthylphosphate (DMP^-)

Le DMP^- est un modèle pour la liaison phosphoester des phospholipides, des acides nucléiques et d'autres biomolécules. Pour cette raison, il y a eu de nombreuses études expérimentales et théoriques sur cette molécule. Les conformations du DMP^- sont décrites en terme d'angle de torsion α_2 et α_3 selon la notation de Sundaralingam pour les lipides [92] (Figure 2). Cette molécule présente trois conformères de plus basse énergie relativement aux angles α_2 et α_3 (gg, gt, tt). Il a été établi dans la littérature que le conformère gg est le plus stable [93-100]. Les seules exceptions qui favorisent les conformères tt ou tg ont été

rapportées dans les années 1970 [101-103]. Dans ces travaux, les auteurs ont utilisé de simples méthodes de mécanique quantique et des fonctions potentielles empiriques (cela étant dû aux limitations des ressources informatiques). Le même résultat a été donné par Garrigou-Lagange et al. [104] sur la base de la diffusion Rayleigh polarisée. Pour plus de détails voir les références [98-99].

Les énergies relatives prédites par SPASIBA sont répertoriées dans le tableau 40 avec les résultats récents de calculs *ab initio* et des champs de forces de mécanique moléculaire AMBER et CHARMM.

Tableau 40 : Comparaison des énergies relatives calculées de DMP⁻ (kcal/mol) :

Conformation	SPASIBA	AMBER ^a	CHARMM ^b	Ab initio (6-31G*) ^c
gg	0	0	0	0
gt (tg)	1.34	0.80	0.96	1.15
tt	2.73	1.70	1.99	2.78

^aRef. 2. ^bRef. 1. ^cRef. 99.

On peut remarquer clairement que tous les calculs favorisent le conformère gg. Cependant, les différences d'énergie entre les conformères obtenus avec SPASIBA ou le calcul *ab initio* sont un peu plus grandes que celles trouvées avec les champs de forces AMBER et CHARMM. Il est clair que les valeurs prédites par SPASIBA sont très proches de celles des valeurs *ab initio*. Ce conformère (gg) a été trouvé dans l'état solide avec un ion ammonium comme contre-ion [100]. Avec le champ de forces SPASIBA, le conformère de DMP⁻ plus stable est la forme gg avec des barrières d'énergie de 1.34 et 2.73 kcalmol⁻¹ relativement aux conformères tg et tt, respectivement. Cette préférence pour la conformation gg du DMP⁻ est une caractéristique importante car il a été établi que dans les bicouches phospholipidiques (biomembranes), une conformation gg autour du groupement phosphaté est nécessaire pour permettre aux têtes polaires (choline et éthanolamine) d'être parallèles au

plan de la membrane [105] (afin de rendre maximale les interactions électrostatiques favorables entre lipides voisins dans la monocouche). Les résultats structuraux du conformère le plus stable (gg) sont rapportés avec ceux observés dans l'état solide [100] dans le tableau 41. En général, il y a un bon accord entre les structures théoriques et expérimentales.

III-3-1-3. Anion diéthylphosphate (DEP⁻)

Le DEP⁻ est aussi un modèle pour l'élucidation de la conformation du squelette phosphate dans les systèmes biologiques (phospholipides, acides nucléiques). Beaucoup d'attention a été portée sur ce composé par les méthodes expérimentales et théoriques [96,99,106-111]. Ces travaux consistent en des études structurales, spectroscopiques et des analyses en coordonnées normales. Cependant, à notre connaissance, il n'y a pas d'étude portant sur les énergies conformationnelles de cette molécule. Dans les champs de forces de mécanique moléculaire couramment utilisés (AMBER et CHARMM), cette molécule (dans la conformation tggt) a été employée comme modèle pour l'ajustement des constantes de forces des liaisons et des angles pour le groupement phosphaté par l'analyse des modes normaux. Dans la précédente discussion, nous avons établi que le conformère le plus stable de DMP⁻ est la forme gg. Pour le DEP⁻, notre attention a été portée sur les deux angles de torsion CCOP (α_1 et α_4 selon la notation de Sundaralingam [92]). Le champ de forces SPASIBA prédit que la conformation favorable est trans autour de la liaison C-O. Ce résultat est cohérent avec la structure cristalline [107], les structures cristallines des phospholipides [111], et les études de RMN sur différents glycérophospholipides [112-113].

Dans le tableau 42, les structures sont comparées avec les données expérimentales dans l'état solide avec les contre-ions Ba²⁺, Mg²⁺ et Ag²⁺. On peut remarquer que les valeurs prédites sont du même ordre que celles observées.

Tableau 41 : Structures calculées et observées de $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PO}_2^-$ (DMP^-)

Paramètres	SPASIBA	Exptl ^a
P-O*	1.486	1.490, 1.498
P-O	1.611	1.582, 1.536
C-O	1.459	1.481, 1.425
O*-P-O*	120.6	117.2
O*-P-O	111.0	111.4, 112.5
O*-P-O	104.2	104.5, 105.7
O-P-O	104.5	104.8
C-O-P	121.5	123.0, 189.3
C-O-P-O (α_2)	71(g)	62(g)
O-P-O-C (α_3)	71(g)	57(g)

^aRef. 100.

Tableau 42 : Structures calculées et observées de $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{PO}_2^-$ (DEP^-)

Paramètres	SPASIBA	Exptl-Ba ²⁺ Ref.107	Exptl-Mg ²⁺ Ref.108	Exptl-Ag ²⁺ Ref.109
P-O*	1.485	1.520	1.468	1.478
P-O	1.598	1.605	1.562	1.564
C-O	1.440	1.455	1.450	1.205
C-C	1.520	1.510	1.445	1.420
O*-P-O*	121.2	121.6	117.6	117.2
O*-P-O	110.2	111.2	110.4	111.7
O*-P-O	105.3	104.0	105.5	106.4
O-P-O	103.3	103.5	108.2	102.4
C-O-P	117.0	117.0	122.4	135.5
C-C-O	109.6	109.0	109.2	123.5
C-O-P-O (α_2)	69(g)	68(g)	78(g)	68(g)
O-P-O-C (α_3)	69(g)	72(g)	87(g)	125
C-C-O-P (α_4)	184(t)	173(t)		
C-C-O-P (α_1)	183(t)	177(t)		

III-3-1-4. Anion méthyléthyl phosphate (MEP⁻)

La seule étude effectuée sur le MEP⁻ est celle de Taga et al. [96]. Ces derniers ont interprété les spectres IR et Raman de Ba²⁺(MEP⁻)₂ dans l'état solide par l'analyse en coordonnées normales et ont conclu que le conformère gg (autour des liaison P-O) était la forme favorable. Cependant, ils n'ont donné aucune indication concernant la conformation autour de la liaison C-O (α_4). Avec le champ de forces SPASIBA nous avons trouvé trois conformères possibles relativement à l'angle de rotation α_4 ($\alpha_4 = 184^\circ$ (t), 266° (g⁻), 105° (g⁺)). La forme la plus stable correspond au conformère trans avec des barrière d'énergie de 1.67 et 1.91 kcal/mol relativement aux conformères g⁻ et g⁺ respectivement. Cela est en accord avec les résultats des RX [107] et les mesures IR et Raman [96] sur des molécules semblables aux phospholipides. Pour les paramètres géométriques, les valeurs prédites sont comparées avec les valeurs moyennes expérimentales des molécules analogues dans le tableau 43.

III-3-1-5. Anion méthylpropyl phosphate (MPrP⁻)

Cette molécule peut être considérée comme prototype pour l'étude de la liaison CCCO qui est notée α_1 dans la notation de sundaralingam. Malgré son importance, il n'y a pas de données expérimentales. Le MPrP⁻ a été seulement étudié récemment par calcul Ab Initio à l'aide de la procédure HF/6-31G* [99]. Selon cette étude théorique, cette molécule présente plusieurs conformations thermiquement accessibles pour lesquelles tous les minima d'énergie se trouvent dans un domaine de 1 kcal/mol. Les conformères les plus stables sont isoénergétiques ($\Delta E=0.004$ kcal/mol) correspondant aux formes trans et gauche. En utilisant SPASIBA, nous avons trouvé trois conformères: trans (187°), g⁺ (101°) et g⁻ (277°). Le conformère le plus stable est la forme trans avec une barrière d'énergie de 1.10 et 1.91 kcal/mol relativement aux formes g⁺ et g⁻ respectivement. Ce désaccord avec les calculs Ab Initio est dû aux paramètres de torsion C-C qui sont restés inchangés par rapport aux travaux

antérieurs [114]. Les structures calculées et observées du conformère trans de MPrP⁻ sont données dans le tableau 43.

Tableau 43 : Structures calculées et observées de quelques anions méthyle alkylphosphates

Paramètres	MEP ⁻	MPrP ⁻	o-PC	moy-Exptl ^a
P-O*	1.488	1.485	1.482	1.490
P-O	1.605	1.605	1.602	1.576
C-O	1.448	1.448	1.450	1.453
C-C	1.521	1.530	1.531	1.523
N-CH ₂			1.518	
N-CH ₃			1.508	
O*-P-O*	120.0	120.8	120.7	118.7
O*-P-O	111.0	111.5	110.6	111.5
O*-P-O	104.5	104.5	104.4	105.1
O-P-O	104.6	103.7	105.0	104.4
C-O-P	119.7	119.5	120.4	119.7
C-C-O	109.6	110.9	113.3	109.0
N-C-C			115.1	
C-N-C			109.4	
C-C-C		112.7		
C-O-P-O (α ₂)	64(g)	70(g)	79(g)	g
O-P-O-C (α ₃)	69(g)	71(g)	68(g)	g
C-C-O-P (α ₄)	184(t)	187(t)	86g)	t
N-C-C-O (α ₅)			42(g)	g
C-C-C-O (α ₁)		180(t)		t

^aLes valeurs moyennes prise des références 100, 107-109, 112, 115-120.

III-3-1-6. Cation acétylcholine (Ach⁺)

Dans ce travail nous avons sélectionné le cation Ach pour deux raisons. Premièrement, le cation Ach⁺ possède le groupement choline qui se trouve dans les têtes polaires des membranes biologiques. Deuxièmement, un grand nombre d'études théoriques et expérimentales ont été effectuées sur cette molécule [121]. Cependant, les différences d'énergies conformationnelles entre différents conformères ne sont pas connues expérimentalement. Il a été établi que l'angle de rotation autour de la liaison O-C(CH₃) est 180° (trans). Une controverse reste, elle concerne les rotations autour des liaisons CH₂-CH₂ et O-CH₂. A partir de la mécanique moléculaire et de l'analyse des coordonnées normales, Wilson et al. [121] ont conclu, en conjonction avec les spectres de vibration observés, que Ach⁺ existe de façon dominante sous la forme de deux conformères dont les valeurs des torsions (COCC, NCCO) sont (260°, 280°) et (160°, 300°). Le champ de forces SPASIBA prévoit deux conformères isoénergétiques ($\Delta E=0.041$ kcal/mol) dont les angles de torsion sont (290°, 307°) et (73, 212°), tandis que l'isomère (t, g) prédit par Wilson et al [121] est de 1.76 kcal mol⁻¹ supérieure en énergie par rapport au conformère stable (g⁻, g⁻). Cette variété de conformères et les barrières d'énergie potentielle basses entre elles explique la très grande flexibilité de Ach⁺.

Dans le tableau 44, les structures calculées sont regroupées avec les paramètres géométriques observés à l'état cristallin de l'Ach avec des contre-ions Cl⁻, Br⁻ et I⁻ [115-116]. En général il y a un bon accord entre les valeurs théoriques et expérimentales.

Tableau 44 : Structures calculées et observées de l'acétylcholine



Paramètres	Cal	Exp ^a		Exp ^b
		ACh-Cl	ACh-Br	ACh-I
C-CH ₃	1.52	1.49	1.49	1.48
C=O	1.22	1.18	1.19	1.20
(O=)C-O	1.34	1.38	1.36	1.37
O-CH ₂	1.45	1.45	1.45	1.43
H ₂ C-CH ₂	1.53	1.47	1.50	1.50
N-CH ₂	1.52	1.49	1.51	1.53
N-CH ₃	1.51	1.50	1.50	1.50
N-C-C	116.5	119.0	116.5	116.0
C-C-O	114.2	111.0	111.6	111.0
C-O-C	115.6	115.0	115.6	116.0
O-C-CH ₃	110.4	108.0	111.3	112.0
O=C-CH ₃	126.4	129.0	125.9	127.0
O=C-O	123.2	123.0	122.8	121.0
C-N-C	109.4		109.4	109.7
C-O-C-CH ₃	187	-175	174	180
C-C-O-C(=O)	290(70)	193	79	83
O-C-C-N	307(53)	85	78	89
C-C-N-C	192	171	-174	-174

^a Ref. 115. ^b Ref. 116.

III-3-1-7. O-Phosphorylcholine (O-PC)

La molécule O-PC est un composé modèle pour les deux principales têtes polaires phosphorylcholine (PC) et phosphoryléthanolamine (PE) trouvées dans les membranes biologiques [122]. Elle se termine par un groupement méthyle où la tête polaire s'attache normalement au squelette glycérol et aux chaînes hydrocarbonées. Malgré son importance, il n'y a aucune donnée expérimentale ou théorique (quantique) existant pour ce composé. La seule étude conformationnelle a été effectuée par Woolf et al. [123] par l'utilisation d'un potentiel d'un champ de forces moyen autour de l'angle de torsion α_5 (NCCO). Ils ont étudié l'influence du solvant sur la flexibilité conformationnelle de cette molécule et ont conclu que dans le vide le conformère correspondant à $\alpha_5 = 67^\circ$ est la forme la plus stable (avec $\alpha_4 = 249^\circ$). En utilisant SPASIBA, le minimum d'énergie est trouvé chez le conformère pour lequel $\alpha_4 = 86^\circ$ et $\alpha_5 = 42^\circ$. Le second isomère ($\alpha_4 = 138^\circ$, $\alpha_5 = 301^\circ$) a été trouvé avec une barrière d'énergie supérieure de $2.14 \text{ kcal mol}^{-1}$ (relativement au plus stable).

Concernant l'angle de torsion α_5 , il y a un accord avec plusieurs résultats expérimentaux sur les phospholipides [92,105,124-125] qui prévoient une fraction prédominante de la forme gauche. Par contre, la valeur obtenue pour α_4 (pour le premier conformère) apparaît en désaccord avec les valeurs expérimentales [92,125-126] qui donnent une préférence à la conformation trans. Cela est dû aux interactions électrostatiques dans le vide entre les atomes d'oxygène du groupement phosphate et les atomes d'hydrogène du groupement choline, tandis que ces interactions sont compensées par les effets du solvant (soit par l'utilisation d'une constante diélectrique 80 ou par l'introduction explicite de l'eau) [123]. Les paramètres géométriques sont comparés aux valeurs expérimentales des molécules analogues dans le tableau 43. En général, elles sont très proches de celles observées.

III-3-2. Spectres vibrationnels.

Le nombre de fréquences utilisé pour l'optimisation des constantes de forces pour cette série de molécules consiste en 305 fréquences fondamentales. L'écart type entre les fréquences prédites et observées est de 11 cm^{-1} . Cela témoigne d'une très bonne transférabilité des paramètres du champ de forces SPASIBA entre les molécules sélectionnées. Les fréquences théoriques et observées de ces molécules, ainsi que les attributions des modes normaux sont données dans les tableaux 45 à 52. Les attributions sont faites sur la base de la distribution d'énergie potentielle (PED) qui est calculée en fonction des coordonnées internes.

Les fréquences vibrationnelles de l'anion monoéthylphosphate (MMP^{-2}) obtenues avec les champs de forces Urey-Bradley Shimanouchi (UBS) [11] et SPASIBA sont rassemblées dans le tableau 45, avec le spectre vibrationnel observé [91]. La PED de chaque vibration est aussi présentée. La déviation standard obtenue par SPASIBA est de 10 cm^{-1} valeur comparable à celle dérivée du champ de forces spectroscopique UBS (11 cm^{-1}) [91].

Un grand nombre de spectres vibrationnels (à l'état solide ou en solution) et des tentatives d'attribution sont disponibles dans la littérature pour l'anion DMP^{-} [96,104,127]. Dans ce travail, les fréquences observées sont prises des spectres IR et Raman de Taga et al. [96] et Guan et al. [127]. La raison de ce choix est que les fréquences au dessous de 400 cm^{-1} qui caractérisent les modes de déformations de squelette phosphate et les torsions sont rapportées. Le tableau 46 présente le spectre vibrationnel prédit et la PED pour le conformère gg de DMP^{-} , ainsi que les fréquences observées de $\text{Ba}(\text{DMP})_2$ à l'état solide [96,127]. Il apparaît que l'accord est meilleur : l'écart type est de 8.5 cm^{-1} . Les attributions des modes normaux sont en accord avec l'expérience [96,127]. Le tableau 47 compare les fréquences expérimentales du ^{13}C et les dérivées deutériés de DMP^{-} ($(^{13}\text{CH}_3\text{O})_2\text{PO}_2^{-}$, $(\text{CD}_3\text{O})_2\text{PO}_2^{-}$) [127] avec les fréquences calculées. Les écarts type sont respectivement 9 et 10 cm^{-1} .

Tableau 45 : Comparaison des fréquences calculées et observées de $\text{CH}_3\text{OPO}_3^{2-}$ (MMP²⁻)

Exptl. Ref.30	Cal. Ref.30	SPASIBA	Attributions et PED (%) ^a
2990	2985	3014	$\nu_a \text{CH}_3$ (100%)
----	----	3013	$\nu_a \text{CH}_3$ (100%)
----	----	2956	$\nu_s \text{CH}_3$ (99%)
1465	1483	1480	$\delta_a \text{CH}_3$ (97%)
1465	1474	1471	$\delta_a \text{CH}_3$ (97%)
1465	1469	1462	$\delta_s \text{CH}_3$ (93%)
1183	1174	1184	ρCH_3 (73%)
1140	1127	1131	ρCH_3 (93%)
1115	1097	1106	νPO_3 (91%)
1090	1086	1094	νPO_3 (97%)
1056	1056	1047	$\nu \text{C-O}$ (72%), νPO_3 (13%), $\nu \text{P-O}$ (10%)
983	992	990	νPO_3 (91%)
750	751	752	$\nu \text{P-O}$ (74%)
573	596	565	δPO_3 (39%), δPOC (25%), ρPO_3 (13%)
530	544	524	δPO_3 (90%)
510	508	506	δPO_3 (73%), δPOC (11%), ρPO_3 (10%)
393	396	408	ρPO_3 (47%), $\nu \text{P-O}$ (30%), δPOC (11%)
393	391	391	ρPO_3 (71%)
265	267	257	ρPO_3 (54%), δPOC (30%)
----	----	151	$\tau \text{C-O}$ (88%), $\tau \text{P-O}$ (12%)
----	----	89	$\tau \text{P-O}$ (90%), $\tau \text{C-O}$ (10%)
RMS	11	10	

^aAbbréviations : ν_a , élongation antisymétrique; ν_s , élongation symétrique; δ , déformation; ρ rotation; τ , torsion.

Tableau 46 : Comparaison des fréquences calculées et observées de $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PO}_2^-$ (DMP^-)

Exptl ^a		SPASIBA	Attributions et PED (%) ^b
Raman	IR		
	3012	3015	$\nu_a \text{CH}_3$ (100%)
	3012	3015	$\nu_a \text{CH}_3$ (100%)
	3012	3014	$\nu_a \text{CH}_3$ (99%)
	3012	3014	$\nu_a \text{CH}_3$ (99%)
2952	2950	2956	$\nu_s \text{CH}_3$ (99%)
2952	2950	2955	$\nu_s \text{CH}_3$ (99%)
1466		1472	$\delta_a \text{CH}_3$ (94%)
1466		1468	$\delta_a \text{CH}_3$ (97%)
	1463	1462	$\delta_a \text{CH}_3$ (97%)
	1463	1454	$\delta_a \text{CH}_3$ (97%)
1447	1446	1449	$\delta_s \text{CH}_3$ (97%)
1447	1446	1442	$\delta_s \text{CH}_3$ (94%)
1237	1240	1236	νPO_2 (94%)
1192	1192	1177	ρCH_3 (79%), $\nu \text{P-O}$ (13%)
1160		1157	ρCH_3 (84%)
1160		1150	ρCH_3 (93%)
1126	1122	1130	ρCH_3 (93%)
1095	1090	1085	νPO_2 (64%), $\nu \text{C-O}$ (17%), $\nu \text{P-O}$ (14%)
1070	1064	1058	$\nu \text{C-O}$ (73%)
1048	1049	1051	$\nu \text{C-O}$ (56%), νPO_2 (34%)
803	804	829	$\nu \text{P-O}$ (74%), $\nu \text{C-O}$ (10%)
749	742	731	$\nu \text{P-O}$ (77%)
556	555	537	ρPO_2 (68%), νPO_2 (12%), $\nu \text{C-O}$ (10%)
524	526	516	δPO_2 (86%)
484	478	489	ωPO_2 (52%), $\nu \text{P-O}$ (29%), $\nu \text{C-O}$ (10%)
405	405(389)	383	$\text{tw} \text{PO}_2$ (71%), δOPO (10%)
361		359	δOPO (30%), ωPO_2 (20%), δCOP (18%), $\tau \text{P-O}$ (17%)
241	263	239	δCOP (56%), ωPO_2 (18%)
218		225	δCOP (64%), $\text{tw} \text{PO}_2$ (21%)
		183	$\tau \text{C-O}$ (66%), $\tau \text{P-O}$ (31%)
	148	143	$\tau \text{C-O}$ (92%)
108		105	$\tau \text{P-O}$ (79%), $\tau \text{C-O}$ (20%)
75		78	$\tau \text{P-O}$ (96%)
RMS (cm^{-1})		8.5	

^aRef. 35 and 63 ^b ω , balancement; tw , torsion.

Tableau 47 : Comparaison des fréquences calculées et observées de **DMP-h₆**,
DMP-¹³C₂ et **DMP-d₆**.

(CH₃O)₂PO₂		(¹³CH₃O)₂PO₂		(CD₃O)₂PO₂		Attributions			
Exp. ^a		Cal.	Exp. ^a		Cal.	Exp. ^a			
Raman	IR		Raman	IR		Raman	IR		
	3012	3015		3004	3004	2234	2233	2230	v _a CH ₃
	3012	3015		3004	3004	2234	2233	2230	v _a CH ₃
	3012	3014	2991	3004	3004	2234	2233	2228	v _a CH ₃
	3012	3014	2991	3004	3004	2234	2233	2228	v _a CH ₃
2952	2950	2956	2945	2946	2953	2216	2214	2122	v _s CH ₃
2952	2950	2955	2946	2946	2953	2216	2214	2122	v _s CH ₃
1466		1472		1463	1468			1057	δ _a CH ₃
1466		1468		1463	1467			1054	δ _a CH ₃
	1463	1462		1463	1461	1008		1023	δ _a CH ₃
	1463	1454		1463	1453	1008		1016	δ _a CH ₃
1447	1446	1449	1442		1449	1143	1133	1132	δ _s CH ₃
1447	1446	1442	1442		1436	1143	1133	1129	δ _s CH ₃
1237	1240	1236	1243	1241	1236	1245	1241	1237	v PO ₂
1192	1192	1177		1178	1168	928	936	945	ρ CH ₃
1160		1157	1151		1148	928	936	932	ρ CH ₃
1160		1150			1140	899	902	891	ρ CH ₃
1126	1122	1130	1121	1117	1121	899	902	890	ρ CH ₃
1095	1090	1085	1077	1084	1082	1078	1071	1085	v PO ₂
1070	1064	1058	1051	1049	1044	1057		1053	v C-O
1048	1049	1051	1021	1030	1039	1044	1044	1049	v C-O
803	804	829	797	801	826	763	763	785	v P-O
749	742	731	736	747	728	722	720	699	v P-O
556	555	537	559	565	535	550	535	526	ρ PO ₂
524	526	516	524		516	516	524	511	δ PO ₂
484	478	489	483		486	480		479	ω PO ₂
405	405	383	397		381	390		376	tw PO ₂
361		359	363		357	359		346	δ OPO
241	263	239			235			216	δ COP
218		225			223			205	δ COP
		183			183			152	τ C-O
	148	143			142			104	τ C-O
108		105			104			82	τ P-O
75		78			76			68	τ P-O
RMS		8.5			9			10	

^aRef. 63.

Comparée à la richesse des études spectroscopiques sur le DMP⁻, la molécule DEP⁻ a reçu moins d'attention (à la fois théoriquement et expérimentalement). Les seuls spectres IR et Raman rapportés sur cette molécule dans un domaine spectral large ont été effectués par Taga et al. [96] (1500-100 cm⁻¹). Cela permet d'ajuster les paramètres des champs de forces spécifiques du groupement phosphate. Dans le présent travail, les fréquences vibrationnelles de DEP⁻ sont déterminées pour le conformère le plus stable ($\alpha_2 = \alpha_3 = g$ et $\alpha_1 = \alpha_4 = t$). Les résultats sont donnés dans le tableau 48 avec les données expérimentales et la PED. L'analyse des résultats montre que les paramètres du champ de forces sont encore transférables quand on augmente la longueur de la chaîne. L'écart type entre les fréquences calculées et observées est de 12 cm⁻¹ et les attributions sont en accord avec celles de l'expérience [96].

Les spectres IR et Raman de MEP⁻ ont été enregistrés à la fois en solution et à l'état solide [96,104]. Nous avons utilisé les fréquences de Taga et al. [96] car les spectres ont été enregistrés sur un grand domaine de fréquences. Le tableau 49 présente les fréquences observées et calculées pour le conformère d'énergie minimale. La fiabilité du champ de forces est clairement démontrée par la reproduction des spectres expérimentaux avec un écart type de 11 cm⁻¹ et les attributions des modes normaux.

Il y a aucune donnée spectroscopique disponible pour le MPrP⁻, à l'exception des spectres IR et Raman enregistrés par Garrigou-Lagrange et al. [104]. Cependant, dans ce cas, le domaine spectral est très réduit (1500-300 cm⁻¹). Les fréquences vibrationnelles prédites et observées sont regroupées dans le tableau 50 avec la PED pour le conformère le plus stable, l'écart type est de 11 cm⁻¹.

Les spectres IR et Raman des sels (Cl⁻, Br⁻ et I⁻) du cation Ach⁺ dans l'état cristallin ont été effectués par Derreumaux et al. [128]. Ces derniers ont conclu que les spectres des contre-ions Br⁻ et I⁻ sont semblables, tandis que le cristal avec Cl⁻ donne un spectre Raman

différent. Dans ce travail, nous avons comparé les fréquences calculées avec celles de Ach avec le contre-ion Br^- . Les résultats sont rassemblés dans le tableau 51. Les attributions sont aussi présentées. Il faut noter que le spectre théorique correspond au conformère d'énergie minimale. Il apparaît clairement que les fréquences observées sont reproduites avec le champ de forces SPASIBA avec un écart type de 12.5 cm^{-1} . Le tableau 52 regroupe les fréquences vibrationnelles prédites et expérimentales du dérivé deteurié de l'acétylcholine. L'écart type de 14 cm^{-1} montre la transférabilité des paramètres du champ de forces SPASIBA.

III-3-3. Conclusion

Le champ de forces SPASIBA a été développé sur des molécule modèles contenant le squelette phosphate et le groupement choline afin de reproduire à la fois leurs structures, leurs énergies conformationnelles et leurs fréquences vibrationnelles avec une grand précision. Les paramètres du champ de forces obtenus permettent d'obtenir en particulier un écart type moyen entre les fréquences prédites et calculées de 11 cm^{-1} pour les molécules sélectionnées. Aussi, les attributions suggérées par le champ de forces SPASIBA sont en accord avec l'expérience. Cet ensemble de paramètres est un outil utile pour l'étude des propriétés des grandes molécules telles que les phospholipides.

Tableau 48 : Comparaison des fréquences calculées et observées de $(C_2H_5O)_2PO_2^-$ (DEP⁻)

Exptl. ^a		SPASIBA	Attributions et PED (%)
Raman	IR		
		2973	ν_a CH ₃ (100%)
		2972	ν_a CH ₃ (100%)
		2970	ν_a CH ₃ (99%)
		2969	ν_a CH ₃ (99%)
		2925	ν_a CH ₂ (94%)
		2925	ν_a CH ₂ (96%)
		2912	ν_s CH ₃ (70%), ν_s CH ₂ (27%)
		2912	ν_s CH ₃ (70%), ν_s CH ₂ (25%)
		2894	ν_s CH ₂ (68%), ν_s CH ₃ (31%)
		2893	ν_s CH ₂ (69%), ν_s CH ₃ (29%)
1488	1481	1486	δ_a CH ₃ (93%)
1488	1481	1462	δ_a CH ₃ (92%)
1461		1452	δ_a CH ₃ (94%)
1461		1451	δ_a CH ₃ (94%)
1444	1444	1443	δ CH ₂ (89%)
1444	1444	1426	δ CH ₂ (87%)
1365	1363	1356	δ_s CH ₃ (84%)
1365	1363	1346	δ_s CH ₃ (69%), tw CH ₂ (13%)
1287	1296	1312	tw CH ₂ (43%), ν_s CH ₃ (40%)
1287	1296	1300	tw CH ₂ (76%)
1278	1275	1295	wa CH ₂ (60%), δ_s CH ₃ (14%)
1278	1275	1277	wa CH ₂ (92%),
1239	1242	1240	ν PO ₂ (93%)
1153	1157	1149	ν C-O (64%), ρ CH ₃ (17%)
1153	1157	1143	ν C-O (65%), ρ CH ₃ (20%)
1092	1090	1075	ν PO ₂ (90%)
	1059	1052	ν C-C (54%), ν C-O (10%), ρ CH ₃ (10%)
	1059	1050	ν C-C (56%), ρ CH ₃ (11%), ν C-O (10%)
1050		1037	ρ CH ₃ (68%), ρ CH ₂ (15%)
1050		1035	ρ CH ₃ (70%), ρ CH ₂ (19%)
954	951	936	ρ CH ₃ (49%), ν C-O (33%), ν P-O (10%)
941		932	ρ CH ₃ (44%), ν C-O (33%), ν P-O (15%)
		847	ν P-O (73%)

Tableau 48 : (Suite)

Exptl. ^a		SPASIBA	Attributions et PED (%)
Raman	IR		
	812	825	ρ CH ₂ (65%), ρ CH ₃ (20%)
805		810	ρ CH ₂ (74%), ρ CH ₃ (16%)
759	756	778	ν P-O (75%)
564	556	555	ρ PO ₂ (63%), δ CCO (17%)
539	539	530	ω PO ₂ (73%)
500	500	518	δ PO ₂ (80%)
391	392	410	tw PO ₂ (62%), δ CCO (18%)
350	346	360	δ OPO (52%), δ CCO (10%), δ POC (10%)
	324	320	δ CCO (62%)
319		314	δ CCO (75%)
251		241	τ C-C (98%)
		224	τ C-C (97%)
189		187	δ COP (68%), τ C-C (17%)
	154	177	δ COP (64%), δ CCO (12%)
128	132	134	τ P-O (74%), τ C-O (13%)
		75	τ P-O (73%), τ C-O (21%)
		66	τ C-O (48%), τ P-O (47%)
		50	τ C-O (60%), τ P-O (30%)
RMS (cm ⁻¹)		12	

^aRef. 35.

Tableau 49 : Comparaison des fréquences calculées et observées de (C₂H₅O)PO₂(OCH₃) (MEP⁻)

Exptl. ^a		SPASIBA	Atributions et PED (%)
Raman	IR		
1487	1481	1477	δ _a CH ₃ (97%)
1487	1481	1474	δ _a CH ₃ (94%)
1465	1462	1471	δ _a CH ₃ (97%)
1465	1462	1463	δ _a CH ₃ (94%)
1448	1446	1453	δ _s CH ₃ (95%)
1448	1446	1430	δ CH ₂ (88%)
1367	1365	1353	δ _s CH ₃ (80%), δ CH ₂ (12%)
1299	1298	1310	wa CH ₂ (58%), ν _s CH ₃ (25%)
1282		1293	tw CH ₂ (90%)
1238	1254-1222	1236	ν PO ₂ (94%)
1192	1188	1173	ρ CH ₃ (83%)
1159	1169	1155	ρ CH ₃ (92%)
1159	1169	1143	ν C-O (65%), ρ CH ₃ (21%)
1097	1090	1078	ν PO ₂ (82%)
	1070	1055	ν C-O (67%), ν PO ₂ (15%)
1051	1059	1052	ν C-C (61%), ρ CH ₃ (14%), ν C-O (12%)
		1034	ρ CH ₃ (74%), ρ CH ₂ (12%)
947	955	931	ρ CH ₃ (40%), ν C-O (35%), ν P-O (15%)
815	816	830	ν P-O (73%)
807	802	806	ρ CH ₂ (78%)
749	746	746	ν P-O (75%)
558	559	537	ρ PO ₂ (61%), ν PO ₂ (11%), ν C-O (10%)
542	532	524	δ PO ₂ (74%)
487	488	495	ω PO ₂ (82%), ν C-O (10%)
400	398	414	tw PO ₂ (67%), δ CCO (17%)
343	341	355	δ OPO (46%), tw PO ₂ (16%), δ POC (14%)
312		315	δ CCO (40%), ν P-O (26%), tw PO ₂ (13%)
250	251	243	τ C-C (87%)
218		220	τ C-C (68%), δ POC (22%)
	170	185	τ C-O (68%), τ P-O (27%), δ POC (11%)
	159	166	τ C-O (50%), τ P-O (30%), τ C-C (10%)
	140	122	τ P-O (69%), τ C-O (27%)
		78	τ P-O (96%)
		63	τ C-O (56%), τ P-O (40%)
RMS (cm ⁻¹)		11	

^aRef. 35.

Tableau 50 : Comparaison des fréquences calculées et observées de (C₃H₇O)PO₂(OCH₃) (MPrP⁻)

Exptl. ^a		SPASIBA	Attributions et PED (%)
R / H ₂ O	IR		
		3017	v _a CH ₃ (100%)
		3011	v _a CH ₃ (100%)
		2970	v _a CH ₃ (99%)
		2969	v _a CH ₃ (99%)
		2957	v _s CH ₃ (99%)
		2920	v _a CH ₂ (96%)
		2910	v _s CH ₃ (94%)
		2895	v _a CH ₂ (99%)
		2889	v _s CH ₂ (99%)
		2859	v _s CH ₂ (96%)
1471	1477	1491	δ _a CH ₃ (93%)
	1465	1470	δ _a CH ₃ (97%)
1456		1446	δ _a CH ₂ (60%), δ CH ₃ (30%)
	1445	1443	δ _a CH ₃ (97%)
1439	1435	1438	δ _s CH ₃ (94%)
		1426	δ _a CH ₃ (70%), δ CH ₂ (23%)
1390	1395	1417	δ CH ₂ (92%)
	1365	1377	δ _s CH ₃ (84%), δ CH ₂ (10%)
1351		1340	w _a CH ₂ (70%), v _s CH ₃ (16%)
1303	1300	1313	w _a CH ₂ (80%), v C-C (12%)
	1275	1269	t _w CH ₂ (68%), v C-C (16%)
1254		1254	t _w CH ₂ (86%)
	1242	1236	v PO ₂ (94%)
1191	1188	1167	ρ CH ₃ (88%)
1153	1148	1154	ρ CH ₃ (91%)
	1115	1104	v C-C (46%), v C-O (26%), ρ CH ₃ (16%)
1086		1078	v PO ₂ (86%)
1066	1070	1075	ρ CH ₃ (42%), ρ CH ₂ (15%), v C-O (14%)
	1052	1052	v C-O (75%), v PO ₂ (11%)
1041		1038	v C-C (64%), ρ CH ₃ (19%)
1001	995	995	v C-O (52%), ρ CH ₃ (23%), v P-O (10%)
		912	v C-C (52%), ρ CH ₃ (24%), ρ CH ₂ (14%)
852	848	864	v P-O (68%)

Tableau 50 : (Suite)

Exptl. ^a		SPASIBA	Attributions et PED (%)
R / H ₂ O	IR		
		818	ρ CH ₂ (49%), ν P-O (17%), ν C-C (17%)
783	770	776	ν P-O (42%), ρ CH ₂ (32%)
736	734	746	ν P-O (50%), ρ CH ₂ (30%)
	552	531	ρ PO ₂ (39%), δ PO ₂ (25%), ν C-O (10%)
535	530	523	ρ PO ₂ (47%), δ PO ₂ (16%), ν C-O (10%)
	508	504	ρ PO ₂ (40%), ν P-O (30%), δ PO ₂ (13%),
	485	461	ω PO ₂ (28%), δ CCC (22%), δ CCO (12%), ν P-O (13%)
381	393	376	tw PO ₂ (65%), δ CCC (10%), τ C-C (10%)
321	330	348	δ OPO (50%), tw PO ₂ (21%), δ POC (10%)
	295	288	τ C-C (79%)
		257	δ POC (42%), tw PO ₂ (18%), τ C-O (17%)
		231	τ C-C (90%)
		202	τ C-O (52%), τ P-O (30%)
		162	δ POC (42%), def. sek
		132	def. sek
		96	τ P-O (57%), τ C-O (20%), τ C-C (16%)
		58	τ P-O (70%), τ C-C (20%)
		38	τ P-O (87%)
RMS		11	

^aRef. 43.

Tableau 51 : Comparaison des fréquences calculées et observées de
 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ (Ach^+)

Raman	Exptl. ^a IR	SPASIBA	Attributions et PED (%) ^b
3043		3006	v CH ₃ (99%)
3030	3029	3005	v CH ₃ (99%)
3012		3003	v CH ₃ (99%)
3004	3002	3001	v CH ₃ (99%)
		2999	v CH ₃ (99%)
2983		2999	v CH ₃ (99%)
	2975	2954	v CH ₃ (99%)
2958		2948	v CH ₃ (99%)
2958		2947	v CH ₃ (99%)
2958		2946	v CH ₃ (99%)
2958		2945	v CH ₃ (99%)
2923		2924	v CH ₂ (99%)
		2901	v CH ₂ (99%)
		2892	v CH ₂ (99%)
		2881	v CH ₃ (99%)
2978		2871	v CH ₂ (99%)
1745	1737	1742	v C=O (84%), v O-CH ₂ (10%)
1499		1527	δ CH ₃ (86%)
1492		1506	δ CH ₃ (70%), δ CH ₂ (20%)
1492		1487	δ CH ₃ (56%), δ CH ₂ (31%)
	1477	1476	δ CH ₃ (76%), δ CH ₂ (13%)
1472		1468	δ CH ₃ (70%), δ CH ₂ (17%)
1457		1459	δ CH ₃ (60%), δ CH ₂ (27%)
1457		1454	δ CH ₃ (68%), δ CH ₂ (16%)
1449		1450	δ CH ₃ (98%)
	1448	1446	δ CH ₃ (61%), δ CH ₂ (16%)
		1438	δ CH ₃ (96%)
1425		1434	δ CH ₂ (66%), δ CH ₃ (17%)
	1410	1413	δ CH ₃ (91%)
1404		1405	δ CH ₂ (73%)
		1391	δ CH ₃ (93%)
1381	1381	1390	δ CH ₂ (44%), δ CH ₃ (27%)
	1366	1376	δ CH ₂ (40%), δ CH ₃ (39%)
1345		1344	δ CH ₃ (86%)
1308	1303	1327	δ CH ₃ (63%), δ CH ₂ (22%)
1282		1254	v O-CH ₂ (43%), v C-CH ₃ (17%), δ OCO (11%)
1224	1223	1222	v N-CH ₂ (34%), ρ CH ₃ (25%), v N-CH ₃ (11%)
		1168	v N-CH ₃ (34%), ρ CH ₃ (24%), ρ CH ₂ (15%)
1142	1136	1158	v N-CH ₃ (44%), ρ CH ₃ (25%)

Tableau 51 : (Suite)

Raman	Exptl. ^a IR	SPASIBA	Attributions et PED (%) ^b
1083	1072	1079	v C-C (52%), v O-CH ₂ (26%)
1053	1052	1045	v C-CH ₃ (70%), Opb C=O (21%)
1036		1022	v O-CH ₂ (27%), ρ CH ₃ (27%), v C-C (10%)
1014	1015	1014	ρ CH ₃ (38%), ρ CH ₂ (16%), v N-CH ₂ (10%)
		997	ρ CH ₃ (56%), v N-CH ₃ (10%)
		988	ρ CH ₂ (24%), ρ CH ₃ (23%), v N-CH ₃ (10%)
950	955	961	v O-CH ₂ (28%), ρ CH ₃ (18%), v C-CH ₃ (12%), v N-CH ₃ (10%)
		959	ρ CH ₃ (69%), v N-CH ₃ (12%)
919		918	v N-CH ₃ (35%), ρ CH ₃ (28%)
	913	911	v N-CH ₃ (31%), ρ CH ₃ (26%), v N-C (10%)
871	864	896	v N-CH ₃ (34%), v N-C (22%), ρ CH ₃ (21%)
825	827	831	ρ CH ₂ (24%), v C-O (21%), v C-CH ₃ (17%), v N-CH ₃ (14%)
		811	v N-CH ₃ (21%), v C-O (20%), ρ CH ₂ (17%), v O-CH ₂ (10%)
723		726	v N-CH ₃ (55%), v N-C (21%)
652	644	639	v C-CH ₃ (22%), Opb C=O (17%), τ C-O (16%), δ OCO (10%)
609	607	609	Opb C=O (60%), τ C-O (25%)
544	532	546	Opb C=O (53%), τ C-O (12%)
479	482	495	δ CC=O (28%), δ COC (10%), δ OCO (10%), v C-O (10%), τ C-C (10%)
453	453	465	δ CNC (44%), τ N-CH ₃ (13%), v N-CH ₃ (10%)
425	423	443	δ CNC (40%), τ N-CH ₃ (19%), τ C-O (10%)
		399	τ N-CH ₃ (26%), δ CNC (20%), δ CCO (12%), τ C-O (10%)
384		376	τ N-CH ₃ (56%), δ CNC (22%)
		344	δ CNC (30%), τ N-CH ₃ (20%), δ CCO (19%)
335		338	τ N-CH ₃ (49%), δ CNC (29%)
		319	τ N-CH ₃ (67%), δ CNC (10%), τ C-O (10%)
301		286	τ N-CH ₃ (55%), δ CNC (17%)
		261	τ N-CH ₃ (96%)
233		252	τ N-CH ₃ (48%), τ C-O (25%)
172		173	τ N-CH ₃ (38%), τ C-O (32%)
		108	τ O-CH ₂ (66%), τ C-CH ₃ (24%)
		84	τ C-CH ₃ (90%)
		75	τ C-N (30%), τ C-CH ₃ (30%), τ N-CH ₃ (11%), τ C-C (10%)
		40	τ N-C (51%), τ C-C (38%)
	RMS (cm⁻¹)	13	

^aRef. 64. ^bOpb: déformation hors plan.

Tableau 52 : Comparaison des fréquences calculées et observées de
 $(\text{CD}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ (ACH-d9)

Expt. ^a	SPASIBA		Expt	SPASIBA
1743	1742		824	824
	1482		784	786
	1462			772
1452	1453			741
	1448		834	846
1434	1448			738
1415	1419			726
1372	1360			702
1340	1334		680	685
1304	1327		650	644
1272	1252		619	605
1185	1197			536
	1154			479
1147	1145		418	425
1122	1121		398	392
1081	1087		372	373
1074	1075		352	323
1064	1060		330	309
	1055		283	277
1035	1036			270
	1033			243
	1024		222	209
	1013			196
	1012		163	159
	999			103
	990			84
	977			66
896	943			23
			rms (cm ⁻¹)	14

^aRef. 64.

IV. CONCLUSION

Les résultats de la présente étude portant sur trois séries de molécules (acides carboxyliques, alcènes linéaires, composés contenant le groupement phosphate et choline) montrent la grande capacité du champ de force SPASIBA à reproduire à la fois des structures, des énergies conformationnelles et des fréquences de vibration, avec une grande précision par rapport aux champs de forces couramment employés en mécanique moléculaire. De plus, d'autres grandeurs physiques ont été calculées et comparées avec les valeurs expérimentales (moment d'inertie, moment dipolaire...). Les paramètres du champ de forces SPASIBA obtenus permettent d'obtenir en particulier un écart type moyen entre les fréquences vibrationnelles calculées et observées autour de 13 cm^{-1} pour les molécules sélectionnées. Aussi, les attributions suggérées pour le champ de forces SPASIBA sont en accord avec l'expérience.

Cela permet de conclure en trois points principaux :

- Le potentiel SPASIBA est transférable d'une molécule à une autre avec une grande confiance. En effet, les paramètres (constantes de force) ont été déterminés sur la base de plusieurs molécules modèles.
- Ce potentiel fournit l'expression du lien existant entre les spectres de vibration et les propriétés conformationnelles (écart type moyen entre fréquences calculées et observées est autour de 13 cm^{-1}).
- Le potentiel SPASIBA englobe tous les paramètres (constantes de forces) nécessaires pour les simulations des différents types de phospholipides.

La fiabilité du champ de forces sera testée dans une simulation d'une bicouche de phospholipides dans le prochain chapitre.

REFERENCES

- 1 B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan and M. Karplus, *J. Comput. Chem.*, 4 (1983) 187.
- 2 S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T. Nguyen and D. A. Case, *J. Comput. Chem.*, 7 (1986) 230.
- 3 J. Lii and N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 8566.
- 4 W. F. van Gunsteren and H. J. C. Berendsen, *Mol. Phys.*, 34 (1977) 1311.
- 5 N. L. Allinger, F. Li and L. Yan, *J. Comput. Chem.*, 11 (1990) 848.
- 6 N. L. Allinger, F. Li and L. Yan, J. C. Tai, *J. Comput. Chem.*, 11 (1990) 868.
- 7 N. L. Allinger, Z. S. Zhu and K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 6120.
- 8 D. Chapan, D. J. Fluck, S. A. Penkett and G. G. Shipley, *Biochim. biophys. Acta*, 163 (1968).
- 9 P. R. Cullis and B. de Kruijff, *Biochim. biophys. Acta*, 507 (1978) 207 - 218.
- 10 P. R. Cullis and B. de Kruijff, *Biochim. biophys. Acta*, 513 (1978) 31 - 42.
- 11 T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem.*, 7 (1963) 131.
- 12 V. Daggett, P. A. Kollman and I. D. Kuntz, *Biopolymers*, 31 (1991) 285.
- 13 J. E. Lennard-Jones, *Proc. R. Soc. Lond. A*, 106 (1924) 463.
- 14 A. D. Buckingham and B. D. Utting, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 21 (1970) 287.
- 15 N. J. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1723.
- 16 J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7653.
- 17 H. C. Urey and C. A. Bradley, *Phys. Rev.* 38 (1931) 1969
- 18 T. Shimanouchi, *J. Chem. Phys.*, 17 (1949) 245.
- 19 Onishi, T. Shimanouchi, *Spectrochim. Acta*, 20(1964) 325.
- 20 C. Lanczos, *The vibrational principles of Mechanics*, Toronto Press, 1970.
- 21 P. Derreumaux, M. Dauchez and G. Vergoten, *J. Mol. struct.* 295 (1993) 203.

- 22 P. Derreumaux, G. Vergoten, *J. Chem. Phys.*, (1995) in press.
- 23 P. Derreumaux, G. Vergoten, *J. Mol. struct.* 295 (1993) 233
- 24 P. Derreumaux, G. Vergoten, *J. Mol. struct.* 286 (1993) 55.
- 25 M. J. Frisch, M. Head-Gordon, G.W. Trucks, J.B. Foresman, H.B. Schlegel, K. Raghavachari, M.A. Robb, J.S. Binkley, C. Gonzalez, D.J. Defrees, D.J. Fox, R.A. Whiteside, R. Seeger, C.F. Melius, J. Baker, R.L. Martin, L.R. Kahn, J.J.P. Stewart, S. Topiol and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, P.A., (1990).
- 26 D.M.J.S. Thiel, *J. Amer. Chem. Soc.*, 66 (1944) 4907.
- 27 R.J. Abraham and B. Hudson, *J. Comput. Chem.*, 6 (1985) 173.
- 28 M. J. Frisch, G. W. Trucks, M. Head-Gordon, P. M. W. Gill, M. W. Wong, J. B. Foresman, B. G. Johnson, H. B. Schlegel, M. A. Robb, E. S. Replogle, R. Gomperts, J. L. Andres, K Raghavachari, J. S. Binkley, C. Gonzalez, R. L. Martin, D. J. Fox, D. J. Defrees, J. Baker, J.J. P. Stewart, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, P.A., 1992.
- 29 D. R. Lide, Jr and D. E. Mann, *J. Chem. Phys.*, 27 (1957) 868.
- 30 V. W. Laurie, *J. Chem. Phys.*, 34 (1961) 1516.
- 31 A. L. McClellan, *Tables of Experimental Dipole Moments*, Vol. 2, 1974.
- 32 W.J. Tabor, *J. Chem.Phys.*, 27 (1957) 974.
- 33 B.P. Van Eijck, *Res. Trav. Chim.*, 85 (1966) 1129.
- 34 M. Perricaudet and A. Pullman, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 5 (1973) 99.
- 35 L. Radom, W.A. Latham, W.J. Hehre and J.A. Pople, *Aust. J. Chem.*, 25 (1972) 1601.
- 36 J. Smith and M. Karplus, Personal communication.
- 37 W. Longueville, H. Fontaine and G. Vergoten, *J. Raman Spectrosc.*, 13 (1982) 213.
- 38 J. L. Derissen, *J. Mol. Struct.*, 7 (1941) 67.
- 39 I. Nahrngbauer, *Acta Chem. Scand.*, 24 (1970) 453.
- 40 J.D. Morrison and J.M. Robertson, *J. Chem. Soc.*, (1949) 980.
- 41 J.D. Morrison and J.M. Robertson, *J. Chem. Soc.*, (1949) 987.
- 42 J.D. Morrison and J.M. Robertson, *J. Chem. Soc.*, (1949) 993.
- 43 W. Weltner, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77 (1955) 3941.

- 44 M. Suzuki and T. Shimanouchi, *J. Mol. Spectrosc.*, 28 (1969) 394.
- 45 M. Suzuki and T. Shimanouchi, *J. Mol. Spectrosc.*, 29 (1969) 415.
- 46 L. Nilsson and M. Karplus, *J. Comput. Chem.*, 7 (1986) 591.
- 47 S. Hirokawa, *Acta Cryst.*, 8 (1955) 637.
- 48 P. Dhamelincourt and F.J. Ramirez, *J. Raman Spectrosc.*, 22 (1991) 577.
- 49 M. D. Harmony, V. W. Laurie, R. L. Kuczkowski, R. H. Schwendeman, D. A. Ramsay, F. J. Lovaas, W. J. Lafferty and A. G. Maki, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 8 (1979) 619.
- 50 D. R. Lide, Jr and D. Christensen, *J. Chem. Phys.*, 35 (1961) 1374.
- 51 U. Burkert and N. L. Allinger, *Molecular mechanics*, American Chemical Society, Washington, D. C, 1982.
- 52 J. H. M. Ter Brake, *J. Mol. Struct.* 118 (1984) 73.
- 53 M. Traetteberg, G. Paulen, S. J. Syvin, Y.N. Panchenko and V. I. Mochalov, *J. Mol. Struct.* 116 (1984) 141.
- 54 S. Kondo, E. Hirota and Y. Morino, *J. Mol. Spectrosc.* 28 (1968) 471.
- 55 D. V. Hemelrijk, L. V. der Enden, H. J. Geise, H. L. Seller and L. Shafer, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2189.
- 56 J. R. Durig and C. W. Hawley, *J. Chem. Phys.* 57 (1972) 1426.
- 57 J. Laane and R.C. Lord, *J. Chem. Phys.* 47 (1967) 4941.
- 58 L. A. Carreira, *J. Chem. Phys.*, 62 (1975) 3851.
- 59 M. E. Squillacotte, R. S. Sheridan, O. L. Chapman and F. A. Anet, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1979) 3657.
- 60 M. E. Squillacotte, T. C. Semple and P. W. Mui, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6842.
- 61 M. Aoyagi and Y. Osamura, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 470.
- 62 J. J. Fisher and J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1056.
- 63 D. Feller and E. R. Davidson, *Theor. Chim. Acta* 68 (1985) 57.
- 64 R. L. Lipnick, Jr. and E. W. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 6370.
- 65 C. W. Bock, P. George and M. Trachtman, *Theor. Chim. Acta* 64 (1984) 293.
- 66 Y. Furukawa, H. Takeuchi, I. Harada and M. Tasumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56 (1983)

- 67 P. G. Szalay, H. Lischka and A. Karpfen, *J. Phys. Chem.* 93 (1989) 6629.
- 68 C. W. Bock, Y. N. Panchenko and V. I. Pupyshev, *J. Comput. Chem.*, 11 (1990) 623.
- 69 H. Guo and M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, 94 (1991) 3679.
- 70 (a) C. W. Bock, P. George and M. Trachtman, M. Zanger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans, 2* (1979) 26. (b) C. W. Bock, Y. N. Panchenko, S. V. Krasnoshchiokov and V. I. Pupyshev, *J. Mol. Struct.*, 129 (1985) 57. (c) C. W. Bock and Y. N. Panchenko, *J. Mol. Struct.*, 187 (1989) 69.
- 71 W. Haugen and M. Traetteberg, *Acta. Chem. Scand.* 20 (1966) 1726.
- 72 K. Kuchitsu, T. Fukuyama and Y. Mosher, *J. Mol. Struct.*, 1 (1967-68) 463.
- 73 D. A. C. Compton, W. O. George and W. F. Maddams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans, 2* (1976) 1666.
- 74 Y. N. Panchenko, V. I. Pupyshev, A. V. Abramnikov, M. Traetteberg and S.J. Cyvin, *J. Mol. Struct.*, 130 (1985) 355.
- 75 M. Traetteberg, *Acta Chem. Scand.* 22 (1968) 628.
- 76 R. H. Baugham, B. E. Kohler, I. J. Levy and C. Spangler, *Synth. Met.* 11 (1985) 37.
- 77 J. R. Durig, W. J. Natter and P. Groner, *J. Chem. Phys.* 67 (1977) 4948.
- 78 W. C. Harris and I. W. Levin, *J. Chem. Phys.* 54 (1971) 3227.
- 79 W. H. Fletcher and W. T. Thompson, *J. Mol. Spectrosc.*, 25 (1968) 240.
- 80 A. Warshel and M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 5613.
- 81 T. Shimanouchi, *Tables of Molecular Vibrational Frequencies* (Natl. Bur. Stand. Washington, DC, 1972), Consolidated Vol. 1.
- 82 C. M. Pathak and W. H. Fletcher, *J. Mol. Spectrosc.*, 31 (1969) 32.
- 83 B. Silvi, P. I. abarbe and J. P. Perchard, *Sprctochim. Acta* 29A (1973) 263.
- 84 A. J. Barnes and J. D. R. Howells, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, 69 (1973) 532.
- 85 O. Ermer and S. Lifson, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 4121.
- 86 P. W. Mui and E. Grunwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 104 (1982) 6562.
- 87 R. J. Hemley, B. R. Brooks and M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, 85 (1986) 6550.
- 88 E. R. Lippincott and T. E. Kenney, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 3641.

- 89 Y. N. Penchenko, P. Császár and F. Török, *Acta Chim. Hung.*, 113 (1983) 149.
- 90 Y. Yamaguchi, M. Frisch, J. Gaw, H. F. Schaefer III and J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, 84 (1986) 2262.
- 91 T. Shimanouchi, M. Tsuboi and Y. Kyogoku, *Adv. Chem. Phys.*, 7 (1964) 435.
- 92 M. Sundaralingam, *Ann. N.Y. Acad. Sci. USA.*, 195 (1972) 324.
93. M.D. Newton, *J. Am. Chem. Soc.*, 95 (1973) 256.
- 94 D.G. Gorenstein, J.B. Findlay, B.A. Luxon, D. Kar, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 3473.
- 95 D.G. Gorenstein, B.A. Luxon and J.B. Findlay, *Biochim. Biophys. Acta*, 475, (1977) 184.
- 96 K. Taga, K. Miyagai, N. Hirabayashi, T. Yoshida and H. Okabayashi, *J. Mol. Struct.* 245 (1991) 1.
- 97 B. Jayaram, G. Ravishanker and D.L. Beveridge, *J. Phys. Chem.*, 92 (1988) 1032.
- 98 B. Jayaram, M. Mezei and D.L. Beveridge, *J. Comput. Chem.*, 8 (1987) 917.
- 99 C. Liang, C.S. Ewig, T.R. Stouch and A.T. Hagler, *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 1537.
- 100 L. Giarda, F. Garbassi and M. Calcaterra, *Acta. Cryst.*, 1329 (1973) 1826.
- 101 A. Pullman, *Biophys. Biochim. Acta*, 269 (1972) 1.
- 102 W.K. Olson and P.J. Flory, *Biopolymers*, 11 (1972) 1.
- 103 N. Yathindra and M. Sundaralingam, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71 (1974) 3325.
- 104 C. Garrigou-Lagrange, O. Bouloussa and C. Clement, *Can. J. Spect.*, 21 (1976) 75.
- 105 H. Hauser, I. Pascher, R.H. Learson and S. Sundell, *Biochim. Biophys. Acta*, 650 (1981) 21.
- 106 E.B. Brown and W.L. Peticolas, *Biopolymers*, 14 (1975) 1259.
- 107 Y. Kyogoku and Y. Titaka. *Acta Crystallogr.*, 21 (1966) 49.
- 108 F.S. Ezra and R.L. Collin, *Acta Cryst.*, B29 (1973) 1398.
- 109 J. Hazel and R.L. Collin, *Acta Cryst.*, B28 (1972) 2951.
- 110 S. Furberg and Solbkk, *J. Acta Chem. Scand.*, 27 (1973) 1226.
- 111 E. Bicknell-Brown, K.G. Brown and W.B. Person, *J. Raman Spectrosc.*, 12

- (1982) 180.
- 112 I. Pascher, S. Sundell, K. Harlos and H. Eibl, *Biochim. Biophys. Acta*, 896 (1987) 77.
- 113 H. Hauser, W. Guyer, I. Pascher, P. Sktabal and S. Sundell, *Biochemistry*, 19 (1980) 366.
- 114 X. Han, X. Chen and R.W. Gross, *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 7104.
- 115 T. Svinning and H. Sorum, *Acta Cryst.*, B31 (1975) 1581.
- 116 S. Jagner and B. Jensen, *Acta Cryst.*, B33 (1977) 2757.
- 117 S. Abrahamsson and I. Pascher, *Acta Cryst.*, 21 (1966) 79.
- 118 M. Elder, P. Hitchcock and R. Masson, *Proc. R. Soc. Lond. A.*, 354 (1977) 157.
- 119 I. Pascher and S. Sundell, *Biochim. Biophys. Acta*, 855 (1986) 68.
- 120 H. Hauser, *J. Mol. Biol.*, 137 (1980) 249.
- 121 K.J. Wilson, P. Derreumaux, G. Vergoten and L.W. Peticolas, *J. Phys. Chem.*, 93 (1989) 1351.
- 122 R.B. Gennis. *Biomembranes : Molecular Structure and Fonction*, Springer-Verlag : New York, NY, (1989)
- 123 T.B. Woolf and B. Roux, *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (1994) 5916.
- 124 Seelig, *J. Biochim. Biophys. Acta*, 515 (1978) 105.
- 125 H. Akutsu, *Biochemistry*, 20 (1981) 7359.
- 126 R.E. London, T.E. Walker, D.M. Wilson and N.A. Matwiyoff, *Chem. Phys. Lipids*, 7 (1979) 7.
- 127 Y. Guan, C.J. Wurrey and G. Thomas Jr, *J. Biophys. J.*, 66 (1994) 225.
- 128 P. Derreumaux, K.J. Wilson, G. Vergoten and W.L. Peticolas, *J. Phys. Chem.*, 93 (1989) 1338.

CHAPITRE IV

SIMULATIONS DE DYNAMIQUE MOLECULAIRE D'UN MODELE DE BIOMEMBRANE

I- INTRODUCTION

La connaissance à un niveau moléculaire de la structure et de la dynamique des bicouches lipidiques est essentielle pour une compréhension de plusieurs fonctions de biomembranes [1]. Leur structure est très compliquée. Elle comprend une grande variété de phospholipides et de protéines membranaires. De nombreuses techniques expérimentales ont été utilisées pour l'investigation des aspects de leur structure, fonction et dynamique [2]. Cependant souvent, il était très difficile voire même impossible d'obtenir des détails à un niveau moléculaire sur les biomembranes par les méthodes expérimentales. Il s'agit donc de chercher toute méthode pouvant servir de pont entre les observations expérimentales macroscopiques et celles désirées microscopiquement. Cette méthode, si elle existe, sera très bénéfique dans l'accroissement de notre compréhension de la structure, fonction et dynamique des membranes.

Les simulations de dynamique moléculaire peuvent faire ce lien. Avec le développement de super ordinateurs, des algorithmes de calcul numérique et les terminaux graphiques, ces techniques de simulation sont devenues des méthodes de choix.

Les méthodes théoriques de simulation des systèmes macromoléculaires utilisent comme fondement la fonction énergie potentielle moléculaire empirique. La fiabilité de résultats de simulation dépend essentiellement de la forme de la fonction énergie potentielle, ainsi que des paramètres qui l'accompagnent. Il faut noter que les résultats de simulation d'une bicouche membranaire dépendent considérablement de la configuration initiale.

Dans le travail qui suit, nous avons utilisé la fonction énergie potentielle SPASIBA développée dans notre laboratoire et les paramètres décrits dans les chapitres précédents. Afin de tester la fiabilité de cette fonction et de ses paramètres, nous avons simulé une bicouche hydratée de phospholipides de 24 molécules de dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) et 284 molécules d'eau en phase gel durant 400 ps par la méthode de dynamique moléculaire. A cet effet, dans un premier temps, nous décrivons la méthode de construction de la bicouche de phospholipides, suivie d'une description de la méthode de calcul de dynamique moléculaire. Enfin les résultats de simulation obtenus seront présentés et comparés aux différentes études (expérimentales et théoriques) existant dans la littérature.

II- MODÈLES ET MÉTHODES

II-1- Construction de la bicouche membranaire

Notre choix a porté sur le dimyristoyl-2,3-D-glycéro-1-phosphatidylcholine (DMPC) pour la construction de la bicouche phospholipidique. La structure chimique de DMPC est présentée dans la figure 1. Les chaînes aliphatiques de DMPC sont totalement saturées et de longueurs égales (14 atomes de carbone par chaîne). La tête polaire est sous forme zwitterion, totalement neutre. Le nombre total d'atomes par molécule (atomes d'hydrogènes compris) est 118.

Les coordonnées sélectionnées de départ sont celles de la molécule DLPE [4] (12 atomes de carbone par chaîne). Puis nous avons effectué les modifications suivantes avec le logiciel Sybyl [5] pour la construction de la molécule DMPC :

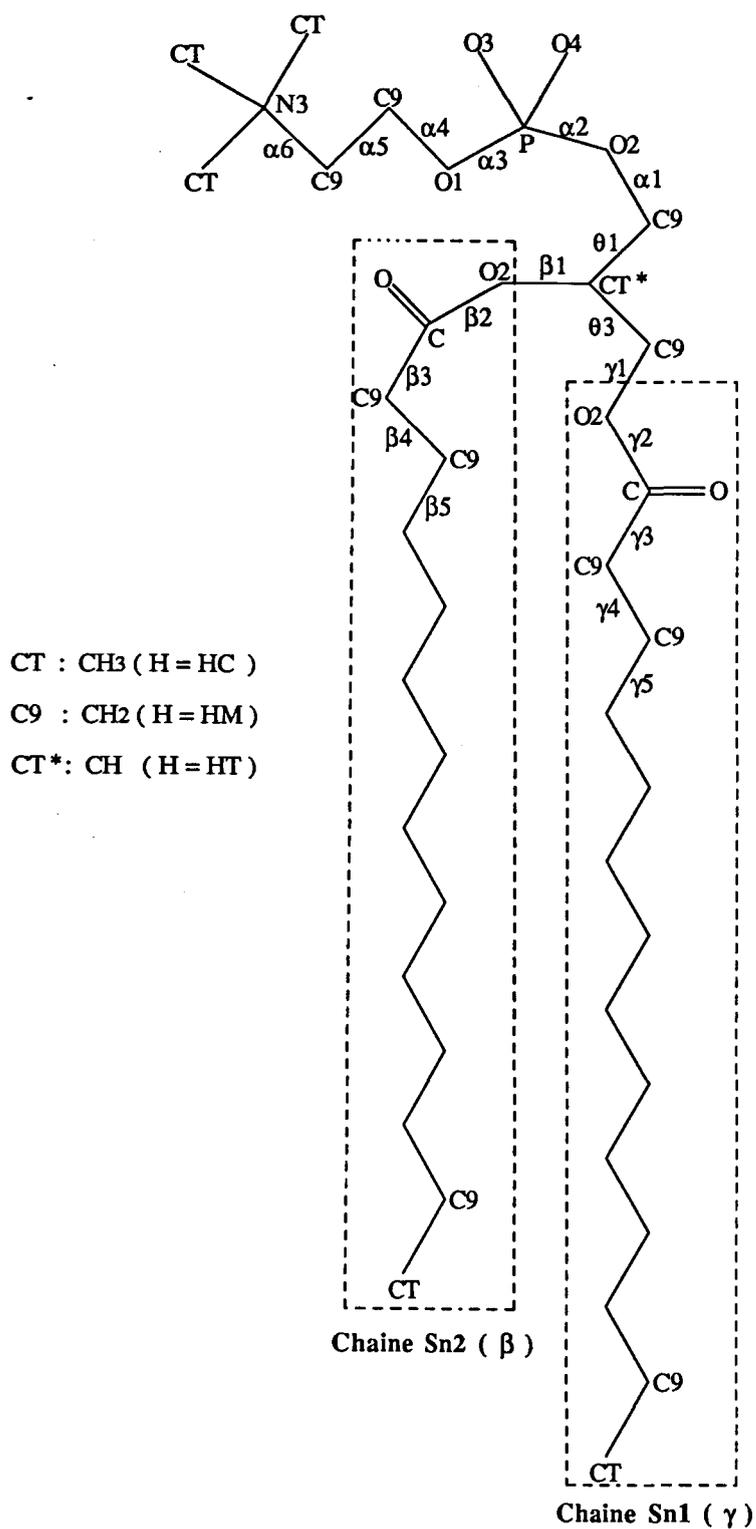


Figure 1 : Les noms chimiques des atomes des molécules phospholipidiques et les angles de torsion suivant Sundaralingam sont présentés. Nous illustrons ici la molécule de DMPC (14 atomes de carbone par chaîne). Les atomes d'hydrogène ne sont pas donnés.

- substitution de l'atome d'hydrogène terminal de chaque chaîne par un groupement éthyle (-CH₂-CH₃). La liaison C-C étant en configuration trans.

- le groupement ethanolamine (-CH₂-CH₂-N⁺H₃) est substitué par le groupement choline (-CH₂-CH₂-N⁺(CH₃)₃).

Une fois la molécule de DMPC obtenue, des transformations cristallographiques ont été utilisées pour construire un dimère de DMPC. Enfin ce dernier est répliqué suivant les directions y et z suivant l'opération 1x4x3 qui correspond à 24 molécules de DMPC. Les distances résultantes entre deux molécules adjacentes dans la même monocouche sont respectivement 10.8 Å et 5.75 Å suivant les directions y et z. Les chaînes hydrocarbonées sont approximativement parallèles à la normale de la bicouche (direction x). Ces dimensions latérales de la bicouche correspondent à une aire de la surface par tête polaire de 46.6 Å² et une épaisseur de la bicouche d'environ 50 Å.

Afin d'hydrater les groupes têtes polaires, une couche de molécules d'eau de 6 Å est ajoutée pour chaque région hydrophile de la bicouche par le logiciel Insight II [6]. Cela conduit à 284 molécules d'eau dans le système, ce qui correspond à une concentration de 11.8 H₂O/DMPC. Le nombre total d'atomes dans la bicouche hydratée est donc 3684 (figure 2).

II-2- Méthode de simulation de dynamique moléculaire

Le champ de force utilisé est SPASIBA avec les constantes de force et les paramètres géométriques déterminés auparavant. Il faut noter que durant ce travail la représentation atomique étendue a été adoptée. Dans les tableaux 1 et 2 sont regroupés respectivement les paramètres du champ de force et les charges partielles des atomes.

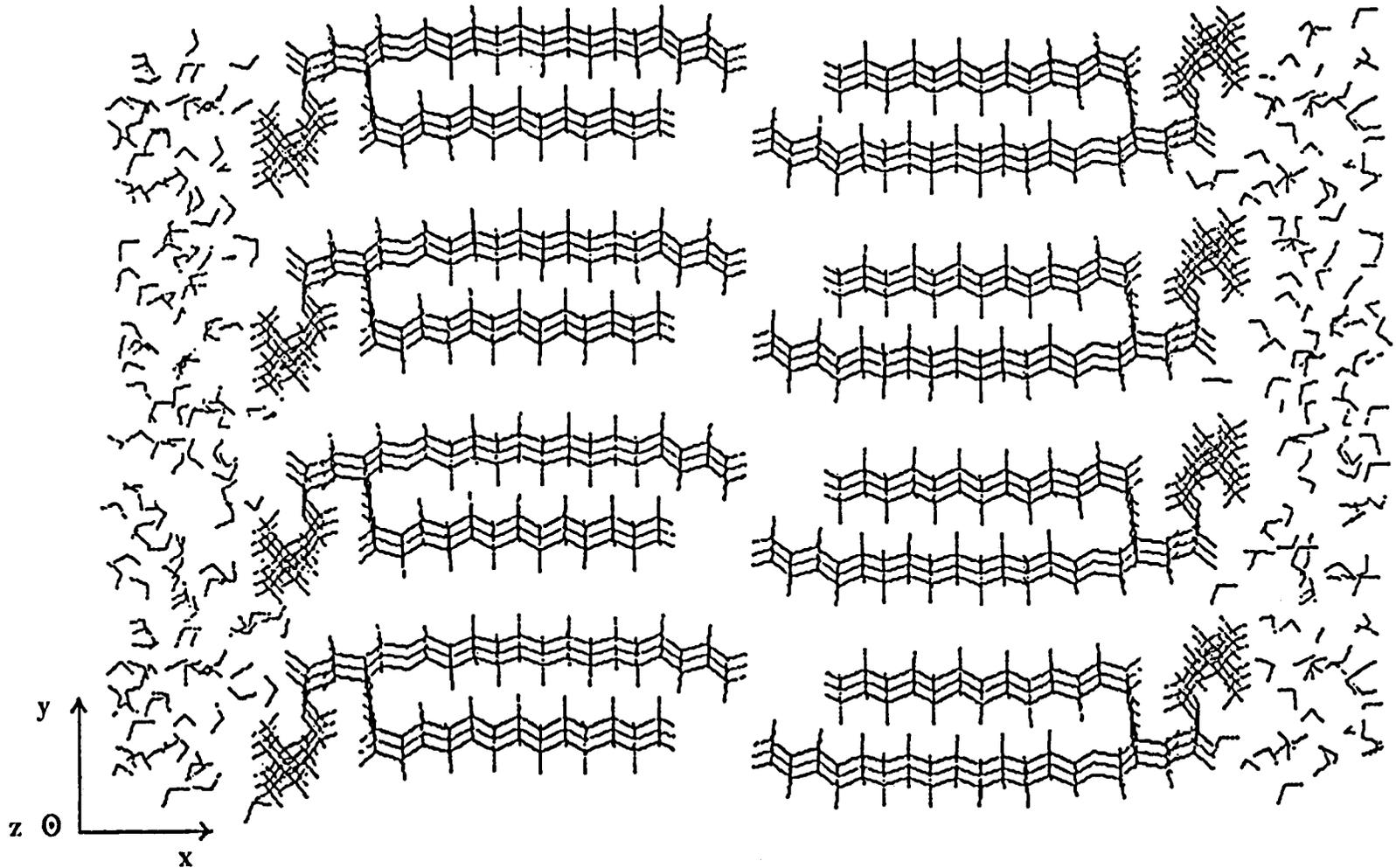


Figure 2 : Structure initiale de la bicouche hydratée (24 DMPC + 284 H₂O)

utilisée dans la simulation de dynamique moléculaire

Tableau 1 : Paramètres du champ de force SPASIBA^a

Liaisons					
Paramètres	K	r₀	Liaisons	K	r₀
CT-HC	320.0	1.11	N3-C9	187.0	1.50
C9-HM	291.3	1.11	N3-CT	154.0	1.50
CT-HT	293.3	1.11	C9-O1	209.0	1.45
C9-C9	165.0	1.53	C9-O2	209.0	1.45
CT-C9	165.0	1.53	P-O1	245.0	1.60
C=O	575.0	1.22	P-O2	245.0	1.60
C-O2	310.0	1.34	P-O3	530.0	1.49
CT-O2	209.0	1.45	P-O4	530.0	1.49
C9-C	295.0	1.52			

Angles							
Paramètres	H	F	θ	Paramètres	H	F	θ
HC-CT-HC	29.60	10.07	108.5	CT-C9-O2	35.00	26.00	111.5
HM-C9-HM	29.60	10.07	108.5	HM-C9-O2	10.00	95.00	107.5
HC-CT-C9	15.89	69.43	109.5	C9-O2-P	11.00	40.00	118.0
HM-C9-CT	15.10	69.43	109.5	O2-P-O3	20.00	50.00	111.0
HM-C9-C9	15.10	69.43	109.5	O2-P-O4	40.00	50.00	105.0
C9-C9-C9	18.70	47.47	111.8	O2-P-O1	14.00	25.00	109.0
HT-CT-C9	14.90	69.43	109.5	O3-P-O4	35.00	80.00	119.0
HT-CT-O2	10.00	95.00	107.5	O1-P-O3	40.00	50.00	105.0
C9-C-O	14.00	35.00	123.6	O1-P-O4	70.00	40.00	111.0
C9-C-O2	35.00	100.00	112.9	C9-O1-P	11.00	40.00	118.0
C9-C9-C	18.70	77.5	111.8	HM-C9-O1	10.00	95.00	107.5
O2-C-O	35.00	50.00	123.5	C9-C9-O1	35.00	26.00	111.5
HM-C9-C	15.10	69.43	109.5	C9-C9-N3	20.00	72.00	111.0
C-O2-CT	40.00	72.00	113.0	HM-C9-N3	13.00	78.00	109.0
C9-CT-O2	35.00	26.00	111.5	C9-N3-CT	24.00	43.00	110.0
C9-CT-C9	18.70	47.47	111.8	CT-N3-CT	14.00	23.00	110.0
HM-C9-CT	15.10	69.43	109.5	HC-CT-N3	8.00	101.00	109.0

Tableau 1 : (Suite)

Torsions			
Paramètres	V_n/2	γ	n
X-C9-C9-X	1.35	0.0	3
X-CT-C9-X	1.35	0.0	3
X-C9-C -O	0.1	0.0	3
X-C9-C -O2	0.3	0.0	3
X-O2-C -X	4.65	180.0	2
X-C9-O1-X	0.35	0.0	3
X-C9-O2-X	0.35	0.0	3
X-O*-P -X	0.35	0.0	3
C*-O2-P -O1	0.75	0.0	2
C*-O1-P -O2	0.75	0.0	2
N3-CT-C9-O*	0.15	0.0	3
N3-CT-C9-O*	1.0	0.0	2
X-N3-C9-X	1.5	0.0	3

Déformations hors du plan			
X-X-C=O	10.5	180.0	2

Constantes	
Kap (CT) (κ)	-3.6
Kap (C9) (κ)	-5.75
Trans (t)	15.1
Gauche (g)	-4.0
l (CH ₂)	2.88

^a Les constantes de force sont exprimées dans les unités suivantes : K, F en kcal mol⁻¹ Å⁻², H, t, g, l et κ en kcal mol⁻¹ rad⁻² et V_n en kcal mol⁻¹. Distances en Ångstroms et angles en degré.

Tableau 2 : Charges partielles des différents atomes des molécules phospholipidiques

Type d'atome	q	Fragment	
HC CT N3 C9 HM	0.055 -0.011 0.379 -0.011 0.055	Choline	
C9 HM O1 / O2 P O3 / O4	0.041 0.129 -0.740 1.566 -0.812	Groupe ment phosphaté	
HT CT C9 HM O2 C O	0.135 0.175 0.040 0.135 -0.450 0.560 -0.420	Glycérol et acides	
C9 HM CT HC	-0.150 0.075 -0.210 0.070	Alcane s	

Les charges résiduelles partielles des différents groupements sont issues de différents travaux. Pour Les groupements phosphatés et les groupements alkyles, elles ont été transférés de nos travaux effectués auparavant. Cependant les charges de la partie choline ont été prises des travaux d'Abraham et al. [7]. En ce qui concerne le groupement acétate, nous avons effectué un calcul de charge sur la molécule $\text{CH}_3\text{-O-C(=O)-CH}_3$ en utilisant la méthode ab initio au niveau Hartree-Fock avec la base 6-31G* [8].

La bicouche hydratée (24 DMPC + 28 H₂O) est initialement minimisée par la méthode de la plus grande pente (steepest descent) pendant 2000 pas, suivie par 4000 pas de la méthode du gradient conjugué. Cette minimisation a été effectuée sous des conditions périodiques aux frontières dans les trois dimensions.

Dans une méthode de simulation de dynamique moléculaire, les trajectoires atomiques sont obtenues par l'intégration des équations du mouvement de Newton. Nous avons appliqué l'algorithme d'intégration de Verlet [9] avec un pas d'intégration de 2 femtosecondes et à une température constante de 320K. Les vitesses initiales des atomes sont attribuées suivant la distribution de Maxwell-Boltzman à la température T= 320K. La distance de coupure adoptée pour les interactions non liantes est de 8 Å. La valeur de la constante diélectrique utilisée est de 1. Les interactions 1-4 de Van der Waals sont pondérées par un facteur de 0.50, tandis que les interactions électrostatiques sont totalement prises en compte. Toutes les longueurs des liaisons sont contraintes à leurs valeurs d'équilibre par la procédure Shake [10] durant la simulation.

Les résultats de dynamique (coordonnées, vitesses et énergies) sont collectés tous les 50 pas (qui correspond à 0.1 ps). Après une période d'équilibrage de 100 ps, la simulation de dynamique moléculaire a été effectuée pendant 300 ps.

III- RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Afin de permettre une meilleure comparaison des résultats obtenus avec ceux observés expérimentalement, il serait utile de prendre une seule nomenclature. En effet, nous avons utilisé durant ce travail la numérotation et la notation de Sundaralingam (figure 3).

III-1. Région hydrocarbonée

Cette région hydrophobe a fait l'objet de plusieurs études expérimentales et théoriques de simulation afin de comprendre son comportement structural et dynamique. Elle connaît des mouvements extrêmement rapides par rapport à ceux des autres parties de la bicouche phospholipidique. Ces mouvements sont principalement la réorientation (isomérisation) de chaque chaînon CH_2 avec le passage des conformations trans à gauche. La possibilité de différencier de nombreux groupements CH_2 le long de la chaîne aliphatique par deutériation permet d'avoir des renseignements au niveau de chaque liaison C-C [11-12].

Les techniques expérimentales les plus utilisées pour la détermination quantitative de désordre conformationnel dans les chaînes aliphatiques sont la RMN de deutérium et la spectroscopie infrarouge par transformée de Fourier. L'ensemble de ces techniques permet de déterminer :

- le paramètre d'ordre S (voir sa définition ci-après)

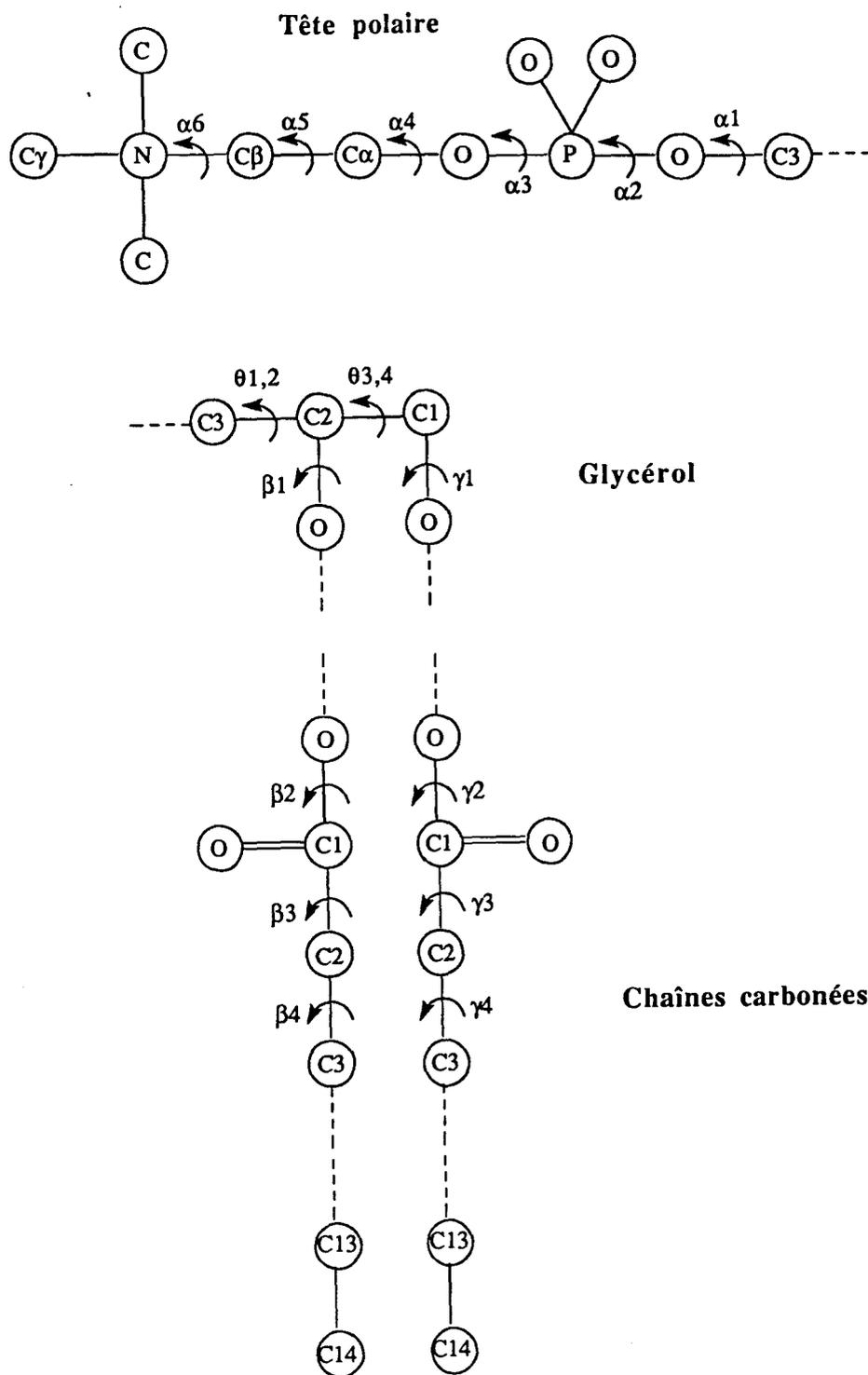


Figure 3 : Numérotation atomique et notation des angles de torsion selon Sundaralingam

- le nombre de conformères trans (n_t) et gauche (n_g) autour de chaque liaison C-C de la chaîne. Le plus fréquemment, on donne les nombres n_t et n_g par chaîne aliphatique.

- le nombre de "kinks" par chaîne. Un "kink" est un arrangement g^+tg^- ou g^-tg^+ qui contribue à garder la chaîne perpendiculaire au plan de la bicouche. L'effet du second gauche compense celui du premier qui entraîne une orientation parallèle de la chaîne au plan de la bicouche (Figure 4). Ces "kinks" maintiennent une nature cylindrique de la molécule lipidique qui est semblable à la conformation totalement trans.

III-1-1 Paramètre d'ordre

Le paramètre d'ordre est une source très importante pour l'information structurale et dynamique sur les lipides. il est relié à l'orientation moyenne des groupements méthylènes CH_2 de la chaîne hydrocarbonée et fournit l'information globale de l'ordre dans la bicouche phospholipidique. Le tenseur paramètre d'ordre est donné par l'équation suivante :

$$S_{ij} = \frac{1}{2} \langle 3 \cos\theta_i \cos\theta_j - \delta_{ij} \rangle \quad (1)$$

où θ_i , $\{i = x, y, z\}$, représente l'angle entre le $i^{\text{ème}}$ axe moléculaire et la normale de la bicouche. $\langle \rangle$ signifie la moyenne sur toutes les molécules du système et sur tout le temps de simulation. δ_{ij} est la fonction delta de Kronecker. Les axes moléculaires sont définis pour chaque chaînon CH_2 par [13] :

- x est l'axe le long du vecteur H-H (voir Figure 5)
- y est la bissectrice de l'angle H-C-H
- z est défini comme le vecteur perpendiculaire au plan formé par H-C-H.

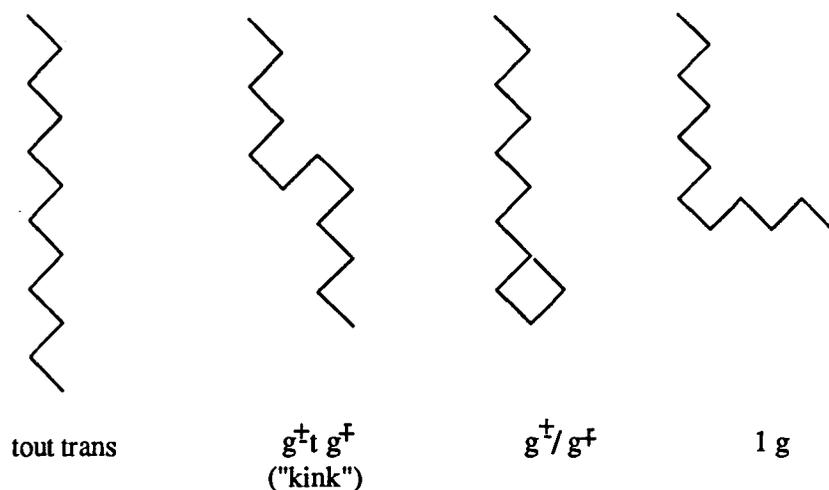


Figure 4 : Quelques conformations de chaînes aliphatiques montrant les effets d'une séquence "kink", d'une conformation gauche et d'une combinaison interdite g^+ / g^+ .

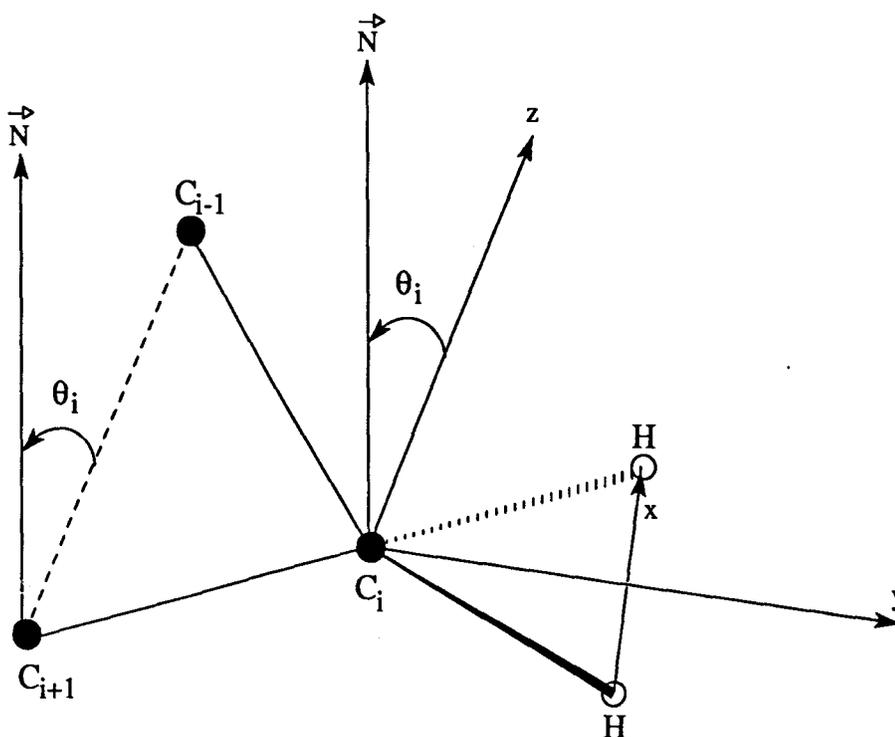


Figure 5 : Axes et angles impliqués dans le calcul du paramètre d'ordre. N est la normale à la bicouche.

Le paramètre d'ordre S_{zz} est appelé le paramètre d'ordre local. Il varie entre + 1.0 (correspondant aux liaisons C-C en configuration complètement trans et à la chaîne parallèle à la normale à la bicouche) et 0.5 (pour lequel les liaisons sont toutes en configuration trans, mais la chaîne est perpendiculaire à la normale). La valeur intermédiaire 0.0 signifie une distribution isotrope (les chaînons CH_2 n'ont aucune orientation préférentielle). La méthode la plus utilisée pour la détermination de l'ordre d'orientation dans les chaînes aliphatiques des molécules de lécithine est la RMN du deutérium sur des composés sélectivement deutériés. Cette méthode conduit à un paramètre d'ordre S_{CD} qui définit l'orientation moyenne du vecteur C-D par rapport à la normale de la bicouche.

Ce paramètre d'ordre S_{CD} est relié directement aux paramètres calculés par l'expression suivante [14] :

$$S_{CD} = (2/3) S_{xx} + (1/3) S_{yy} \quad (2)$$

A partir de la formule donnée par l'équation précédente (2), nous avons calculé les paramètres d'ordre $-S_{CD}$ pour les deux chaînes d'acides S_{n1} et S_{n2} , en fonction du numéro de l'atome de carbone. Les résultats sont présentés dans la Figure 6, ainsi que les valeurs moyennes sur les deux chaînes (S_{n1} et S_{n2}). L'examen de ces deux profils permet de soulever plusieurs points importants :

i) la comparaison des profils des paramètres d'ordres avec ceux obtenus expérimentalement [12,15-17], indique que durant la simulation, la bicouche de DMPC n'est pas dans une phase cristal liquide (L_{α}), mais plutôt dans une phase gel (L_{β}). En effet, les valeurs $-S_{CD}$ sont généralement supérieures à 0.3. Malheureusement, aucune donnée expérimentale sur la phase gel n'est disponible pour une comparaison quantitative.

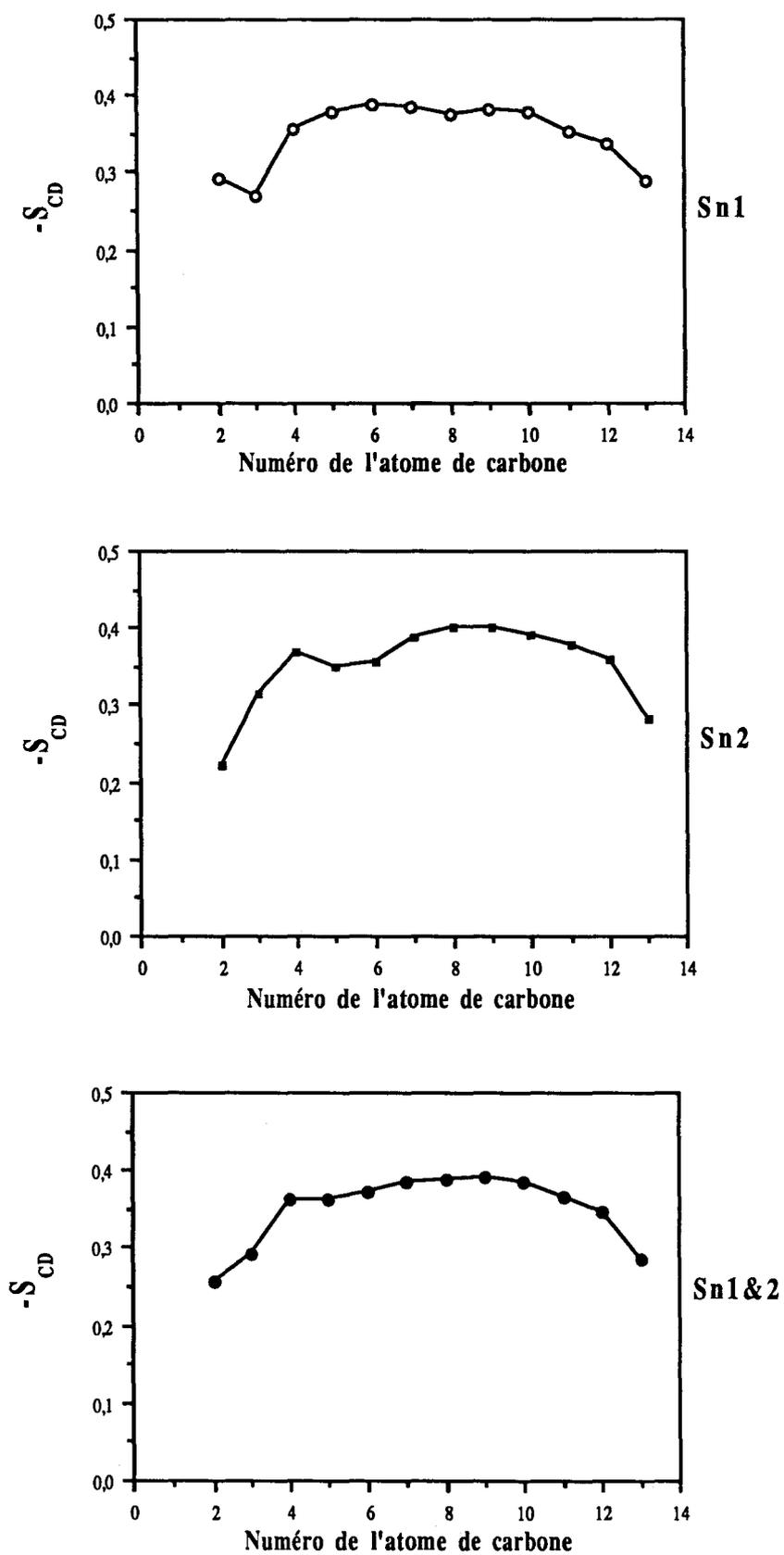


Figure 6 : Paramètres d'ordre des chaînes Sn1 et Sn2. Sn1&2 est la moyenne sur les deux chaînes.

ii) Les trois profils du paramètre d'ordre montrent un plateau au centre des chaînes hydrocarbonées (C3-C10). Ce phénomène a été observé expérimentalement dans tous les systèmes phospholipidiques [11,15-16,18] et a été aussi prédit par les calculs théoriques de dynamique moléculaire [19-21].

iii) Le paramètre d'ordre décroît progressivement à partir du carbone C10 vers le groupement terminal méthyle pour les deux chaînes S_{n1} et S_{n2} . Cela indique un désordre conformationnel des chaînes au voisinage du centre de la bicouche. Ce désordre au centre de la bicouche a été confirmé par les données expérimentales [11-15-18].

iv) Les valeurs des paramètres d'ordre pour les atomes de carbone C2 et C3 des deux chaînes S_{n1} et S_{n2} sont basses par rapport à celles des autres atomes de carbone. En ce qui concerne la chaîne S_{n2} , ce comportement a été observé dans plusieurs expériences [12,16]. Il a été interprété par le coude de la chaîne S_{n2} au début de la chaîne afin de conserver une orientation perpendiculaire du squelette glycérol par rapport au plan de la bicouche d'une part et une orientation parallèle de la chaîne S_{n2} à la chaîne S_{n1} d'autre part.

Pour la chaîne S_{n1} , le profil des paramètres d'ordre est qualitativement reproduit pour les deux premiers chaînons CH_2 ($-SCD(C3) < -SCD(C2)$). Cependant, leurs valeurs basses par rapport au plateau sont en désaccord avec l'expérience. Ce désaccord peut être dû aux paramètres diédres du champ de forces transférés des groupements acides, ce qui conduira ultérieurement à une nouvelle paramétrisation du groupement $R-O-C(=O)-R'$ (où R et R' sont des groupements aliphatiques) afin d'éviter ce désaccord.

III-1-2. Conformations des chaînes hydrocarbonées

L'aspect conformationnel de la région hydrocarbonée peut être aussi étudié par la probabilité de trouver un angle dièdre dans une configuration trans, gauche⁺ ou gauche⁻ d'une torsion donnée. Pour notre système simulé, nous avons calculé la distribution des angles de torsion sur 3000 configurations. Les résultats sont regroupés dans la figure 7 pour les deux chaînes (S_{n1} et S_{n2}), ainsi que leurs valeurs moyennes. Les numéros de torsion (axe des abscisses) sont numérotés dans un ordre croissant à partir du squelette glycérol (voir figure 3). Selon cette figure, on constate nettement que, dans les deux chaînes de DMPC, plus de 85% des angles dièdres sont dans une configuration trans. Si les angles de torsion autour des liaisons C1-C2 et C2-C3 sont exclus, une valeur de 89% est obtenue. Cela permet de conclure que la bicouche simulée est dans une phase gel.

A l'exception des deux premières torsions, la fraction des angles dièdre trans ne varie pas d'une façon significative le long des chaînes de DMPC. Plus précisément, la fraction gauche croît progressivement à partir de la torsion 8 vers le bout des chaînes. Ce phénomène a été aussi observé expérimentalement [22-23].

Les données expérimentales [24] et notre simulation sur la bicouche de DMPC montrent une large fraction gauche de la torsion 1. Cependant, la torsion 2 de la chaîne S_{n1} présente une large fraction gauche qui est en désaccord avec l'expérience. La raison de ce désaccord a été discutée auparavant (voir paramètre d'ordre). A noter qu'expérimentalement [25], les segments méthylènes C2 des deux chaînes possèdent un plus long temps de relaxation que le reste des groupements méthylène.

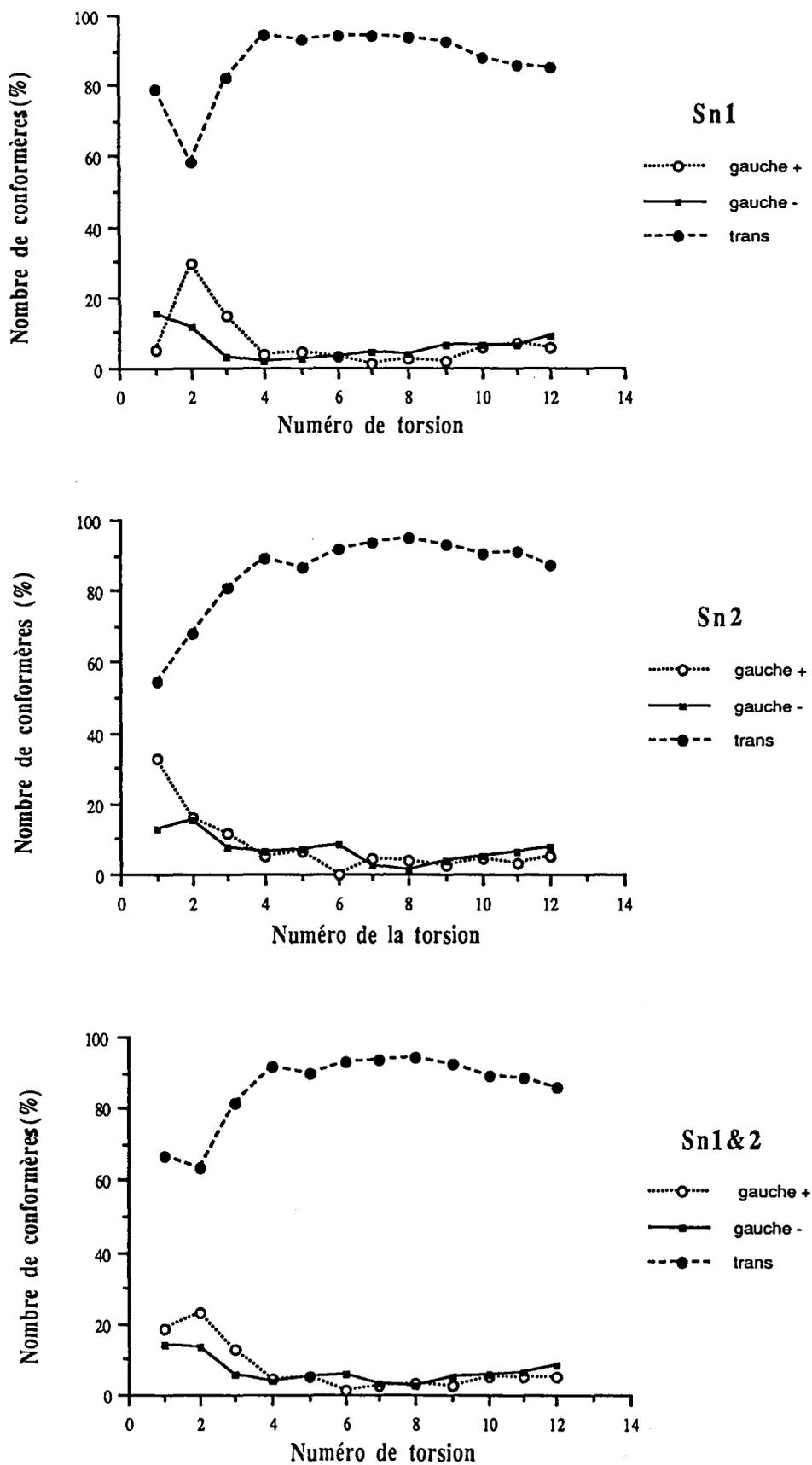


Figure 7 : Fractions des angles de torsion des chaînes Sn1 et Sn2. Sn1&2 est la moyenne sur les deux chaînes.

Nous avons calculé le nombre conformères gauche par chaîne $\langle n_g \rangle$. Le résultat est présenté dans le tableau ci-dessous et comparé avec ceux dérivés de l'expérience [26-27] en phase gel.

	Calc	Expt [26]	Expt [27]
Nombre de liaisons gauche / chaîne	1.74	1.70	0.6-1.6

La valeur calculée est en bon accord avec celle obtenue par Moore et al. [26]. Noter que la différence entre les deux chaînes est non significative statistiquement ($\langle n_g \rangle$ (Sn1) = 1.68 et $\langle n_g \rangle$ (Sn2) = 1.80).

La distribution des séquences "kinks" (g^+tg^- ou g^-tg^+) le long des chaînes hydrocarbonées a été effectuée. La valeur obtenue est de 0.13 "kinks" par chaîne. Les mesures dilatométriques dans une phase gel [28] ont été interprétées et conduisent à 0.1 "kinks" par chaîne.

III-2. Distribution des Atomes

Si les simulations de dynamique moléculaire sont réalistes, elles doivent en premier lieu reproduire le maximum des caractéristiques de la bicouche observées expérimentalement. Ces dernières permettent de déduire en premier temps, la phase correspondante de la bicouche (phase gel ou cristal liquide). Les paramètres les plus fréquents traduisant les caractéristiques de la bicouche phospholipidiques sont :

- la densité d'électrons qui permet de déterminer l'épaisseur de la bicouche et la phase correspondante

- les positions des atomes de carbone (soit des têtes polaires ou des chaînes hydrocarbonées) par rapport au centre de la bicouche

- la distance entre deux atomes d'azote ou de phosphore de monocouches différentes

- l'orientation moyenne des chaînes carbonées par rapport à la normale permettant de différencier spécifiquement la phase gel $L\beta$ (orientation presque parallèle) et $L\beta'$ (orientation faisant un angle supérieur à 30°)

- l'aire de la surface occupée par la tête polaire

Dans la Figure 8, le profil de la densité d'électrons le long de la normale de la bicouche est présenté. Ce profil illustre nettement le comportement observé expérimentalement pour la phase gel $L\beta$ [29]. En effet, deux maxima de la distribution de la densité d'électrons correspondent à la contribution des têtes polaires et de l'eau dans les deux monocouches. Ils sont très prononcés dans la région des positions maximales de la distribution des atomes de phosphore (voir la distribution des atomes de phosphore). Cependant, la densité d'électrons au centre de la bicouche (correspondant au groupement méthyle) n'est pas absente, mais seulement très basse. Alors que, dans la région des groupes méthylène CH_2 , la densité est constante. Les deux petits pics apparus approximativement à 13 \AA des deux surfaces de la bicouche, correspondent aux positions des groupements acétate des deux chaînes hydrocarbonées. Ces pics n'étaient pas observés expérimentalement. A partir du profil de la densité d'électrons, l'épaisseur de la bicouche du DMPC est approximativement 44 \AA , paramètre que l'on va déterminer avec plus de précision.

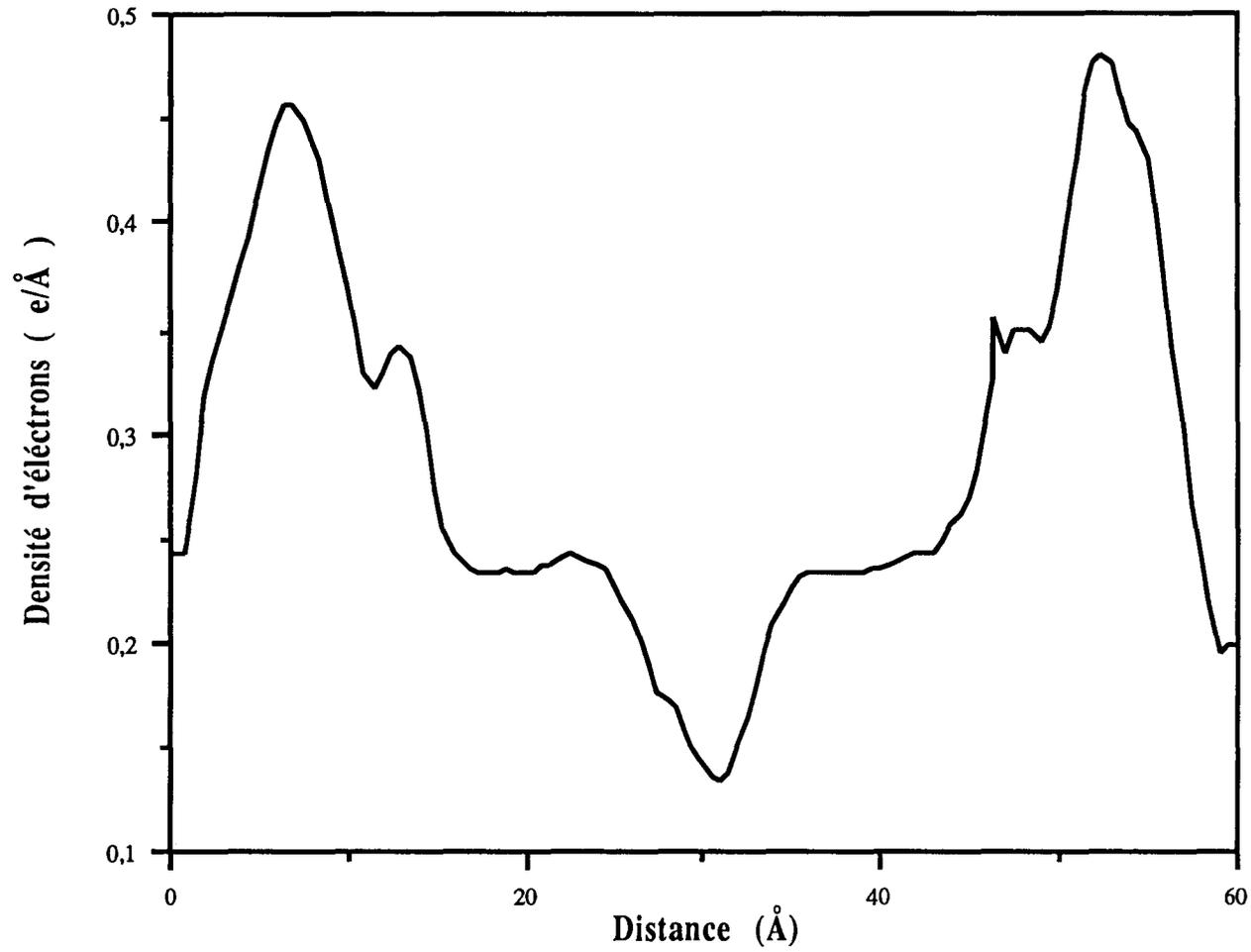


Figure 8 : Le profil de la densité d'électrons le long de la normale de la bicouche

La Figure 9 présente les distributions de l'eau, des atomes d'azote, de phosphore et d'oxygène du carbonyle le long de la normale de la bicouche. A partir de cette figure, il est clair qu'une interface de diffusion existe, avec une pénétration des molécules d'eau dans la bicouche jusqu'à une profondeur correspondant aux positions des groupements C=O. La région hydrocarbonée est dépourvue d'eau. Cela a été confirmé expérimentalement par diffraction des neutrons [30-31]. Définissant l'interface de diffusion de la bicouche comme étant la région où la concentration de l'eau est entre 10% et 90% de sa valeur maximale [19], la largeur de l'interface obtenue est environ 10.5 Å. Cette valeur est proche de celle obtenue expérimentalement à 13 Å. Selon la figure 9, l'épaisseur de la bicouche est 43.5 Å (elle est définie comme étant la distance P-P ou N-N). Dans notre cas, on a utilisé la distance P-P, puisque la distribution des atomes d'azote est très étendue par rapport à la distribution des atomes de phosphore. Cette large distribution peut être expliquée par la grande mobilité du groupement choline.

L'absence de données expérimentales pour la phase gel du DMPC (épaisseur de la bicouche, distance des atomes par rapport au centre de la bicouche, ...) nécessite la comparaison avec les données observées pour le DPPC. En effet, les molécules de DPPC contiennent deux carbones de plus dans les chaînes carbonées par rapport aux molécules du DMPC. Une correction des données expérimentales du DPPC est donc nécessaire. Pour modifier les résultats du DPPC, et permettre une comparaison directe avec le DMPC, il semble raisonnable de soustraire 3 Å aux valeurs expérimentales [30,32]. Par conséquent, la valeur de l'épaisseur de la bicouche calculée (43.5 Å) est en accord avec les valeurs modifiées du DPPC 42 Å [33] et 45 Å [30,34] par diffraction des neutrons, et 43 Å [35] et 45.5 Å [36] par diffraction des rayons X.

La diffraction des neutrons peut être utilisée pour déterminer les positions des atomes dans la bicouche avec une grande précision. Les résultats expérimentaux et ceux obtenus par dynamique moléculaire sont présentés dans le tableau 3. Dans ce tableau les résultats expérimentaux correspondent à la phase gel du DPPC d'une part et d'autre

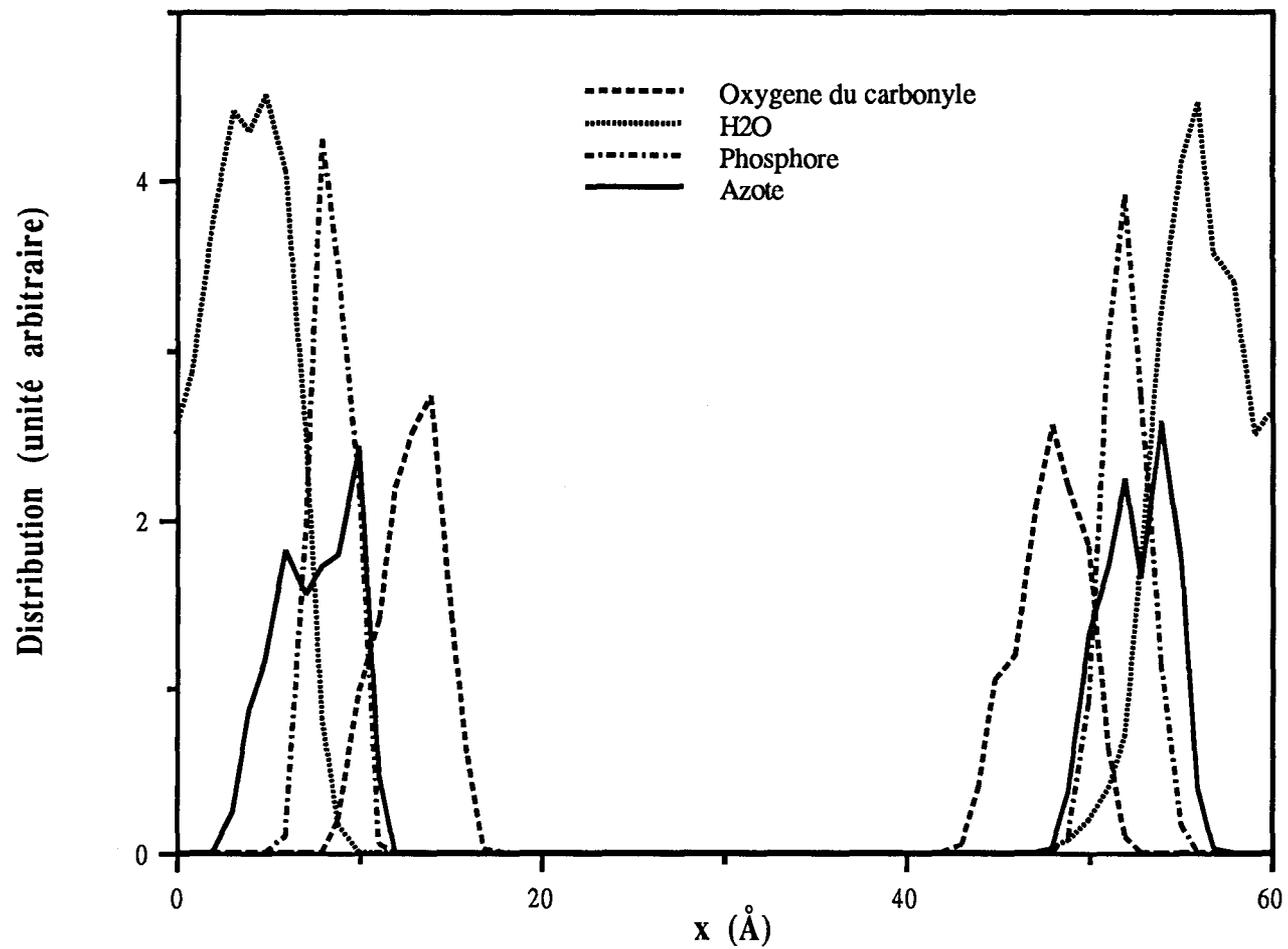


Figure 9 : Distribution le long de la normale de la bicouche des molécules d'eau, des atomes d'azote et de phosphores

Tableau 3 : Distance des atomes par rapport au centre de la bicouche

atome	exptl (Å) [30,31]	exptl modifiées (Å)	DM/(Å)
C α	23.6 \pm 1.0	22.1 \pm 1.0	21.3
C β	24.1 \pm 1.0	22.6 \pm 1.0	21.5
C α	24.4 \pm 0.6	22.9 \pm 0.6	21.1
C	21.6 \pm 1.5	20.1 \pm 1.5	19.8
C4	15.4 \pm 1.5	13.9 \pm 1.5	13.9
C5	13.7 \pm 1.5	12.2 \pm 1.5	12.8
C7 (C9)	9.8 \pm 1.0	9.8 \pm 1.0	10.4
C12 (C14)	4.1 \pm 1.0	4.1 \pm 1.0	4.3
C13 (C15)	2.5 \pm 1.0	2.5 \pm 1.0	3.2

part, les valeurs modifiées sont obtenues par soustraction de 1.5 Å à l'exception des 3 derniers atomes.

En général, il y a un bon accord entre les valeurs calculées et observées. Cet accord est meilleur dans la région hydrocarbonée que dans celle des têtes polaires. Les données expérimentales ne différencient pas les chaînes hydrocarbonées S_{N1} et S_{N2} . Cependant, l'analyse des résultats de dynamique moléculaire indique que la chaîne S_{N1} est en moyenne plus proche du centre de la bicouche que la chaîne S_{N2} . Cet effet a été prouvé expérimentalement [37]. La chaîne carbonée S_{N1} observée pénètre davantage dans la région hydrocarbonée que la chaîne S_{N2} . La différence est de l'ordre de 1 Å à 2 Å dans la phase L_{β} [38]. Cela s'explique par le fait que la chaîne 1 commence à partir du squelette glycérol parallèle avec la normale de la bicouche, tandis que la chaîne 2 est initialement inclinée par rapport à celle ci.

Les fonctions de distribution radiales de l'azote/eau et du phosphore/eau sont présentées dans les Figures 10 et 11 respectivement. Il est clair que la distribution de l'eau autour de l'azote est plus ordonnée qu'autour du phosphore.

Les premières couches d'eau autour de l'azote sont situées à 4.5 Å et 6.7 Å. Puis à longue distance, la fonction de distribution radiale azote/eau oscille autour de l'unité. En ce qui concerne la fonction de distribution radiale phosphore/eau, elle présente un maximum autour de 3.5 Å. Cependant, à longue distance cette fonction s'éloigne de l'unité. Cette divergence indique que le groupement phosphate est totalement hydraté en formant des liaisons hydrogène avec l'eau. Autrement dit, il y a une compétition entre les interactions électrostatiques et les liaisons hydrogène (HW...PO⁻²).

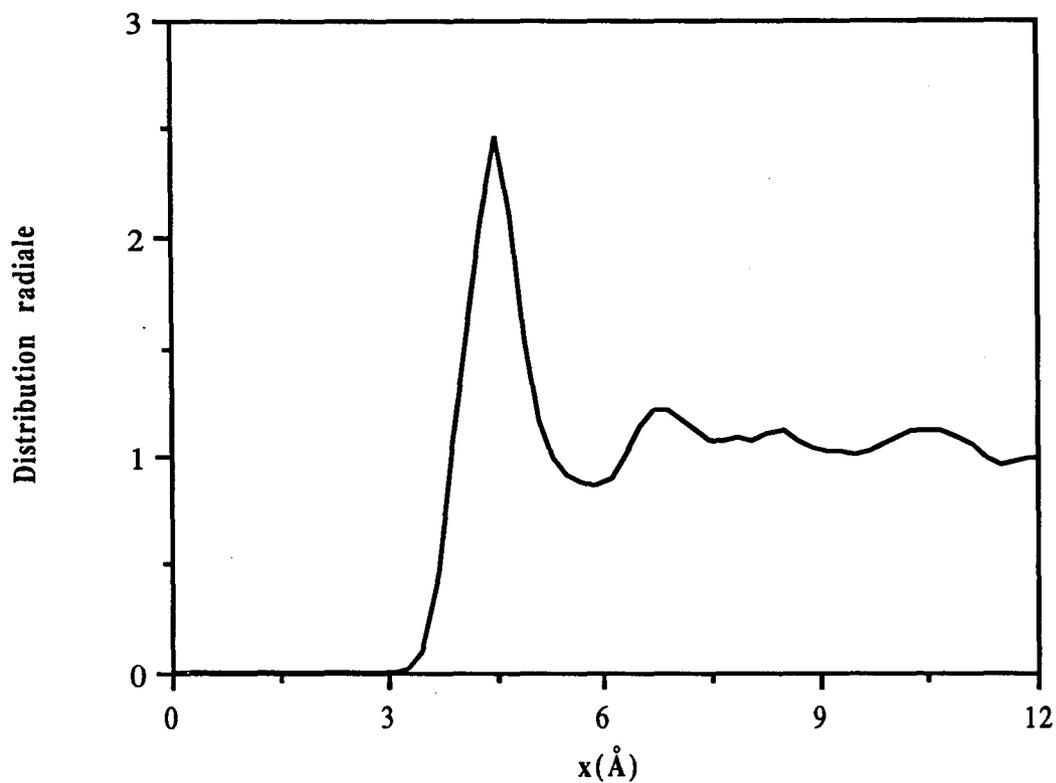


Figure 10 : Distribution radiale des molécules d'eau autour de l'atome d'azote

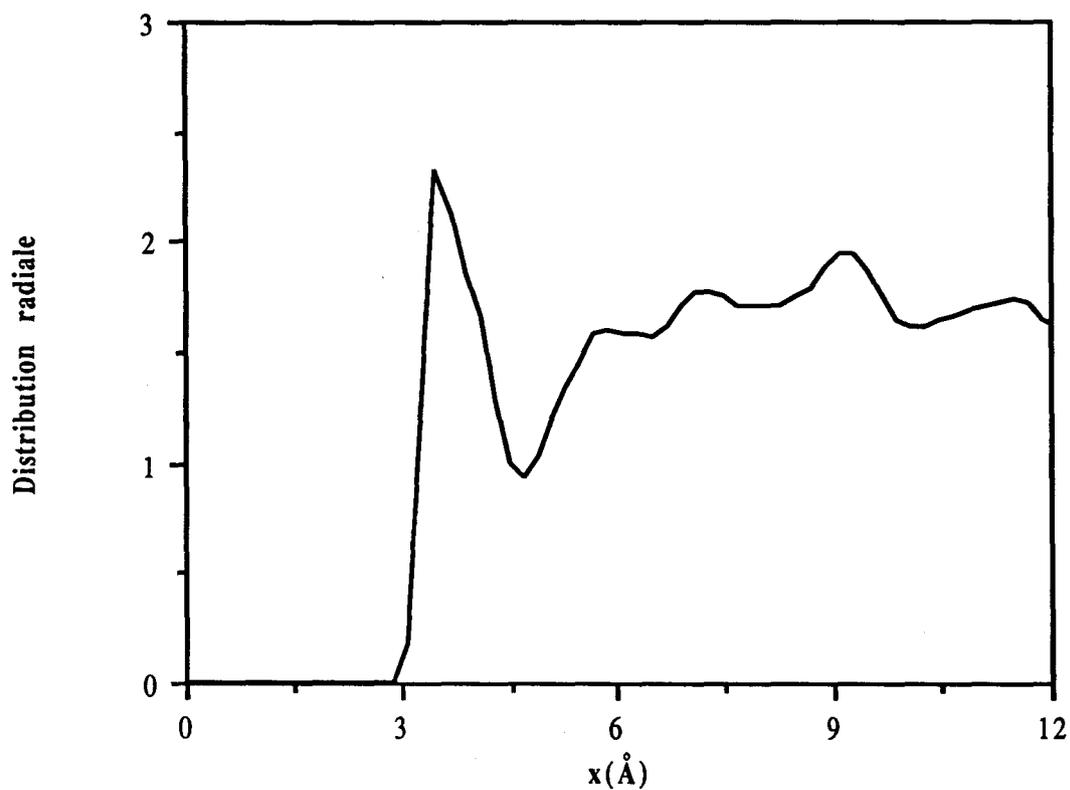


Figure 11 : Distribution radiale des molécules d'eau autour de l'atome de phosphore

Enfin, nous avons calculé l'inclinaison moyenne des chaînes aliphatiques par rapport à la normale à la bicouche. Cette inclinaison est déterminée par l'angle θ défini comme suit :

$$\langle \theta_{i,m,c} \rangle = \text{Angle} (N, V_c)$$

où V_c est le vecteur chaîne. Il est défini comme étant le vecteur reliant les milieux des liaisons C2-C3 et C10-C11 dans une chaîne donnée. $\langle \rangle$ correspond à la moyenne sur toutes les configurations i , toutes les molécules m et toutes les chaînes c . La valeur obtenue de θ est de 9° (avec une valeur maximale de 31°). Cela permet de conclure que la phase gel correspond à la phase $L\beta$ (au lieu de $L\beta'$).

III-3. Région des têtes polaires

C'est la région hydrophile en contact direct avec l'eau et la partie la plus chargée de la bicouche. Le comportement des têtes polaires est probablement très important en terme d'effet d'hydratation de la bicouche et aussi en terme d'interaction d'un soluté chargé avec la bicouche. De plus, les interactions électrostatiques entre les têtes polaires sont à la base de l'évaluation de l'aire de la surface observée. Par conséquent, il est important de reproduire le comportement dynamique des têtes polaires observé expérimentalement par les méthodes de simulations de dynamique moléculaire, par exemple, afin d'évaluer la fiabilité du champ de forces utilisé pour l'étude des systèmes membranaires plus complexes. Le comportement dynamique des têtes polaires nécessite l'étude de :

- leur orientation par rapport à la normale de la bicouche.
- leur conformation et leur flexibilité.

III-3-1. Orientation des têtes polaires

Afin d'évaluer l'orientation des têtes polaires, nous avons calculé la distribution angulaire, autour de la normale de la bicouche, du vecteur dipôle. La méthode de calcul est donnée dans l'annexe I. Ce vecteur dipôle peut, a priori, varier de 0° (ce qui signifie que la tête polaire est immergée dans le solvant) à des valeurs supérieures à 90° (ce qui signifie que la partie choline se replie sur la région hydrocarbonée). La valeur moyenne de cet angle est de 90° , le vecteur dipôle étant dans le plan de la bicouche.

La distribution angulaire $f(\theta)$ obtenue pendant 300 ps de simulation est représentée dans la figure 12 où θ est l'angle entre le vecteur dipôle et la normale à la bicouche. On constate que les têtes polaires n'adoptent que des orientations variant de 50° à 150° . Les orientations les plus fréquentes sont par ordre décroissant 78° et 104° . Cela est en accord avec les données expérimentales [39-42] qui suggèrent que les vecteurs dipôle sont presque perpendiculaires à la normale de la bicouche.

Dans le tableau suivant nous comparons les résultats de simulation de dynamique moléculaire des champs de force SPASIBA et GROMOS [19] concernant le vecteur dipôle.

	Etendue de θ	valeur(s) moyenne(s)
SPASIBA	$50^\circ - 150^\circ$	74° et 104°
GROMOS	$15^\circ - 160^\circ$	59°
Exptl [39,42]	flexibilité réduite	autour de 90°

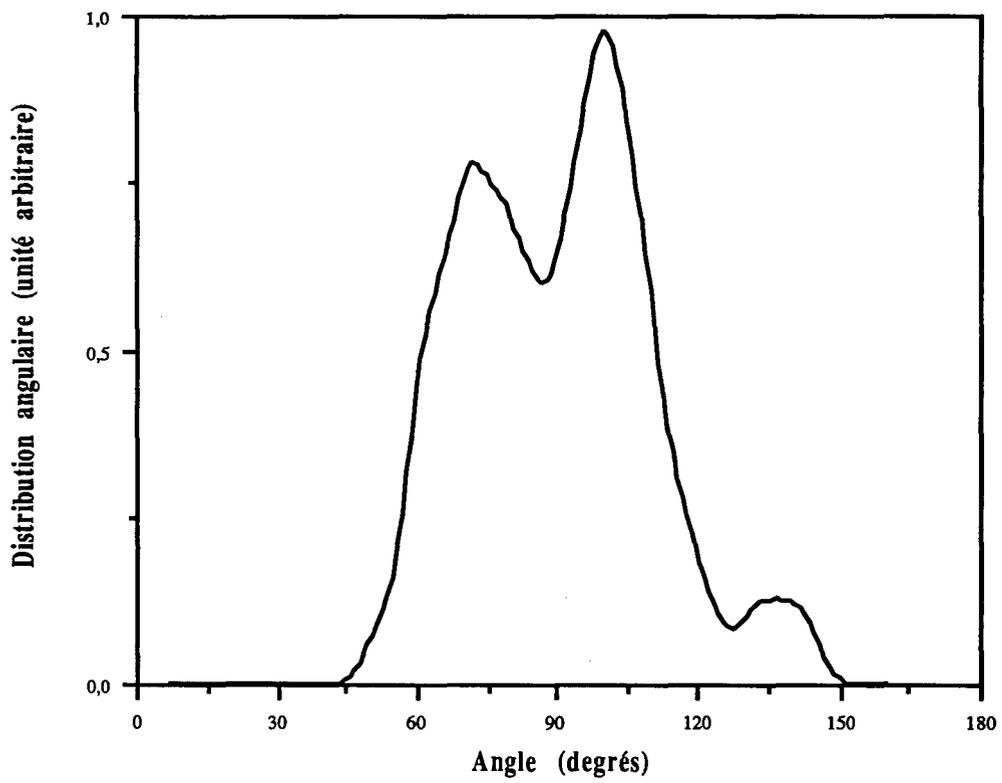


Figure 12 : Distribution angulaire du vecteur dipole par rapport à la normale de la bicouche

Il apparaît clairement que le champ de force SPASIBA reproduit mieux les données expérimentales que le champ de force GROMOS [19].

III-3-2. Conformations et flexibilité

Nous allons discuter des conformations des têtes polaires sous forme de distribution des populations des angles de torsions (trans, gauche⁺ et gauche⁻). Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

Torsions	g ⁺	t	g ⁻
α_1	0.10	0.69	0.20
α_2	0.40	0.16	0.44
α_3	0.46	0.17	0.37
α_4	0.30	0.60	0.10
α_5	0.50	0.07	0.43

Les résultats des simulations de dynamique moléculaire pour l'angle de torsion α_5 montre une large fraction des angles diédres gauches : 93%. Cela est en accord avec plusieurs résultats expérimentaux RX [43-44], DMR [42], Raman et PMR [45] qui prévoient une prédominante fraction de torsions gauches. L'angle dièdre α_4 a une très légère préférence trans (57%) par rapport à la fraction gauche (43%). Han et al [46] en

utilisant la RMN du proton prévoit respectivement pour α_4 69% et 31% des fractions trans et gauche.

Les torsions α_2 et α_3 adoptent principalement les séquences g^+g^+ ou g^-g^- qui sont en bon accord avec les résultats expérimentaux [39,44]. Enfin, l'angle dièdre α_1 a une tendance à se trouver en configuration trans (69%), ceci a été observé expérimentalement par Seelig et al [47] et Hausser et al. [44]. Des modèles théoriques [48-49] ont prédit une large fraction trans pour α_1 .

Dans le tableau ci-dessous, nous comparons le pourcentage des populations de conformères obtenues à l'aide des champs de forces AMBER [50], GROMOS[19] et SPASIBA.

Torsions	SPASIBA	AMBER [50]	GROMOS [19]	Exptl [39,42,47]
α_1	t (69%)	t (66%)	t (70%)	t
α_2	g (84%)	g (81%)	g (74%)	g
α_3	g (83%)	g (78%)	g (73%)	g
α_4	t (57%)	t (76%)	t (72%)	t-g
α_5	g (93%)	t (91%)	t (57%)	g

D'après le tableau, on constate que le champ de forces SPASIBA reproduit toutes les données expérimentales. Par contre, AMBER prévoit une large fraction trans

(91%) et GROMOS un équilibre entre trans et gauche pour α_5 , alors qu'expérimentalement cette torsion est purement gauche [42,45]. De même, GROMOS prédit environ 1/3 de population en configuration trans pour α_2 et α_3 , cependant expérimentalement ces deux torsions tendent toujours vers des séquences g^+g^+ ou g^-g^- à cause des encombrements stériques.

III-4. Région glycérol

Le groupement glycérol peut être considéré comme une partie centrale de molécules phospholipidiques à laquelle trois substituants sont liés. Le groupe tête polaire est attaché à l'atome C (1) du glycérol par une liaison phosphoester et les deux chaînes hydrocarbonées sont liées par des liaisons ester ou ether aux atomes C(2) et C(3).

Le squelette glycérol est situé à la frontière de la région des molécules d'eau et est substantiellement solvato. Il est considéré comme un point pivot de quelques mouvements rigides de la tête polaire et des deux chaînes hydrocarbonées. Etant donné son importance, il a été très étudié par la RMN [46,51-52] afin de déterminer sa structure et sa dynamique dans des agrégats de phospholipides telles les micelles ou bicouches.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'orientation du squelette glycérol en calculant la distribution angulaire du vecteur C1-C3 par rapport à la normale de la bicouche. Le résultat est présenté sur la figure 13. L'orientation de ce groupement montre une vaste distribution (0-90°) avec une valeur plus probable autour de 30° relative à la normale de la bicouche. Expérimentalement il a été observé que ce groupement est orienté approximativement perpendiculairement au plan de la bicouche [53].

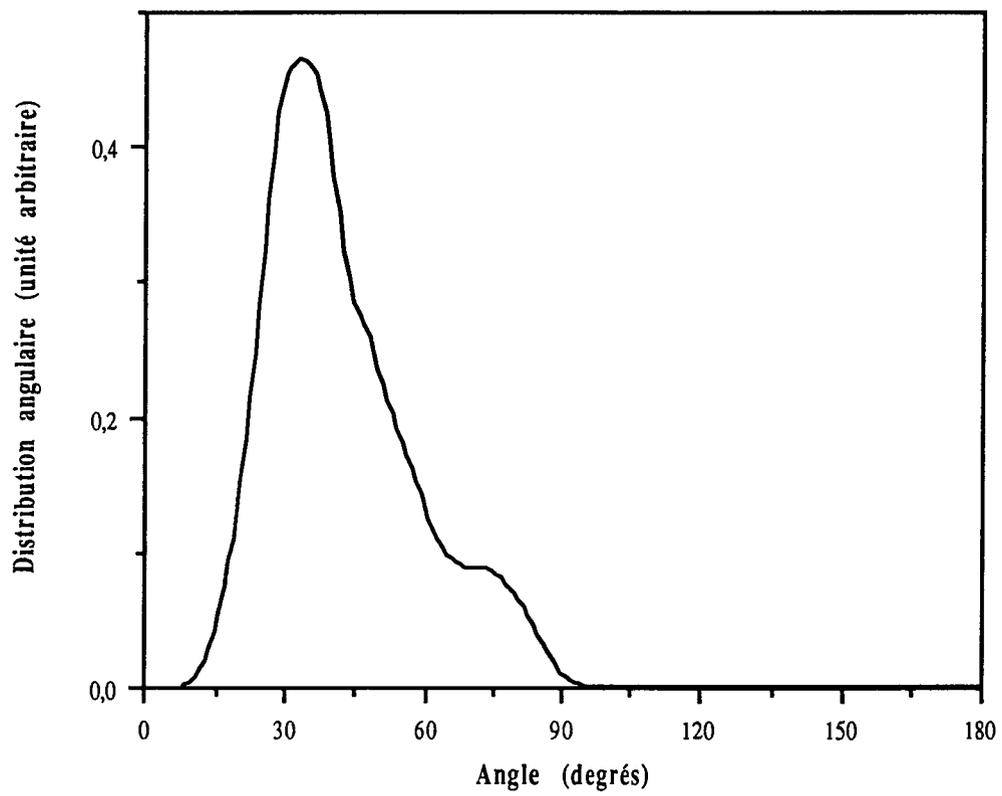


Figure 13 : Distribution angulaire du vecteur glycérol par rapport à la normale de la bicouche

Concernant l'aspect conformationnel du groupement glycérol, les résultats de la dynamique moléculaire sont collectés dans le tableau suivant sous forme de populations de simples torsions individuelles ($\theta_1 - \theta_4$).

Torsions	g^+	g^-	t
θ_1	52	48	0
θ_2	34	38	28
θ_3	4	3	93
θ_4	45	53	2

Il apparaît clairement que les angles diédre du squelette glycérol adoptent des conformations restreintes à l'exception de l'angle de torsion θ_2 . Cela a été confirmé expérimentalement en utilisant la RMN sur une série de molécules de phospholipides [46,51].

Nous avons par ailleurs calculé les combinaisons des différentes séquences des angles diédre (θ_1 - θ_4). Les séquences conformationnelles les plus stables des angles θ_1 - θ_4 par ordre décroissant sont $g^+g^-tg^-$, $g^-g^+tg^+$, g^-ttg^- et g^+ttg^- . Ces séquences couvrent plus de 90% de l'ensemble. Il apparaît donc que le squelette glycérol est plus rigide que la tête polaire. Particulièrement la séquence tg pour θ_3 - θ_4 est un facteur majeur de stabilisation. A partir de la RMN [51], cette séquence fait pratiquement l'unanimité dans tous les phospholipides. Les méthodes théoriques prédisent aussi une large fraction de la séquence tg [19,50]. Cette préférence conformationnelle permet d'orienter les chaînes hydrocarbonées vers le centre de la bicouche et d'éviter leur encombrement stérique.

IV. CONCLUSION

Dans ce travail, la simulation par dynamique moléculaire d'un modèle d'une bicouche hydratée en phase gel a été décrite. Les résultats obtenus ont permis de reproduire de nombreuses données expérimentales. Par conséquent, ils fournissent une aide appréciable à la connaissance de la structure et de la dynamique des membranes biologiques.

Les paramètres d'ordre, les populations conformationnelles, la distribution d'atomes et des molécules d'eau dans la bicouche, le profil de la densité de charges, ainsi que d'autres propriétés ont été bien reproduites.

La comparaison de nos résultats avec ceux obtenus avec les autres champs de forces (AMBER, CHARMM et GROMOS) montre que la fonction énergie potentielle empirique SPASIBA et les paramètres qui l'accompagnent est plus fiable et peut être utilisée en confiance dans les simulations dynamiques. A titre d'exemple, le champ de force AMBER fournit des résultats en désaccord avec l'expérience en ce qui concerne l'orientation des têtes polaires, tandis qu'en utilisant SPASIBA, le comportement conformationnel de ces groupements est bien reproduit.

Le seul désaccord avec l'expérience se situe au niveau de la région glycérol, plus précisément au niveau du groupement acétate. Mais ceci sera rapidement corrigé par une paramétrisation ultérieure.

REFERENCES

- 1 - R.B. Gennis, *Biomembranes : Molecular Structure and Function*, Springer-Verlag, New York, 1989.
- 2 - P. Yeagle, Ed., *The structure of Biological Membranes*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1991.
- 3 - M. Sundaralingam, *Ann. N. Y. Acad. Sci. U.S.A.*, 195 (1972) 324.
- 4 - M. Elder, P.B. Hitchcock, R. Mason and G.G. Shipley, *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, 354 (1977) 157.
- 5- Tripos associate, assigne St Louis Mo, USA, Sybyl (1988) 189-213.
- 6 - *Insight II User Guide*, version 2.3.5. San Diego : Biosym Technologies, 1994.
- 7 - R.J. Abraham and B. Hudson, *J. Comput. Chem.*, 6 (1985) 173-
- 8 - M.J. Frisch, G.W. Trucks, M. Head-Gordon, P.M.W. Gill, M.W. Wong, J.B. Foresman, B.G. Johnson, H.B. Schlegel, M.A. Robb, E.S. Repogle, R. Gomperts, J.L. Andres, J.S. Raghavachari, J.S. Binkley, C. Gonzalez, R.L. Martin, D.J. Fox, D.J. Defrees, J. Baker, J.J.P. Stewart and J.A. Pople, *Gaussian, Inc. Pittsburgh, P.A.*, 1992.
- 9 - L. Verlet, *Phys. Rev.* 159 (1967) 98-103.
- 10 - J.P. Ryckaert, G. Ciccotti and H.J.C. Berendsen, *J. Comput. Phys.*, 213 (1977) 327-341.
- 11 - J. Seelig, *Q. Rev. Biophys.*, 10, (1977) 353-418.
- 12 - J. Seelig and A. Seelig *Q. Res. Biophys.*, 13 (1980) 19-61
- 13 - P. Van der Floeg and H.J.C. Berendsen, *Mol. Phys.*, 49, (1983) 233-
- 14 -E. Egleberts and H.J.C. Berendsen, *J. Chem. Phys.*, 89 (1988) 3718.
- 15- A. Seelig and J. Seelig, *Biochemistry*, 13 (1974) 4839-4845.
- 16 - E. Oldfield, M. Meadows, D. Rice and R. Jacobs, *Biochemistry*, 17 (1978) 2727-2740.
- 17 - P. Meier, E. Ohmes and G. Kothe, *J. Chem. Phys.*, 85 (1986) 3598-3614.
- 18 - M. Lafleur, P.R. Cullis and M. Bloom, *Eur. Biophys. J.*, 19 (1990) 55.

- 19 - E.Egberts, S.J. Marrink and H.J.C. Berendson, *Eur. Biophys. J.*, 22 (1994) 423-436
- 20 - H. Heller, M. Schaefer and K. Schulten, *J. Phys. Chem.*, 97 (1993) 8343-8360.
- 21 - P.Huan, J.J. Perez and G.H. Loew, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 11 (1994) 927-956.
- 22 - R. Mendelsohn, M.A. Davies, J.W. Brauner, H.F. Schuster and R.A. Dluhy, *Biochemistry*, 28 (1989) 8934-8939.
- 23 - R. Mendelsohn, M.A. Davies, H.F. Schuster, Z. Xu and R. Bittman, *Biochemistry*, 30 (1991) 8558-8563.
- 24 - C. Mayer, K. Müller, K. Weisz and G. Kothe, *Liq. Cryst.*, 3 (1988) 797-806.
- 25 - E. Rommei, F. Noack, P. Meier and G. Kothe, *J. Phys. Chem.*, 92 (1988) 2981-987.
- 26- D.J. Moore, M. Wyrwa, C.P. Reboulleau and R. Mendelsohn, *Biochemistry*, 32 (1993) 6281-6287.
- 27 - D.A. Pink, T.J. Green and D. Chapman, *Biochemistry*, 19, (1980) 349-356.
- 28 - H. Taible and D.H. Haynes, *Chem.Phys. Lipids*, 7 (1974) 324.
- 29 - T.J. Mc Intosh, *Biochemistry*, 25 (1986) 4948-4952.
- 30 - G. Büldt, H.U. Gally, A.D.J. Seelig, *J. Mol. Biol.*, 134 (1979) 673-691.
- 31 - G. Zaccai, J.K. Blasie and B.P. Schoenborn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72 (1980) 376-380.
- 32 - G. Zaccai, C. Eüldt, A. Seelig and J. Seelig, *J. Mol. Biol.*, 134 (1979) 693-706.
- 33 - L.F. Braganza and D.L. Worcester, *Biochemistry*, 25 (1986) 2591-2596.
- 34 - G. Büldt, H.U. Gally, A. Seelig and J. Seelig, *Nature*, 271 (1978) 182-184.
- 35 - D. Chapman, R.W. Williams and B.D. Ladbrooke, *Chem. Phys. Lipids*, 1 (1957) 445-475.
- 36 - A. Tardieu, V. Luzzati and F.C. Reman, *J. Mol. Biol.*, 75 (1973) 711-733.
- 37 - K.K. Eklund, J.A. Virtanen, P.K.J. Kinnunen, J. Kasurinen and P.J. Somerharju, *Biochemistry*, 31 (1992) 8560-8565.
- 38 - A. Seelig, J. Seelig, *Biochim. Biophys. Acta*, 406 (1975) 1-5.
- 39 - J. Seelig, H.U. Gally and R. Wohlgemuth, *Biochim. Biophys. Acta*, 467 (1977) 109-119.

- 40- G. Büldt and R. Wohlgemuth, *J. Membrane Biol.*, 58 (1981) 81-100
- 41 - H. Akutsu and T. Nagamori, *Biochemistry*, 30 (1991) 4510-4516.
- 42 - J. Seelig, *Biochim. Biophys. Acta*, 515 (1978) 105-140.
- 43 - M. Sundaralingam, *Ann. N.Y. Acad. Sci. USA*, 195 (1972) 324-355.
- 44 - H. Hauser, I. Pascher, R.H. Pearson and S. Sundell, *Biochim. Biophys. Acta*, 650 (1981) 21-51.
- 45 - H. Akutsu, *Biochemistry*, 20 (1981) 7359-7366.
- 46 - X. Han, X. Chen and R.W. Gross, *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 7104-7109.
- 47 - J. Seelig and H.U. Gally, *Biochemistry*, 15 (1976) 5199-5204.
- 48 - H. Frischleder, *Chem. Phys. Lipids*, 27 (1980) 83-92.
- 49 - H. Frischleder and G. Peinel, *Chem. Phys. Lipids*, 30 (1982) 121-158.
- 50 - J.W. Essex, M.M. Hann and W.G. Richards, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 344 (1994) 239-260.
- 51 - H. Hauser, I. Pascher and S. Sundell, *Biochemistry*, 27 (1988) 9166-9174.
- 52 - L.M. Streak P.W. Westerman and J.W. Doane, *Biophys. J.* , 48 (1985) 765-773.
- 53 - J.H. Davis, *Biochim Biophys. Acta*, 737 (1983) 117.

ANNEXE I

1- Densité d'électrons (De^-) :

La densité d'électrons (De^-)_i à $x = i$ est calculée comme étant égale au nombre total d'électrons (Ne^-)_i dans un parallélépipède de base $y*z$ et de hauteur comprise entre $x = i$ et $x = (i + 0.5 \text{ \AA})$, divisé par le volume V ($V = y*z*0.5$).

$$(De^-)_i = \langle (Ne^-)_i / V \rangle$$

où $\langle \rangle$ signifie la moyenne sur toutes les configurations.

Le nombre d'électrons associé à chaque atome est son numéro atomique diminué de sa charge résiduelle partielle.

2- Distribution des molécules d'eau le long de la normale (Dw) :

C'est la densité des molécules d'eau (Dw). (Dw)_i à $x = i$ est définie comme étant égale au nombre total d'électrons (Nw)_i dans une parallélépipède de base $y*z$ et de hauteur comprise entre $x = i$ et $x = (i + 1 \text{ \AA})$, divisé par le volume V ($V = y*z*1 \text{ \AA}$).

$$(Dw)_i = \langle (Nw)_i / V \rangle$$

où $\langle \rangle$ signifie la moyenne sur toutes les configurations.

La même définition a été utilisée pour le calcul de la distribution des molécules d'eau autour des atomes d'azote et de phosphore.

3- La distribution angulaire du vecteur dipôle par rapport à la normale $f(\theta)$:

C'est le nombre de vecteurs dipôle $(N_{dip})_i$ par rapport ayant un angle compris entre θ_i et $\theta_i + 1^\circ$ par rapport à la normale.

$$f(\theta_i) = \langle (N_{dip})_i \rangle$$

où $\langle \rangle$ signifie la moyenne sur toutes les configurations. Soient G_p et G_n les centres de charges positives et négatives respectivement, le vecteur dipôle est défini par le vecteur $G_p G_n$.

4- La distribution angulaire du vecteur glycérol par rapport à la normale :

On utilise la même définition que précédemment (3) sauf qu'ici le vecteur glycérol est défini par le vecteur $C1C3$ ou $C1$ et $C2$ sont les atomes de carbone du squelette glycérol.

5- Fonction de distribution radiale $g(r)$:

La forme de la fonction de distribution radiale utilisée dans notre calcul est

$$g(r_i) = \left\langle \frac{(N_{dist})_i V_{boite}}{4\pi(r_i + \frac{\Delta r}{2})^2 \Delta r N_1 N_2} \right\rangle$$

où $(N_{dist})_i$ est le nombre de molécules de l'espèce N_1 (ici les molécules d'eau) ayant une distance comprise entre r_i et $r_i + \Delta r$ des atomes de l'espèce N_2 (ici azote ou phosphore).

V_{boite} est le volume total de la boîte (bicouche + eau). Δr a été pris égal à 0.5 Å.

$\langle \rangle$ signifie la moyenne sur toutes les configurations et sur toutes les molécules.

CONCLUSION GENERALE

Si l'on veut utiliser en toute confiance les méthodes performantes de Dynamique Moléculaire, il est indispensable que la fonction énergie potentielle empirique et les paramètres correspondants soient adaptés aux molécules envisagées et reflètent le caractère dynamique des phénomènes que l'on souhaite étudier. Un moyen simple de vérifier ce dernier point est d'effectuer une analyse des modes normaux et de comparer les résultats aux données expérimentales des spectroscopies de vibration.

Dans les applications de dynamique harmonique, l'emploi des champs de forces habituels de Mécanique Moléculaire conduit à des résultats particulièrement décevants : mauvais accords entre fréquences théoriques et expérimentales, obtention souvent de fréquences imaginaires (correspondant à des constantes de force négatives) tout simplement parce que les champs de forces disponibles commercialement ou de manière académique ne possèdent pas la qualité "spectroscopique".

Le développement d'un champ de forces spectroscopique nommé SPASIBA est l'un des thèmes de recherche majeurs développés dans notre Laboratoire. L'intérêt croissant porté sur les biomembranes ces dernières années nous a conduit à envisager la paramétrisation de SPASIBA pour toute une série de classes de molécules intervenant dans la composition des phospholipides. Cela a constitué la majeure partie de ce travail. Il nous a semblé essentiel ensuite de vérifier sur un modèle de biomembrane phospholipidique que SPASIBA, dans son utilisation dans des simulations de dynamique moléculaire, permettait bien la reproduction des données expérimentales. Ce

but a été atteint, contrairement aux autres champs de forces disponibles. SPASIBA, ainsi paramétré pour les phospholipides mais également déjà déterminé pour un nombre croissant de classes de molécules d'intérêt biologique (peptides , protéines) et bientôt saccharides, sera très vite confié à un certain nombre de laboratoires afin d'ouvrir ses applications.

