

50376  
1998  
75

THESE

présentée par

**Pierre BOYER**



pour obtenir le titre de

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

**Spécialité : Sciences de la Vie et de la Santé**

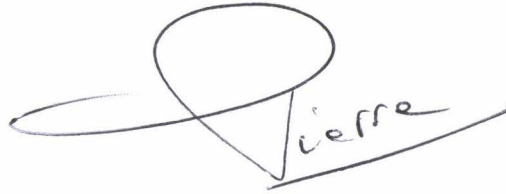
**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES  
PROPRIETES ELECTROMAGNETIQUES  
D'ACIDES AMINES PAR SIMULATION  
DE DYNAMIQUE MOLECULAIRE**

Soutenue le 7 avril 1998 devant la commission d'examen

Président	A.VERBERT	Professeur, Université des Sciences et Technologies de Lille
Rapporteurs	V.TRAN	Docteur, Directeur de Recherches, INRA, Nantes
	M.GHOMI	Professeur, Université Pierre et Marie Curie, Paris
Examineurs	G.VERGOTEN	Professeur, Université des Sciences et Technologies de Lille
	F.WALLART	Professeur, Université des Sciences et Technologies de Lille
	Y.MOSCHETTO	Docteur, Directeur de Recherches, INSERM, Lille
	M.CHIVE	Professeur, Université des Sciences et Technologies de Lille
	J.BENVENISTE	Docteur, Directeur de Recherches, INSERM, Paris

à Mustafa chhiba

avec mes remerciements sincères  
pour l'aide qu'il m'a apporté  
au début de ~~ses~~ travaux.

 Pierre

A mes parents,  
mon frère François et mes soeurs Claire et Anne,  
mes oncles Pierre, Antoine et Pierre,  
et à Pascal, Nicolas et Vincent.

La véritable science enseigne, par dessus tout,  
à douter et à être ignorant.

Miguel de unamuno

Je remercie :

- Monsieur le Professeur André VERBERT pour l'honneur qu'il m'accorde en présidant mon jury de thèse.

- Monsieur le professeur Mahmoud GHOMI et Monsieur le Docteur Vinh TRAN d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse.

- Messieurs les Docteurs Jacques BENVENISTE et Yves MOSCHETTO et messieurs les Professeurs Maurice CHIVE, Gérard VERGOTEN et Francis WALLART d'avoir examiné ce travail.

Gérard VERGOTEN : vous m'avez accueilli dans votre laboratoire et fait partager les joies de la Recherche, tout au long de ce travail vous m'avez conseillé et encouragé. Que cet ouvrage soit le témoignage de ma profonde gratitude.

Je tiens à remercier le Docteur Philippe LAGANT qui en toutes circonstances m'a apporté son aide et ses encouragements.

J'associe ce travail avec tous ceux avec qui j'ai eu un échange scientifique :

- Le Docteur Abdelaziz ELASS
- Le Docteur Viviane DURIER
- Le Docteur Mostafa CHHIBA
- Le Docteur Roman EFREMOV
- Le Docteur Abdel ZANOUN
- Le Docteur Aubin RANDRIA

Je tiens à adresser mes plus chaleureux remerciements amicaux à toute l'équipe qui m'a entouré, aidé et encouragé :

Françoise BAILLY

François LEGRET

Yasser KARZAZI

Valérie LEDAUPHIN

Mouhsine TAZI

Mickaël AUGER

Georgiana SURPATEANU

Je voudrais aussi associer à ces remerciements Hassan, Bruno, Yves, Laurent, François-Xavier et tous les amis qui m'ont encouragé.

## SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE 1 : EVALUATION DE L'EVOLUTION DE LA VALEUR DES CHARGES PARTIELLES EN FONCTION DE LA CONFORMATION	
1-1 - Introduction	6
1-2 - Les méthodes quantiques <i>ab initio</i>	7
1-3 - Les différentes méthodes de calcul des charges	23
1-4 - Expérimentations	26
1-4-1 - N-méthylacétamide	26
1-4-2 - Acétyl-L-arginyl-N-méthylamide	46
1-5 - Conclusion	54
CHAPITRE 2 : EMISSION D'ONDES ELECTROMAGNETIQUES	
2-1 - Introduction	55
2-2 - Historique	55
2-3 - Les équations de Maxwell	57
2-4 - Résolution des équations de Maxwell	59
2-5 - Phénomène de propagation	60
2-6 - Production d'ondes électromagnétiques	63
CHAPITRE 3 : DYNAMIQUE MOLECULAIRE	
3-1 - Introduction	72
3-2 - Méthode semi-empirique	72
3-3 - Méthode empirique	74
3-4 - La mécanique moléculaire	75
3-5 - Champs de forces moléculaires	75
3-6 - Fonction énergie potentielle empirique	77
3-7 - Paramétrisation	80
3-8 - Minimisation	81
3-9 - La dynamique moléculaire	84
3-10 - SPASIBA	89
3-11 - Conclusion	97

---

## CHAPITRE 4 : ANALYSE DE L'ESPACE CONFORMATIONNEL PAR TRANSFORMEE DE FOURIER

4-1 - Introduction	99
4-2 - Méthodologie	100
4-3 - Discussion	107
4-4 - Conclusion	132

## CHAPITRE 5 : BIO-ANTENNE 97

5-1 - Introduction	136
5-2 - Les bases théoriques	137
5-3 - Traitement numérique des équations	146
5-4 - Programme informatique	148
5-5 - Mise au point du logiciel	150
5-6 - Application	168
5-7 - Conclusion	173

CONCLUSION GENERALE	174
---------------------	-----

REFERENCES	177
------------	-----



# **INTRODUCTION GENERALE**

## L'idée

Devant l'extrême complexité et beauté du monde vivant, il est séduisant de penser que toutes les forces physiques de l'univers y sont mises en œuvre ( force faible, force forte, force électromagnétique, force gravitationnelle).

On peut constater par ailleurs que toutes les avancées technologiques dont l'homme s'honore de l'invention ne sont que de pâles copies de ce qui existe dans la nature. Pour illustrer cette idée on peut par exemple parler de l'objectif d'une caméra dont le fonctionnement s'apparente fortement au fonctionnement de l'œil, on peut aussi évoquer la parenté entre l'électricité et l'influx nerveux, les programmes informatiques qui ne sont que le codage des raisonnements mathématiques humains.

L'évolution selon Darwin a dû utiliser tous les phénomènes physiques possibles pour arriver à une telle complexité et une telle perfection ; la dernière marche de la pyramide de l'évolution étant bien sûr l'Homme. Ces constatations philosophiques nous invitent à penser qu'il serait intéressant de chercher au niveau de la biologie moléculaire quel phénomène physique la nature a pu utiliser. On peut citer un article allant dans ce sens qui tente ainsi de comparer l'interaction cohérente de molécules d'eau à un laser à électrons libres [ 1 ].

Parmi les phénomènes physiques qui permettent la rencontre et la reconnaissance entre molécules biologiques, on peut citer la diffusion, le mouvement Brownien, la reconnaissance par interaction de configuration et l'attraction d'origine électrostatique.

Toujours dans l'idée que la nature n'a pu atteindre ce niveau de perfection qu'en utilisant tous les phénomènes physiques existants, il nous est apparu possible qu'une reconnaissance ou communication biomoléculaire puisse intervenir de façon électromagnétique à la manière de la communication hertzienne.

Les moyens mis à disposition au laboratoire peuvent nous permettre de mener une investigation scientifique et quantifiée de cette idée. Nos expériences porteront sur l'éventuelle communication électromagnétique des acides aminés, constituants élémentaires de la vie.

## **Les moyens**

Les méthodes quantiques *ab initio* permettent de calculer la structure stable d'une molécule ainsi que la répartition électronique au sein de celle-ci. La répartition électronique globale est décrite par un ensemble de charges partielles situées au centre des atomes. Cette description permet de calculer le potentiel électrique moléculaire à proximité de la molécule.

La dynamique moléculaire permet de décrire à partir d'un modèle de la fonction énergie potentielle empirique les mouvements internes d'une molécule. Ces mouvements sont figurés par un ensemble de positions et de vitesses prises par les atomes au cours du temps .

La combinaison des méthodes quantiques *ab initio* et de la dynamique moléculaire doit permettre d'avoir accès au champ électromagnétique produit par une molécule en mouvement. En effet, la dynamique moléculaire donne la trajectoire et la vitesse de chacun des atomes de la molécule et les méthodes quantiques *ab initio* les charges partielles de chacun de ces atomes.

Les calculs *ab initio* sont coûteux en terme de temps. Il n'est donc pas envisageable pour l'instant de calculer à chaque instant de la dynamique moléculaire, la répartition atomique de charge. L'hypothèse selon laquelle la valeur des charges n'évoluerait que très peu suivant la conformation a donc dû être vérifiée.

Un certain nombre de calculs de charges a été effectué sur les molécules de N-méthylacétamide et d'acétyl-L-arginyl-N-méthylamide pour diverses conformations. Il s'est avéré que les valeurs des charges changent très peu et que l'approximation selon laquelle elles seraient fixes est justifiée.

Deux méthodes ont été mises au point pour atteindre nos objectifs. La première consiste à effectuer une transformation de Fourier de l'espace conformationnel. La seconde méthode s'est concrétisée par la réalisation d'un logiciel capable à partir d'une dynamique moléculaire de comparer la molécule à une antenne émettrice.

Le chapitre 1 est consacré à l'évolution des charges partielles calculées par méthode *ab initio*.

Le chapitre 2 est un rappel des différentes lois qui régissent l'électromagnétisme. A l'issue de ce chapitre il devient évident que nous sommes désormais à la recherche de dipôles oscillants.

Le chapitre 3 traite de la dynamique moléculaire, celle-ci va nous permettre d'obtenir l'évolution du moment dipolaire à travers le temps.

Le chapitre 4 explique et donne les résultats de la première méthode qui a été mise au point et qui consiste à effectuer une transformée de Fourier de l'espace conformationnel.

Le chapitre 5 traite de la seconde méthode faisant appel à un logiciel qui à partir d'une dynamique moléculaire compare une molécule du type acide aminé à une véritable antenne de communication.

## CHAPITRE 1

# **ÉVALUATION DE L'ÉVOLUTION DE LA VALEUR DES CHARGES PARTIELLES EN FONCTION DE LA CONFORMATION**

## 1-1 - INTRODUCTION

Une molécule est un ensemble d'atomes liés dans l'espace tridimensionnel. Elle est constituée d'un ensemble de noyaux dont les positions sont définies et d'électrons ayant une position non définie mais une probabilité de présence plus ou moins grande. Cette présence plus ou moins grande d'électrons va créer des régions plus ou moins électronégatives.

Quand il y a interaction entre deux molécules les premières forces qui vont interagir sont les forces d'origine électrostatique. Ces forces dépendent bien évidemment de la répartition électronique au sein de chacune des molécules en interaction. De façon à représenter la répartition de charge au niveau de la molécule d'une manière simple et manipulable, il est possible de calculer un ensemble de charges partielles dont on va situer la position au centre de chaque atome. De cette façon sera représenté le potentiel électrique moléculaire. La façon la plus commune de calculer ces charges est la méthode de Mulliken. Ceci dit, d'autres méthodes existent et le moyen d'obtenir une représentation plus fidèle du potentiel électrique moléculaire est toujours aujourd'hui et plus que jamais au centre des préoccupations des chercheurs.

La méthode qui permet d'obtenir la valeur des charges partielles des molécules s'appelle la méthode *ab initio* dont nous détaillerons les principes dans la partie suivante.



Rappelons brièvement la problématique de notre démarche, à partir de la représentation électrostatique d'une molécule par des charges partielles et d'une dynamique moléculaire, nous allons tenter de calculer le champ électromagnétique. La première question à laquelle il nous faut apporter une réponse est " Comment évoluent les charges partielles en fonction de la conformation d'une molécule ? " . La réponse à cette question sera le fil conducteur de ce chapitre. Nous allons calculer par méthode *ab initio* les charges partielles en fonction de la conformation de molécules dont les caractéristiques sont proches de celles que nous allons étudier par la suite. Il nous faut dans un premier temps définir ce que sont les méthodes *ab initio* et déterminer la méthode que nous allons employer en s'appuyant sur la littérature existante.

## 1-2 - LES METHODES QUANTIQUES *AB INITIO*

Les progrès fulgurants réalisés durant ces vingt dernières années en électronique ont permis de développer des machines informatiques de plus en plus puissantes. Les programmes permettent désormais de résoudre l'équation de Schrödinger pour de petites molécules. Ces méthodes qui font abstraction de toutes données expérimentales sont dites *ab initio*, elles font appel aux seules constantes fondamentales universelles telle que la constante de

Planck et la vitesse de la lumière ainsi qu'à des valeurs physiques telles que les masses et charges des électrons et des nucléons.

Il nous est apparu important dans un premier temps de rappeler les bases de la mécanique quantique qui repose principalement sur la notion de fonction d'onde et l'équation de Schrödinger. Par la suite seront rappelées les différentes approximations qui permettent de résoudre l'équation de Schrödinger, puis une partie sera consacrée à la notion de spin et de champs auto-cohérents. Nous aborderons également l'analyse de population électronique. Ce qui nous conduira naturellement à décrire les différentes bases *ab initio* afin de pouvoir comparer et interpréter les différents résultats au niveau de la population électronique, ce qui est notre préoccupation principale.

## MECANIQUE QUANTIQUE

### Fonction d'onde

L'intensité ( proportionnelle au carré de l'amplitude ) des ondes de De Broglie associées à une particule, en un point arbitrairement choisi est proportionnelle à la probabilité d'y trouver la particule. On emploie le terme fonction d'onde qui désigne une fonction en général très complexe des coordonnées  $x, y, z$  de la particule et du temps  $t$ .

$$\Psi = \Psi ( x, y, z, t )$$

La probabilité que la particule se trouve dans les environs immédiats du point  $x, y, z$  dépend des dimensions du domaine choisi.

Pour un domaine très petit

$$x, x + dx$$

$$y, y + dy$$

$$z, z + dz$$

de volume  $dv = dx dy dz$

$dw(x, y, z, t)$  est la probabilité de trouver la particule dans l'élément de volume  $dv$  entourant le point  $x, y, z$  au temps  $t$ .

$$dw(x, y, z, t) = |\Psi(x, y, z, t)|^2 dv$$

On a pris pour mesure de l'intensité le carré du module.

$$|\Psi|^2 = \Psi^* \Psi \text{ où } \Psi^* \text{ est le complexe conjugué de } \Psi$$

La densité de probabilité est donnée par l'équation :

$$\omega(x, y, z, t) = \frac{dw}{dv} = |\Psi|^2$$

La probabilité totale de trouver la particule dans le volume  $V$  est :

$$\omega(v, t) = \int_V |\Psi|^2 dv = 1$$

Ce qui signifie que l'on est certain de trouver la particule dans l'ensemble du volume.

### Equation de Schrödinger

L'équation de Schrödinger pour une particule libre est

$$i \hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\mathbf{r}, t) = - \frac{\hbar^2}{2m} \Delta \Psi(\mathbf{r}, t)$$

Cette équation est l'expression en mécanique quantique de l'expression classique :

$$E = \frac{\mathbf{p}^2}{2m}$$

### APPROXIMATION

#### Approximation de Born Oppenheimer

Cette approximation consiste à ne considérer au niveau du calcul de l'Hamiltonien que le mouvement des électrons et d'ignorer le mouvement des noyaux. Cette approximation repose sur le fait que les électrons ont un mouvement très rapide comparé aux noyaux par suite de la différence de masse respective de ces particules.

### Approximation de Hartree-Fock [ 2, 3 ]

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 [ 4, 5 ].

### Approximation de L.C.A.O

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

### Approximation de troncature

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

Sur la base de ces approximations, l'équation de Schrödinger se résout par une méthode itérative appelée Champ Auto Cohérent ( Self Consistent Field) [ 6 ]. 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.

### Champ auto-cohérent ou self-consistant

La fonction d'onde est un produit d'orbitales. L'énergie est la somme des énergies monoélectroniques ( énergie cinétique + attractions électrons-noyaux ) et d'interactions coulombiennes entre les nuages des charges électroniques de toutes les paires d'électrons

### Principe de Pauli

Deux électrons ne peuvent avoir leurs quatre nombres quantiques  $n, l, m, s$  identiques. La fonction d'onde électronique doit être alors antisymétrique par rapport à l'échange de 2 électrons.

$$\Psi ( 2, 1, 3, 4, \dots, N ) = - \Psi ( 1, 2, 3, 4, \dots, N )$$

**LES FONCTIONS DE SPIN**

La fonction de spin est  $\alpha(\xi)$  avec  $\alpha(+1/2) = 1$

et  $\alpha(-1/2) = 0$

pour un spin aligné le long de l'axe  $z > 0$

Pour le spin aligné suivant l'axe  $z < 0$ , la fonction de spin est  $\beta(\xi)$

avec  $\beta(1/2) = 0$  et  $\beta(-1/2) = 1$

**Fonction d'onde complétée ou spin-orbitales**

Si on inclut le spin dans les fonctions d'onde, on obtient les spin-orbitales. La partie spatiale de la fonction d'onde est multipliée par une fonction de spin  $\alpha$  ou  $\beta$ . Les valeurs propres de ces fonctions de spin ne peuvent être qu'au nombre de 2 pour un électron.

$$\alpha \Rightarrow +1/2$$

$$\beta \Rightarrow -1/2$$

Pour un simple électron, c'est le produit d'une orbitale moléculaire et d'une fonction de spin.

$$\Psi(x, y, z) \alpha(\xi) \quad \text{ou} \quad \Psi(x, y, z) \beta(\xi)$$

## ANALYSE DE LA POPULATION ELECTRONIQUE

La normalisation des orbitales ( $\Psi_i = \sum_{\nu=1}^n C_{i\nu} \phi_{\nu}$ )

moléculaires  $\Psi_i$ , combinaisons linéaires des  $n$  orbitales atomiques  $\phi_{\nu}$  mène à

$$\langle \Psi_i | \Psi_i \rangle = 1$$

$$\left\langle \sum_{\nu=1}^n C_{i\nu} \phi_{\nu} \left| \sum_{\nu=1}^n C_{i\nu} \phi_{\nu} \right. \right\rangle = 1$$

$$\sum_{\nu=1}^n C_{i\nu}^* C_{i\nu} + \sum_{\nu=1}^n \sum_{\mu \neq \nu=1}^n C_{i\mu}^* C_{i\nu} S_{\mu\nu} = 1$$

$S_{\mu\nu}$  est l'intégrale de recouvrement entre les OA  $\phi_{\mu}$  et  $\phi_{\nu}$  ( Ces dernières ne sont pas forcément orthogonales )

Soit  $N_k$  le nombre d'électrons de l' OM occupée  $\Psi_k$

Pour les molécules à couches complètes  $N_k = 2$

$N_k C_{k\nu}^* C_{k\nu}$  est la densité électronique qui dans l' OM  $\Psi_k$  est localisée dans l' OA  $\phi_{\nu}$

C'est la population nette de l' OA  $\phi_{\nu}$  dans l' OM  $\Psi_k$



$2N_k C_{k\mu}^* C_{k\nu} S_{\mu\nu}$  est la densité électronique qui dans l'OM  $\Psi_k$  n'est ni localisée dans l'OA  $\phi_\nu$  ni dans l'OA  $\phi_\mu$  mais se trouve entre  $\phi_\nu$  et  $\phi_\mu$ . C'est la population de recouvrement entre les OA  $\phi_\nu$  et  $\phi_\mu$  dans l'OM  $\Psi_k$ . On ajoute à la population nette de l'OA  $\phi_\nu$  dans l'OM  $\Psi_k$ , la moitié de toutes les populations de recouvrement entre  $\phi_\nu$  et les autres OA  $\phi_\mu$ , on obtient ainsi la population globale de l'OA  $\phi_\nu$  dans l'OM  $\Psi_k$ .

$$N_k ( C_{k\nu}^* C_{k\nu} + \sum_{\mu \neq \nu=1}^n C_{k\nu}^* C_{k\nu} S_{\mu\nu} )$$

### LES FONCTIONS DE BASE AB INITIO [ 7 ]

L'idée est de travailler avec des fonctions monoélectroniques.

Orbitales de Slater, fonctions atomiques de type gaussien

Une fonction d'onde polyélectronique est construite à partir des OM sous la forme d'un simple déterminant. Les orbitales moléculaires sont des combinaisons linéaires des fonctions monoélectroniques prédéfinies :

Ces fonctions de base  $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n$  composent une OM individuelle.

$C_{\mu i}$  coefficient de l'OM  $\Psi_i$

$$\Psi_i = \sum_{\mu=1}^n C_{\mu i} \phi_\mu$$

Dans la méthode LCAO ( Linear Combination of Atomic Orbital ), les OA sont utilisées comme fonctions de base.

Dans les méthodes *ab initio*, on utilise des ensembles particuliers de fonctions de base

Slater Type Atomic Orbital ( STO )

Ces orbitales ont des parties radiales exponentielles. Elles sont appelées comme des OA de type hydrogène :

$$\phi_{1s} = \left( \frac{\xi_1}{\pi} \right)^{1/2} \exp ( - \xi_1 r )$$

$$\phi_{2s} = \left( \frac{\xi_2^5}{96\pi} \right)^{1/2} \exp ( - \frac{\xi_2 r}{2} )$$

.

.

$$\phi_{2px} = \left( \frac{\xi_2^5}{32\pi} \right)^{1/2} \exp ( - \frac{\xi_2 r}{2} )$$

$\xi_1$  et  $\xi_2$  sont des constantes déterminant la taille des orbitales.

Les STO donnent des représentations correctes des orbitales atomiques mais sont très mal adaptées aux calculs numériques.

## Fonctions atomiques de type Gaussien

Les OM  $\Psi_i$  dans le traitement Hartree-Fock sont des combinaisons linéaires de  $n$  fonctions de base  $\phi_\mu$  centrées sur les noyaux.

$$\mu = 1, 2, \dots, n$$

RHF Restricted Hartree-Fock closed shell ( électrons appariés )

$$\Psi_i = \sum_{\mu}^n C_{\mu i} \phi_{\mu}$$

UHF Unrestricted Hartree-Fock open shell systems (électrons non appariés )

$$\Psi_i^{\alpha} = \sum_{\mu}^n C_{\mu i}^{\alpha} \phi_{\mu}$$

$$\Psi_i^{\beta} = \sum_{\mu}^n C_{\mu i}^{\beta} \phi_{\mu}$$

Pour une fonction d'onde Hartree Fock, une solution exacte de l'énergie requiert une infinité de fonctions d'onde. Le temps de calcul est proportionnel au nombre de fonctions de base. On utilise des fonctions de base gaussiennes  $g(\mathbf{r})$ . Ces fonctions de base gaussiennes sont appelées primitives ou fonctions non contractées. Les combinaisons linéaires de primitives donnent les fonctions contractées. Les fonctions atomiques  $g(\mathbf{r})$  sont des puissances de  $x, y, z$  multipliées par  $\exp(-\alpha r^2)$ .  $\alpha$  est une constante déterminant la taille de l'orbitale (extension radiale).

Les fonctions normalisées sont au nombre de 10 :

$$g_s(\alpha, r) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} \exp(-\alpha r^2)$$

$$g_x(\alpha, r) = Ax \exp(-\alpha r^2) \text{ avec } A = \left(\frac{128 \alpha^5}{\pi^3}\right)^{1/4}$$

$$g_y(\alpha, r) = Ay \exp(-\alpha r^2)$$

$$g_z(\alpha, r) = Az \exp(-\alpha r^2)$$

$$g_{xx}(\alpha, r) = Bx^2 \exp(-\alpha r^2) \text{ avec } B = \left(\frac{2048 \alpha^7}{9 \pi^3}\right)^{1/4}$$

$$g_{xz}(\alpha, r) = Bxz \exp(-\alpha r^2)$$

$$g_{yy}(\alpha, r) = By^2 \exp(-\alpha r^2)$$

$$g_{zz}(\alpha, r) = Bz^2 \exp(-\alpha r^2)$$

$$g_{xy}(\alpha, r) = Bxy \exp(-\alpha r^2)$$

$$g_{yz}(\alpha, r) = Byz \exp(-\alpha r^2)$$

Les fonctions gaussiennes  $g_s$ ,  $g_x$ ,  $g_y$ ,  $g_z$  ont les symétries angulaires de OA s et p.

Les 6 fonctions de second ordre  $g_{xx}$ ,  $g_{yy}$ ,  $g_{zz}$ ,  $g_{xy}$ ,  $g_{xz}$ ,  $g_{yz}$  n'ont pas toutes la symétrie angulaire des OA. Elles peuvent être combinées pour former une base de 5 fonctions atomiques de type d.

$g_{xy}, g_{xz}, g_{yz}$  engendrent

$$g_{zz-rr} = \frac{1}{2} ( 2 g_{zz} - g_{xx} - g_{yy} )$$

$$g_{xx-yy} = (3/4)1/2 ( g_{xx} - g_{yy} )$$

Une 6<sup>ième</sup> combinaison linéaire donne une fonction de type s

$$g_{rr} = 5-1/2 ( g_{xx} + g_{yy} + g_{zz} )$$

10 fonctions de Gauss du 3<sup>ième</sup> ordre peuvent être recombinaées en un ensemble de 7 fonctions atomiques de type f et un ensemble additionnel de 3 fonctions p. Les fonctions Gaussiennes sont évaluées explicitement sans recours à l'intégration numérique.

Combinaison linéaire de fonction gaussienne

C'est la troisième possibilité des fonctions de base. Une fonction de base de type s  $\phi_{\mu}$  peut être représentée en fonction gaussienne.

$$\phi_{\mu} = \sum_s d_{\mu s} g_s \text{ ici les } d_{\mu s} \text{ sont fixés}$$

Les fonctions de ce type sont appelées gaussiennes contractées.

Les  $g_s$  individuelles sont appelées gaussiennes primitives.

Nombre de fonctions de base par type d'atome :

H  $\Rightarrow$  He    1

Li  $\Rightarrow$  Ne    5

Na  $\Rightarrow$  Ar    9

K  $\Rightarrow$  Ca    13

Sc  $\Rightarrow$  Kr    18

Rb  $\Rightarrow$  Sr    22

Y  $\Rightarrow$  Xe    27

STO-KG
--------

La base minimale est STO-3G. Dans cette base, le nombre de fonctions de base n'est pas proportionné au nombre d'électrons. Le Lithium (3é) a le même nombre de fonctions de base (5) que le Fluor qui a 9 électrons. On ne peut pas ajuster par STO-3G la taille des fonctions ni tenir compte de l'anisotropie de la distance des charges électroniques.

### Bases dédoublées (split) 6-21G, 3-21G

On aura 2 fonctions de base au lieu d'une, allouées pour décrire chaque OA de valence.

6-21G : Chaque OA interne est représentée par une simple fonction exprimée en fonction de 6 Gaussiennes primitives

3-21G : C'est une des plus petites bases " split-valence " dans laquelle les exposants correspondant aux couches internes ont été optimisés ainsi que les  $\alpha$  correspondants. Les paramètres des couches de valence comprennent 3 fonctions Gaussiennes par orbitale interne (inner shell = 3).

### Représentations par de plus larges ensembles de valence dédoublés

#### 4-31G split valence shell

Les couches internes pour tous les éléments du 1<sup>er</sup> rang, et les éléments P, S, Cl du 2<sup>ième</sup> rang ont 4 fonctions Gaussiennes et 2 couches de valence comprenant 3 et 1 Gaussiennes respectivement.

### 6-31G split valence shell

Les fonctions représentant les couches internes sont formées d'une combinaison linéaire de 6 Gaussiennes et les 2 couches de valence sont représentées par 3 et 1 Gaussiennes primitives

### Bases polarisées 6-31G\*, 6-31G\*\*

Dans les bases précédentes, les fonctions étaient centrées sur les noyaux. Si on a des molécules hautement polaires ou des cycles avec contraintes, on doit pouvoir déplacer de façon non uniforme la charge du centre. On permet l'introduction d'un ensemble de fonctions de base non centrées sur les noyaux, mais on perd la propriété de consistance de taille ( le nombre de fonctions n'augmente pas proportionnellement à la taille de la molécule ). Une base qui incorpore des fonctions de nombre quantique angulaire plus élevé qu'il n'en est besoin dans l'état électronique fondamental est appelée base de polarisation.

Les bases de polarisation semblent adaptées à notre étude puisque celle-ci portera sur des molécules polaires, voire chargées.



### 1-3 - Les différentes méthodes de calcul des charges

De nombreux articles traitent du problème du calcul des charges, certains s'attachent à comparer les différentes méthodes existantes, d'autres présentent de nouvelles méthodes plus précises ou plus rapides [8, 9, 10, 11].

Dans l'article de K. B. Wiberg et al [12], les charges sont calculées par méthodes *ab initio* par différentes procédures. On y compare les méthodes d'orbitale moléculaire telles que Mulliken [13, 14, 15, 16] et NPA [17, 18] ainsi que les méthodes faisant intervenir la fonctionnelle de densité (méthode de Hirshfeld [19, 20, 21, 22]), on y trouve également la méthode AIM [23, 24, 25, 26], la méthode CHELPG [27] qui fait appel à un " fit " sur le potentiel électrostatique [28]. La méthode GAPT fait intervenir le tenseur polaire atomique qui est déduit des positions et intensités des raies infrarouges [29, 30, 31, 32, 33]. Les méthodes de Mulliken et NPA sont satisfaisantes à condition d'utiliser la base 6-31G\*.

Dans l'article de C. Alhambra et al [34] on utilise les potentiels AM1[35], MNDO [36], PM3 [37] pour calculer les charges avec la stratégie NDDO[38]. Les meilleurs résultats sont obtenus par AM1 avec la stratégie NDDO et méthode quasi *ab initio* MNDO [39, 40, 41, 42]. Dans tous les cas la qualité des résultats est comparable à la base 6-31G\* [39, 40, 41, 43, 44].

La méthode PM3 est elle assez médiocre pour reproduire les charges comparée à la base 6-31G\* [45].

Le temps de calcul est un paramètre important pour l'évaluation des charges, ainsi une méthode rapide reposant sur le potentiel AM1 [36] modifié reproduit avec une assez grande précision les valeurs trouvées avec la base 6-31G\* [46].

Le sujet qui nous préoccupe particulièrement est l'évolution des charges avec la conformation. Dans l'article de J. J. Urban et al [47], les charges sont calculées pour différentes conformations d'un neurotransmetteur avec STO-3G et 6-31G\*. La base 6-31G\* est reconnue reproduire avec plus de précision les variations avec la conformation.

Une très bonne étude de la dépendance des charges en fonction de la géométrie nous est proposée par U. Dinur et al [48]. Les paramètres du modèle sont calculés en fonction de calculs *ab initio* pour différentes géométries. Les résultats montrent que le flux des charges le long des liaisons est la principale contribution à la variation des charges. La contribution des torsions est faible ce qui nous intéresse particulièrement puisque ce sont les torsions basses fréquences qui vont intervenir principalement lors d'une dynamique moléculaire. On obtient une bonne transférabilité des paramètres puisque l'on a une erreur de 3 à 5 % sur le dipôle prédit.

Il apparaît à travers les articles de C. Chipot que la valeur des charges est altérée par des paramètres intra- et intermoléculaires [49-50-51].

En conclusion, il apparaît que la méthode de Mulliken est adaptée à condition d'utilisée la base 6-31G\* [12]. La base 6-31G\* est d'ailleurs souvent utilisée à titre d'étalon pour tester les autres méthodes [34, 45, 46]. Elle est reconnue reproduire avec plus de précision les variations avec la conformation [47].

La base 6-31G\* est une base dont les caractéristiques sont adaptées à notre étude, à savoir l'évolution des charges avec la conformation.

Une information importante nous est donnée par U. Dinur et al, les charges évoluent peu en fonction des torsions [48].

## 1-4 - EXPERIMENTATIONS

Dans un premier temps on étudie l'évolution des charges en fonction de la conformation de molécule. La première des molécules étudiées est le N-méthylacétamide puis nous étudions l'acétyl-L-arginyl-N-méthylamide. Cette approche est graduelle, nous commençons volontairement par une petite molécule pour finir par un acide aminé.

### 1-4-1 - N-méthylacétamide

La molécule de N-méthylacétamide ( fig 1-1 ),  $C_3H_7NO$ , est la plus petite molécule contenant la liaison peptidique qui est considérée comme l'unité structurale de base de la chaîne peptidique d'une protéine. Une étude expérimentale par diffraction des rayons X a été menée par Hamzaoui.F et al afin de déterminer les charges partielles, celle-ci n'a pu aboutir puisque l'on constate au niveau cristallin un désordre statique [52]. En utilisant la base 6-31G\* nous effectuons un certain nombre de calculs afin de quantifier l'évolution des charges avec la conformation.

Nous débutons notre étude par l'observation de l'évolution de l'énergie en fonction de l'angle C-N. L'énergie est en Hartree, l'angle C-N est en degrés et évolue par pas de  $10^\circ$  entre 0 et  $180^\circ$  ( tableau 1-1 ). L'énergie maximale est enregistrée pour un angle de torsion égal à  $90^\circ$  ( -245,59 ). La conformation de plus basse énergie et donc la plus stable est obtenue pour  $180^\circ$  ( - 245,62).

Le pas de  $10^\circ$  pris pour la torsion C-N permet de suivre de façon quasi-linéaire l'évolution de l'énergie comme l'atteste la figure 1-2.

Le moment dipolaire de la molécule est maximal pour un angle de torsion C-N égal à  $10^\circ$  et est de 4,3241 Debye. Il est minimal pour une torsion égale à  $100^\circ$  et a pour valeur 3,3514 Debye ( tableau 1-2 ). On constate en traçant l'évolution du moment dipolaire en fonction de l'angle de torsion C-N que le pas de  $10^\circ$  permet de suivre de façon progressive les valeurs du moment dipolaire ( fig 1-3 ). L'écart entre les deux valeurs extrêmes du moment dipolaire est d'environ 1 Debye. Cet écart est élevé mais ne reflète pas l'évolution des charges.

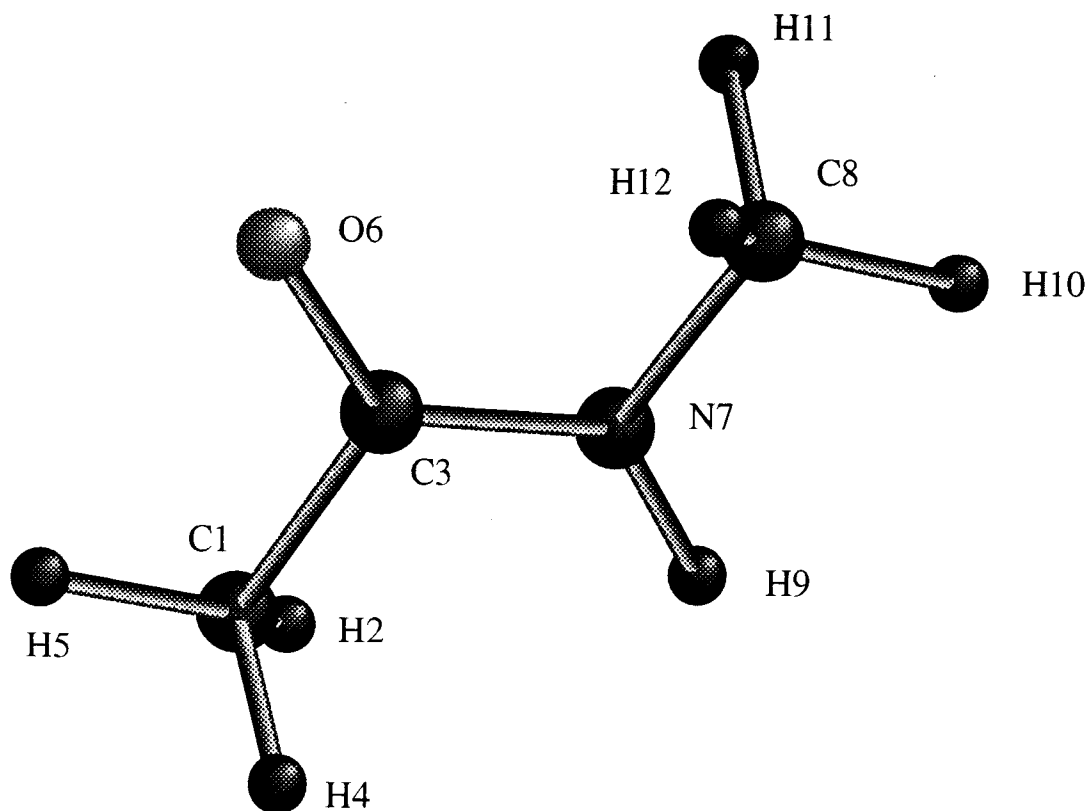


fig 1-1 : N-méthylacétamide, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO

Angle de la torsion C - N en degré	Energie en Hartree
0.00	-245.622674
10.00	-245.624384
20.00	-245.622006
30.00	-245.618237
40.00	-245.613409
50.00	-245.607997
60.00	-245.602542
70.00	-245.597858
80.00	-245.594644
90.00	-245.593539
100.00	-245.594983
110.00	-245.598821
120.00	-245.604441
130.00	-245.610357
140.00	-245.617171
150.00	-245.622611
160.00	-245.626731
180.00	-245.628799

tableau 1-1 - Evolution de l'énergie interne en Hartree  
en fonction de l'angle de torsion C - N

## N - méthylacétamide

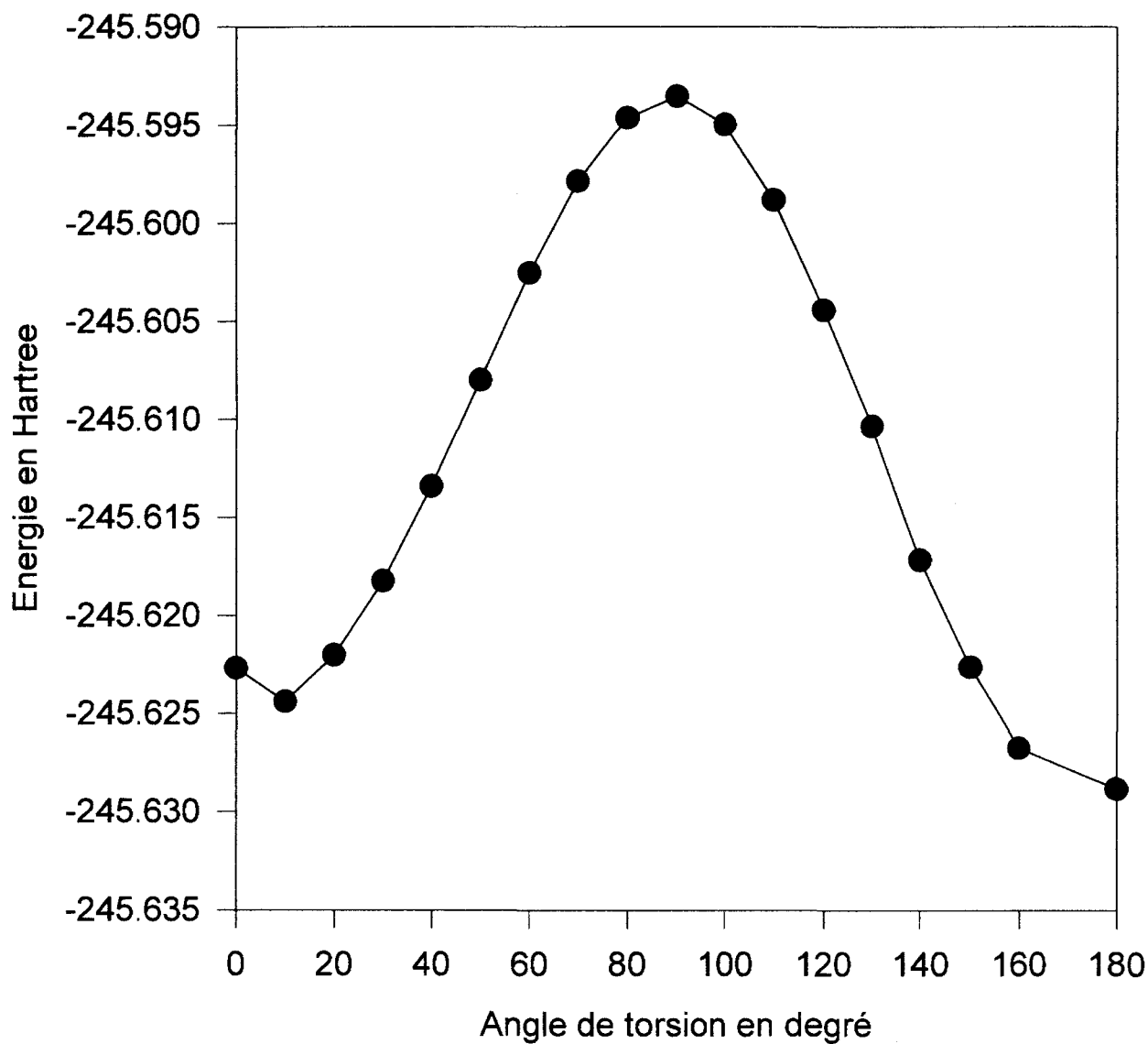


fig 1-2 - Evolution de l'énergie interne de la molécule de N - méthylacétamide en fonction de l'angle de torsion C - N

Angle en degré de la torsion C - N	Moment dipolaire en Debye
0.00	4.2752
10.00	4.3241
20.00	4.2596
30.00	4.1548
40.00	4.0115
50.00	3.8386
60.00	3.6563
70.00	3.5386
80.00	3.4231
90.00	3.3574
100.00	3.3514
110.00	3.3874
120.00	3.4797
130.00	3.7390
140.00	3.7344
150.00	3.8173
160.00	3.8719
180.00	3.9750

tableau 1-2 - Evolution du moment dipolaire en fonction de l'angle de torsion C - N



## N-méthylacétamide

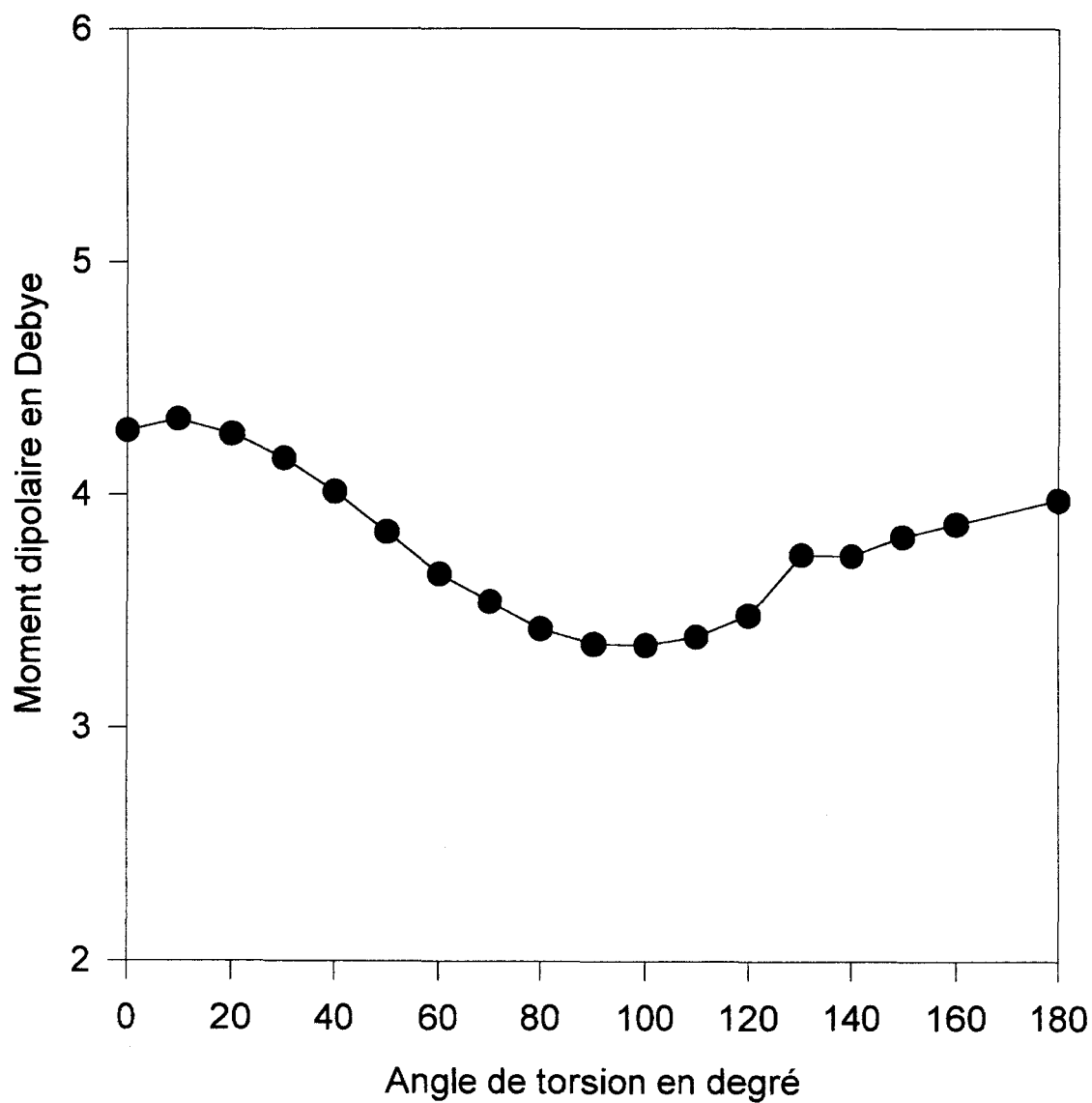


fig 1-3 - Evolution du moment dipolaire de la molécule de N - methylacetamide en fonction de l'angle de torsion C - N

L'ensemble des valeurs des charges en fonction de la conformation est répertorié dans les tableaux 1-3, 1-4 et 1-5. On peut constater que l'écart moyen n'est que de quelques centièmes pour les atomes les plus chargés. Ainsi pour l'atome C1 l'écart moyen est de 0,0112 pour une valeur de charge moyenne égale à - 0,675 ( tableau 1-3 ). Pour l'atome C3 l'écart moyen est de 0,0276 pour une charge moyenne de 0,805 ( tableau 1-3 ). Pour l'atome O6 l'écart moyen est de 0,0325 pour une charge moyenne de - 0,591 ( tableau 1-4). Pour l'atome H12 l'écart moyen est de 0,0178 pour une charge moyenne de 0,209, c'est pour cet atome que l'on constate le plus grand rapport entre la charge moyenne et l'écart moyen ( tableau 1-5 ). Pour les 8 autres atomes l'écart moyen n'est cette fois que de quelques millièmes. L'ensemble des courbes fig 1-4 à 1-15 où est tracée la valeur des charges en fonction de l'angle de torsion montre que l'on suit de façon correcte l'évolution de la valeur de ces charges. Les valeurs des écarts moyens prouvent que la valeur des charges évolue peu avec la conformation.

Charge partielle en u.a sur l'atome :				
Angle de la torsion C - N en degré	C1	H2	C3	H4
0.00	-0.698	0.215	0.851	0.254
10.00	-0.698	0.227	0.842	0.257
20.00	-0.695	0.225	0.837	0.255
30.00	-0.690	0.222	0.827	0.253
40.00	-0.683	0.220	0.815	0.249
50.00	-0.676	0.219	0.801	0.245
60.00	-0.671	0.220	0.796	0.241
70.00	-0.667	0.222	0.771	0.238
80.00	-0.664	0.225	0.758	0.236
90.00	-0.661	0.230	0.753	0.235
100.00	-0.660	0.221	0.759	0.235
110.00	-0.660	0.216	0.772	0.239
120.00	-0.661	0.212	0.788	0.243
130.00	-0.665	0.209	0.800	0.244
140.00	-0.668	0.208	0.815	0.246
150.00	-0.673	0.208	0.825	0.246
160.00	-0.679	0.211	0.833	0.244
180.00	-0.682	0.200	0.849	0.253
Moyenne	- 0.675	0.217	0.805	0.245
Ecart moyen	0.0112	0.0061	0.0276	0.0057

tableau 1-3 - Evolution des charges partielles en fonction de la conformation

Charge partielle en u.a sur l'atome :				
Angle de la torsion C - N en degré	H5	O6	N7	C8
0.00	0.254	-0.640	-0.911	-0.340
10.00	0.233	-0.629	-0.907	-0.336
20.00	0.235	-0.623	-0.905	-0.337
30.00	0.237	-0.614	-0.902	-0.338
40.00	0.240	-0.602	-0.899	-0.339
50.00	0.241	-0.587	-0.896	-0.339
60.00	0.240	-0.569	-0.894	-0.338
70.00	0.237	-0.550	-0.891	-0.337
80.00	0.233	-0.535	-0.889	-0.334
90.00	0.227	-0.529	-0.888	-0.333
100.00	0.235	-0.537	-0.889	-0.334
110.00	0.237	-0.555	-0.890	-0.337
120.00	0.239	-0.576	-0.891	-0.339
130.00	0.242	-0.591	-0.893	-0.335
140.00	0.246	-0.611	-0.892	-0.344
150.00	0.249	-0.623	-0.894	-0.348
160.00	0.253	-0.631	-0.895	-0.351
180.00	0.253	-0.642	-0.901	-0.338
Moyenne	0.240	-0.591	-0.896	-0.338
Ecart moyen	0.0058	0.0325	0.0054	0.0032

tableau 1-4 - Evolution des charges partielles en fonction de la conformation

Charge partielle en u.a sur l'atome :				
Angle de la torsion C - N en degré	H9	H10	H11	H12
0.00	0.363	0.225	0.213	0.213
10.00	0.363	0.225	0.212	0.210
20.00	0.363	0.225	0.213	0.208
30.00	0.362	0.224	0.214	0.205
40.00	0.362	0.223	0.214	0.201
50.00	0.360	0.223	0.214	0.197
60.00	0.358	0.221	0.213	0.194
70.00	0.356	0.216	0.210	0.194
80.00	0.353	0.214	0.210	0.192
90.00	0.351	0.213	0.213	0.189
100.00	0.349	0.212	0.220	0.189
110.00	0.347	0.210	0.230	0.191
120.00	0.345	0.207	0.238	0.195
130.00	0.349	0.204	0.231	0.206
140.00	0.347	0.201	0.206	0.248
150.00	0.348	0.202	0.206	0.254
160.00	0.349	0.202	0.205	0.259
180.00	0.353	0.198	0.227	0.227
Moyenne	0.353	0.212	0.216	0.209
Ecart moyen	0.0056	0.0079	0.0076	0.0178

tableau 1-5 - Evolution des charges partielles en fonction de la conformation

### N - méthylacétamide

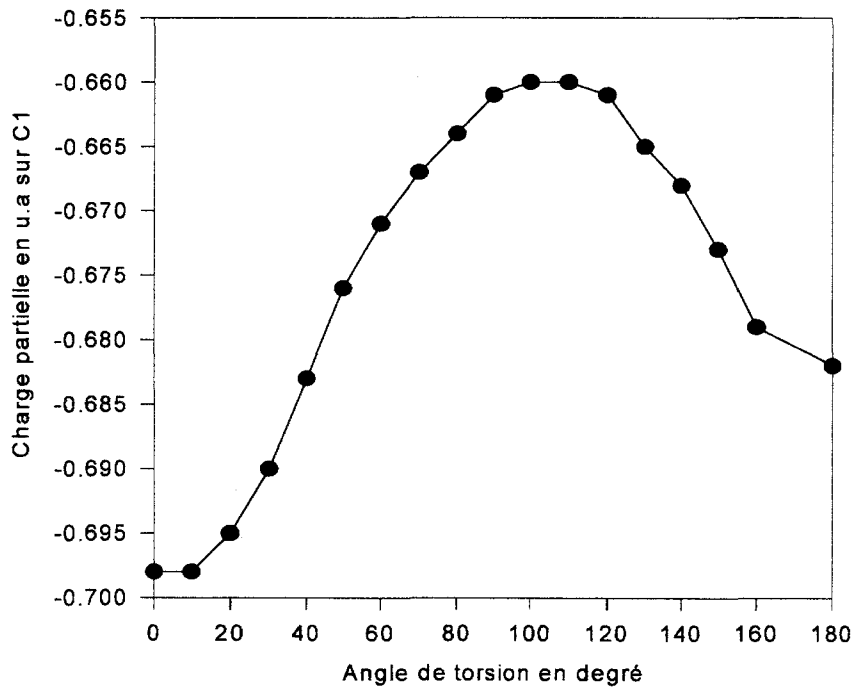


fig 1-4 - Evolution de la charge partielle sur C1 en fonction de l'angle de torsion C - N

### N - méthylacétamide

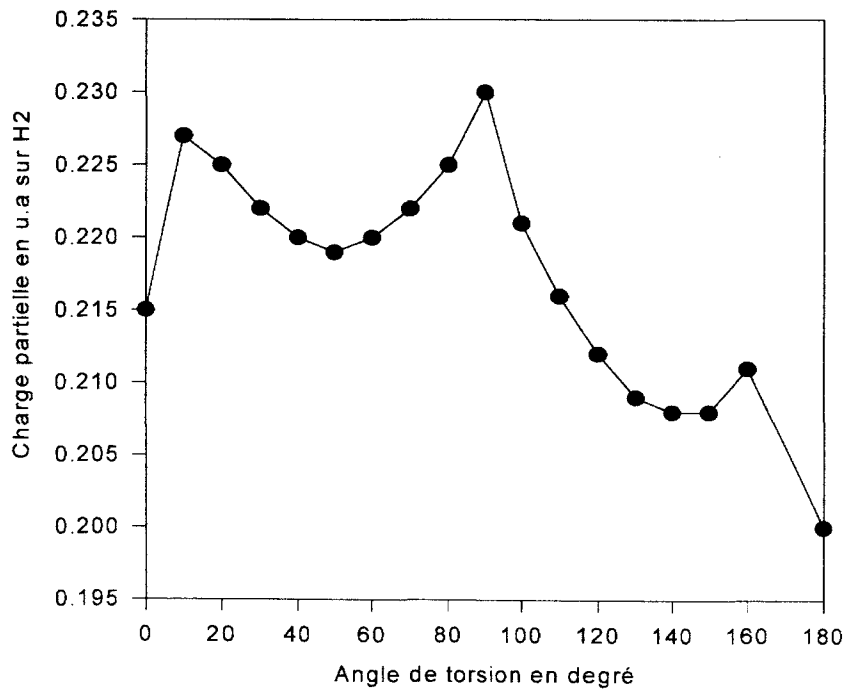


fig 1-5 - Evolution de la charge partielle sur H2 en fonction de l'angle de torsion C - N

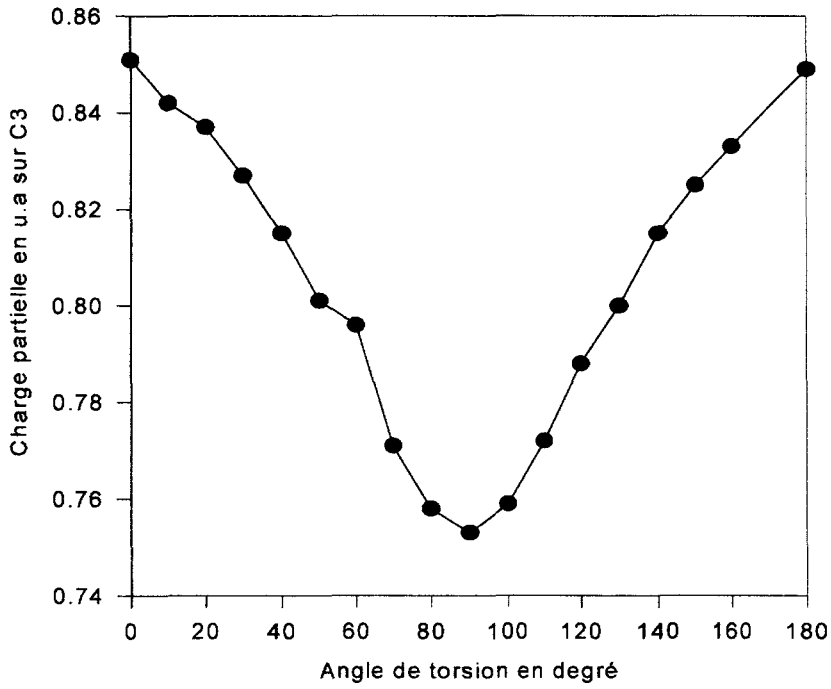
**N - méthylacétamide**

fig 1-6 - Evolution de la charge partielle sur C3 en fonction de l'angle de torsion C - N

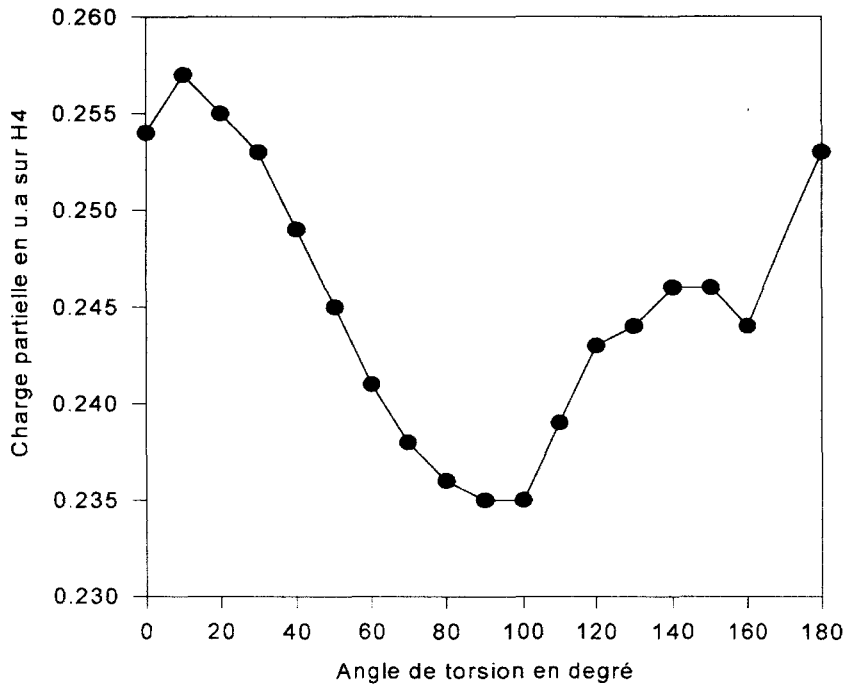
**N - méthylacétamide**

fig 1-7 - Evolution de la charge partielle sur H4 en fonction de l'angle de torsion C - N

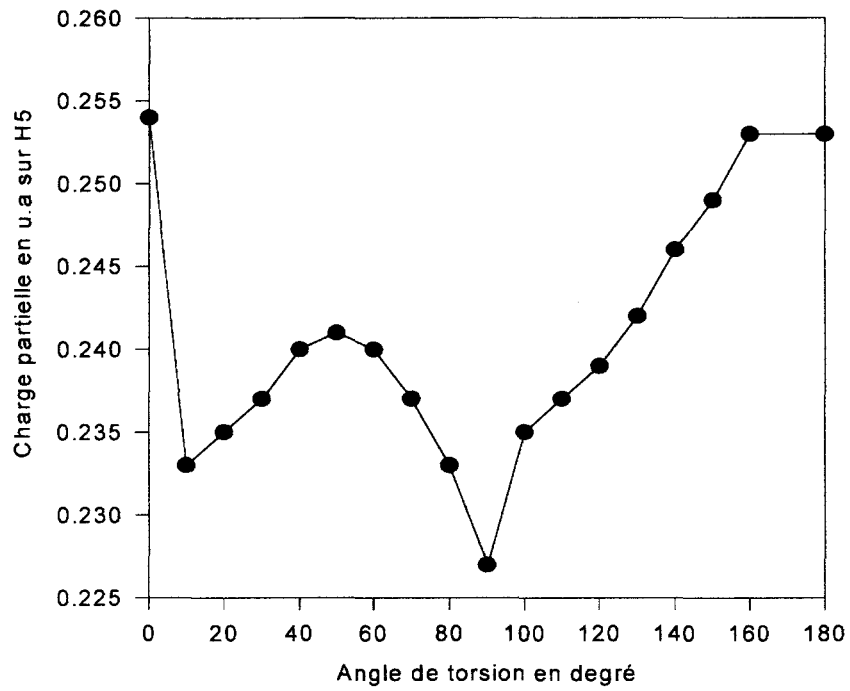
**N - méthylacétamide**

fig 1-8 - Evolution de la charge partielle sur H5 en fonction de l'angle de torsion C - N

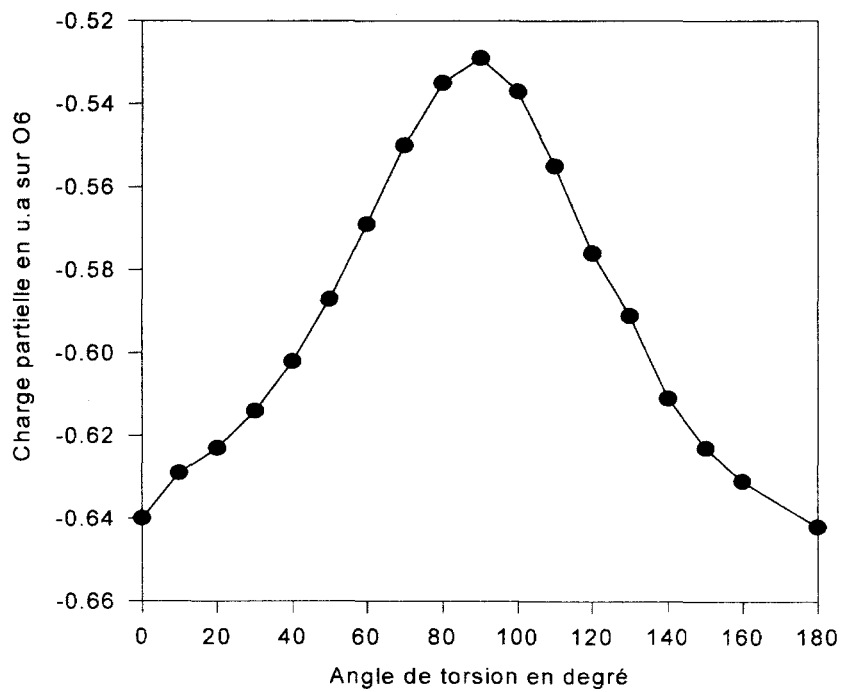
**N - méthylacétamide**

fig 1-9 - Evolution de la charge partielle sur O6 en fonction de l'angle de torsion C - N



### N - méthylacétamide

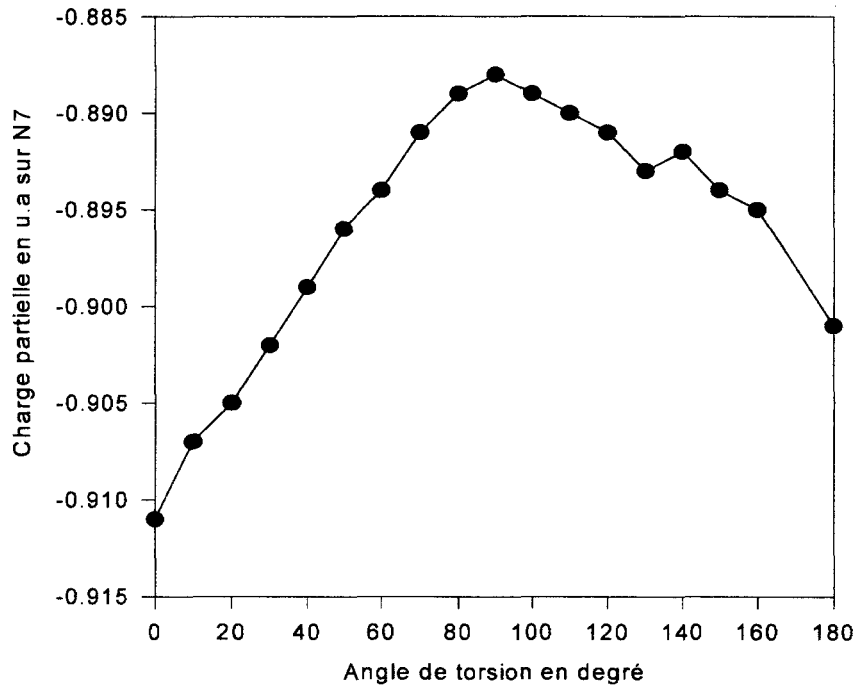


fig 1-10 - Evolution de la charge partielle sur N7 en fonction de l'angle de torsion C - N

### N - méthylacétamide

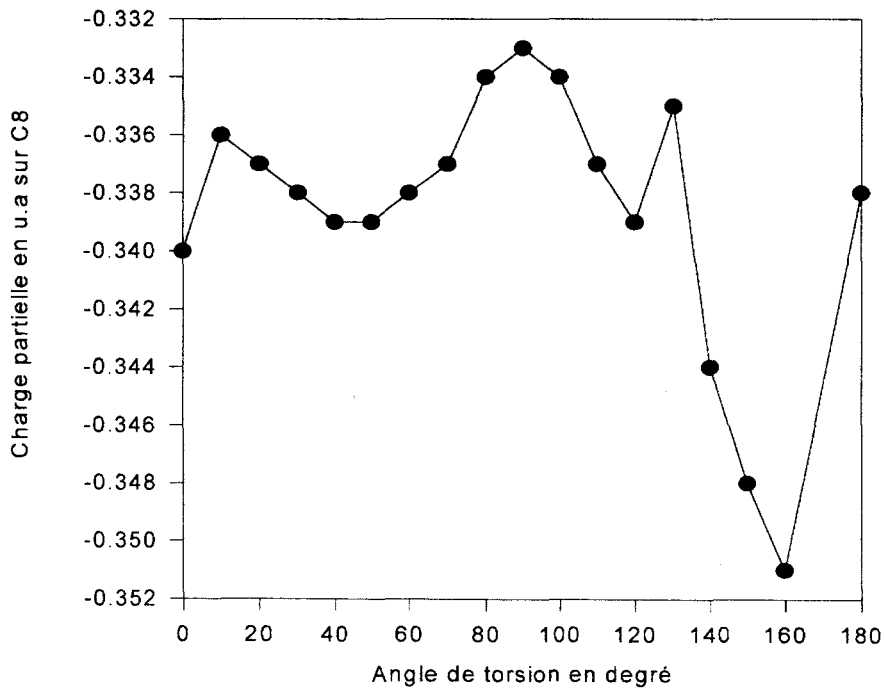


fig 1-11 - Evolution de la charge partielle sur C8 en fonction de l'angle de torsion C - N

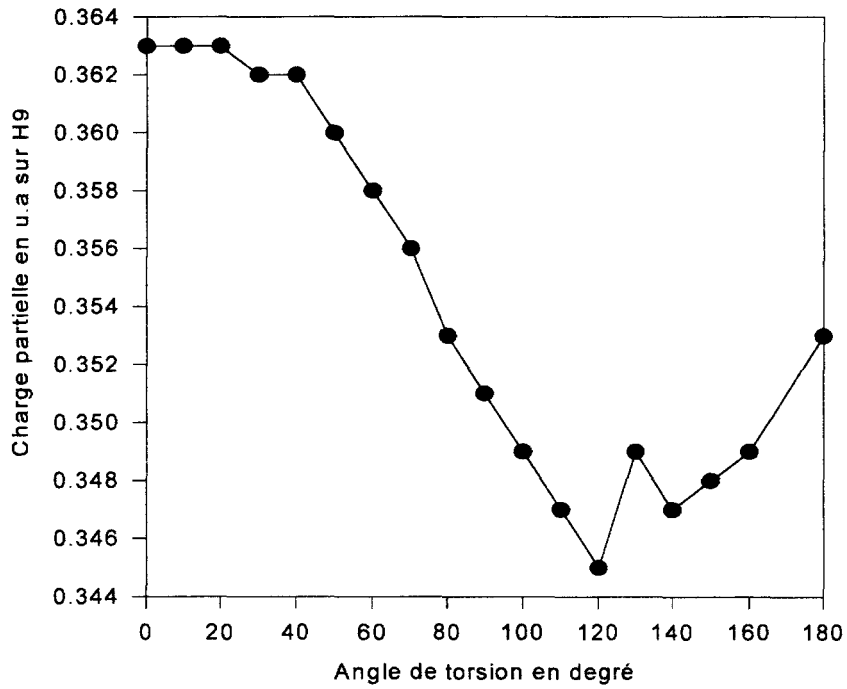
**N - méthylacétamide**

fig 1-12 - Evolution de la charge partielle sur H9 en fonction de l'angle de torsion C - N

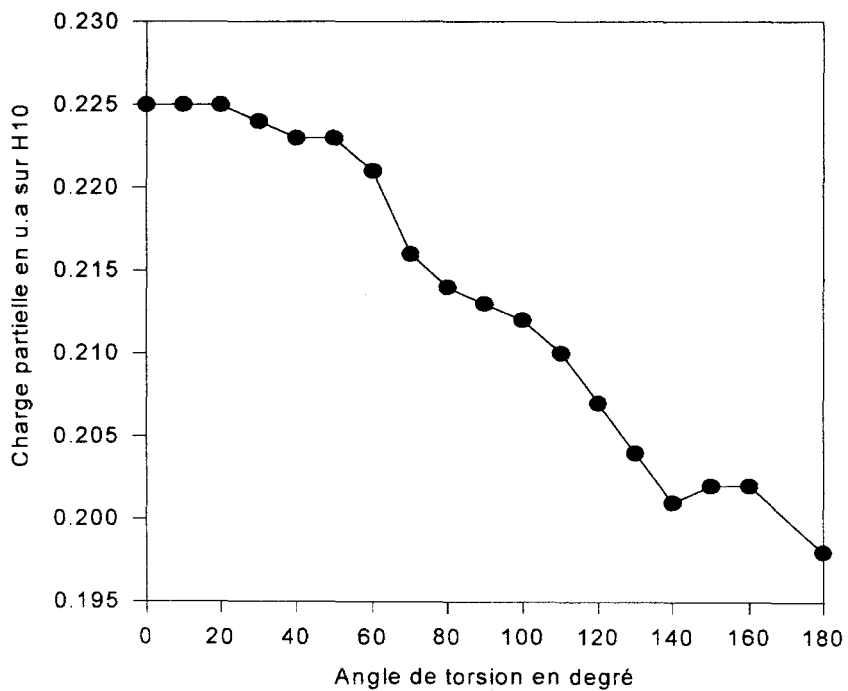
**N - méthylacétamide**

fig 1-13 - Evolution de la charge partielle sur H10 en fonction de l'angle de torsion C - N

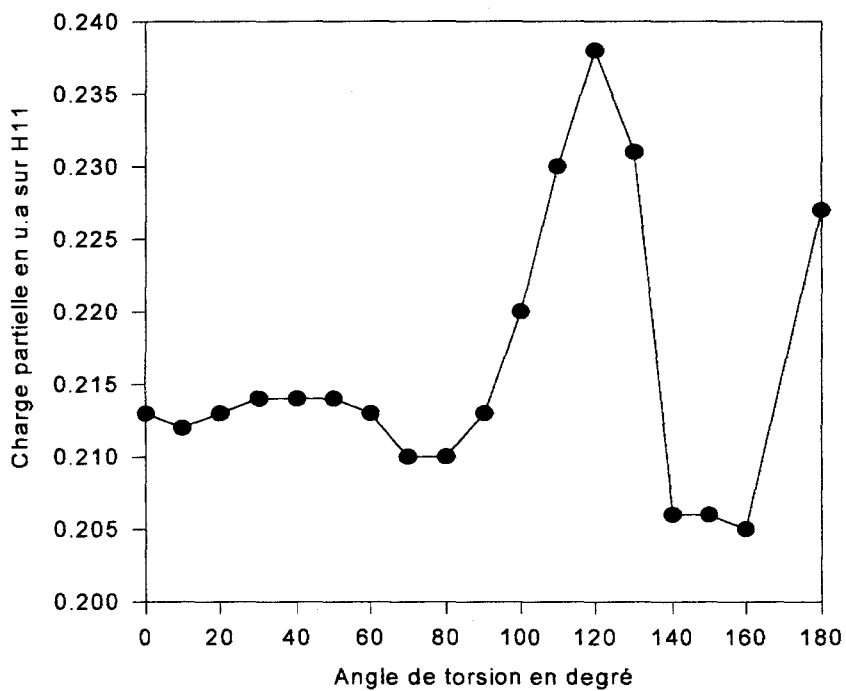
**N - méthylacétamide**

fig 1-14 - Evolution de la charge partielle sur H11 en fonction de l'angle de torsion C - N

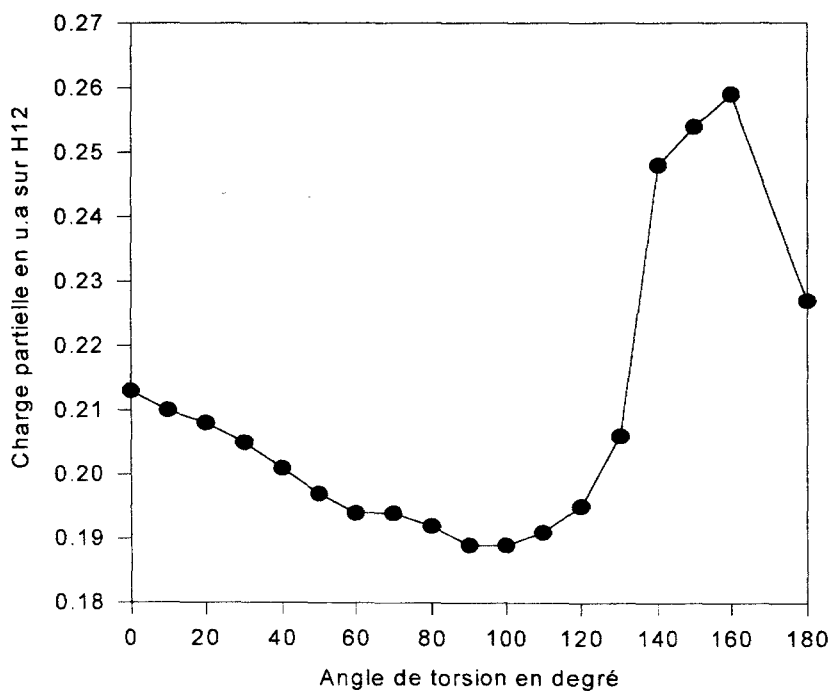
**N - méthylacétamide**

fig 1-15 - Evolution de la charge partielle sur H12 en fonction de l'angle de torsion C - N

Nous avons ensuite calculé l'évolution du potentiel le long d'un cercle circonscrit au centre de gravité de notre molécule pour différentes valeurs de charge. Nous avons réalisé cette opération pour un cercle de 3 angströms et pour les charges correspondant à  $C-N = 0^\circ$  et  $C-N = 180^\circ$ . Les courbes ont la même allure et se superposent quasiment ( fig 1-16 ). On réitère le même calcul pour un rayon de 6 angströms et pour les valeurs des charges correspondant à une torsion C-N de  $0^\circ$ ,  $60^\circ$ ,  $120^\circ$  et  $180^\circ$  ( fig 1-17 ), et également pour un rayon de 12 angströms et pour les torsions  $0^\circ$  et  $180^\circ$  ( fig 1-18 ). On constate pour l'ensemble de ces expériences que les courbes sont quasiment superposées. Cela nous indique que la perception de l'environnement par le champ électrostatique de la molécule est quasiment la même quelle que soit la conformation pour laquelle ont été calculées les charges.

— Charges calculées avec un angle de torsion C - N = 0°  
- - Charges calculées avec un angle de torsion C - N = 180°

## N - méthylacétamide

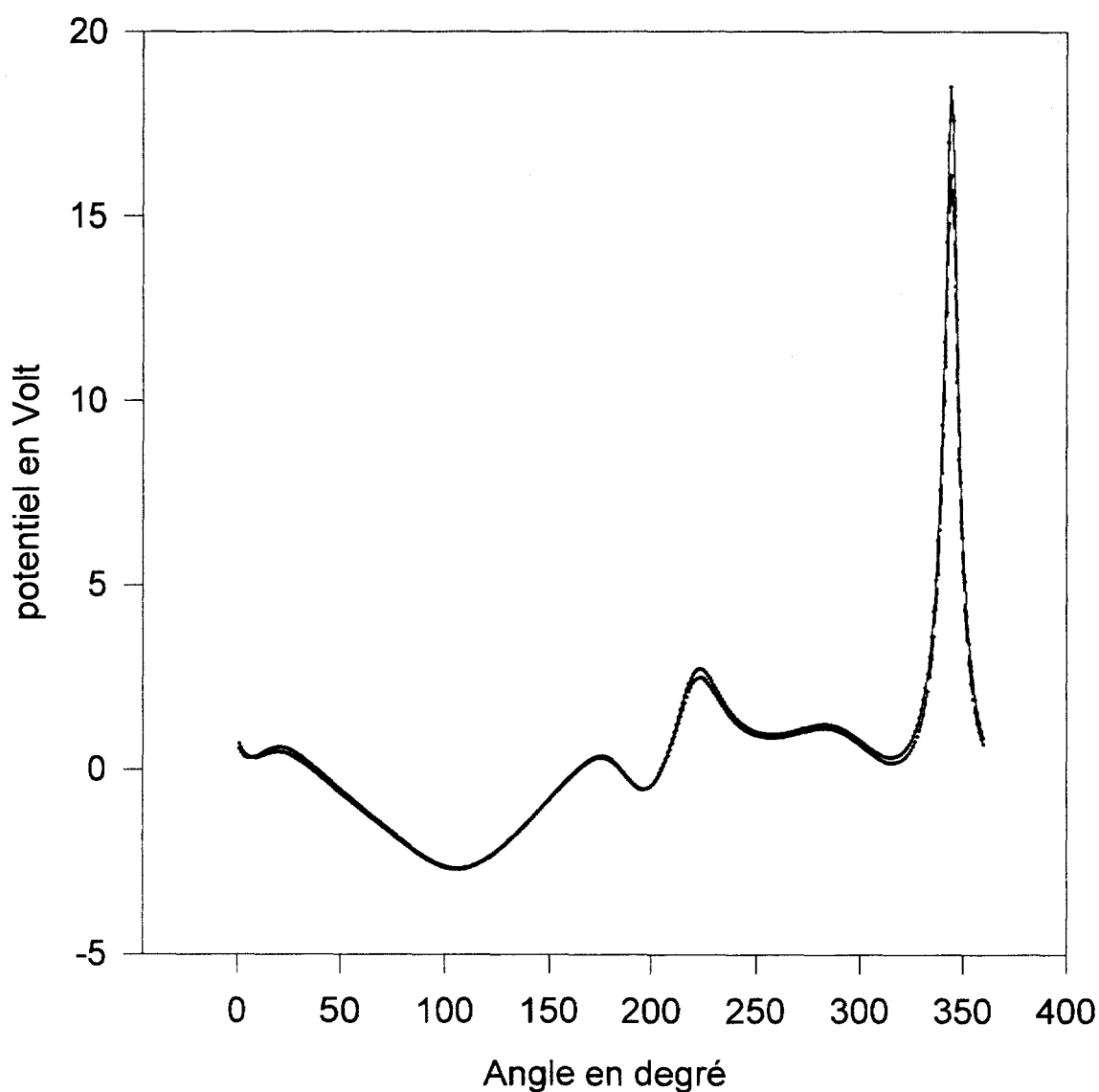


fig 1-16 - Potentiels calculés pour différentes valeurs de charges le long d'un cercle de rayon 3 Angströms, ayant pour centre le centre de gravité de la molécule.

- Charges calculées avec un angle de torsion C - N = 0°
- - - Charges calculées avec un angle de torsion C - N = 60°
- - - Charges calculées avec un angle de torsion C - N = 120°
- ..... Charges calculées avec un angle de torsion C - N = 180°

## N - méthylacétamide

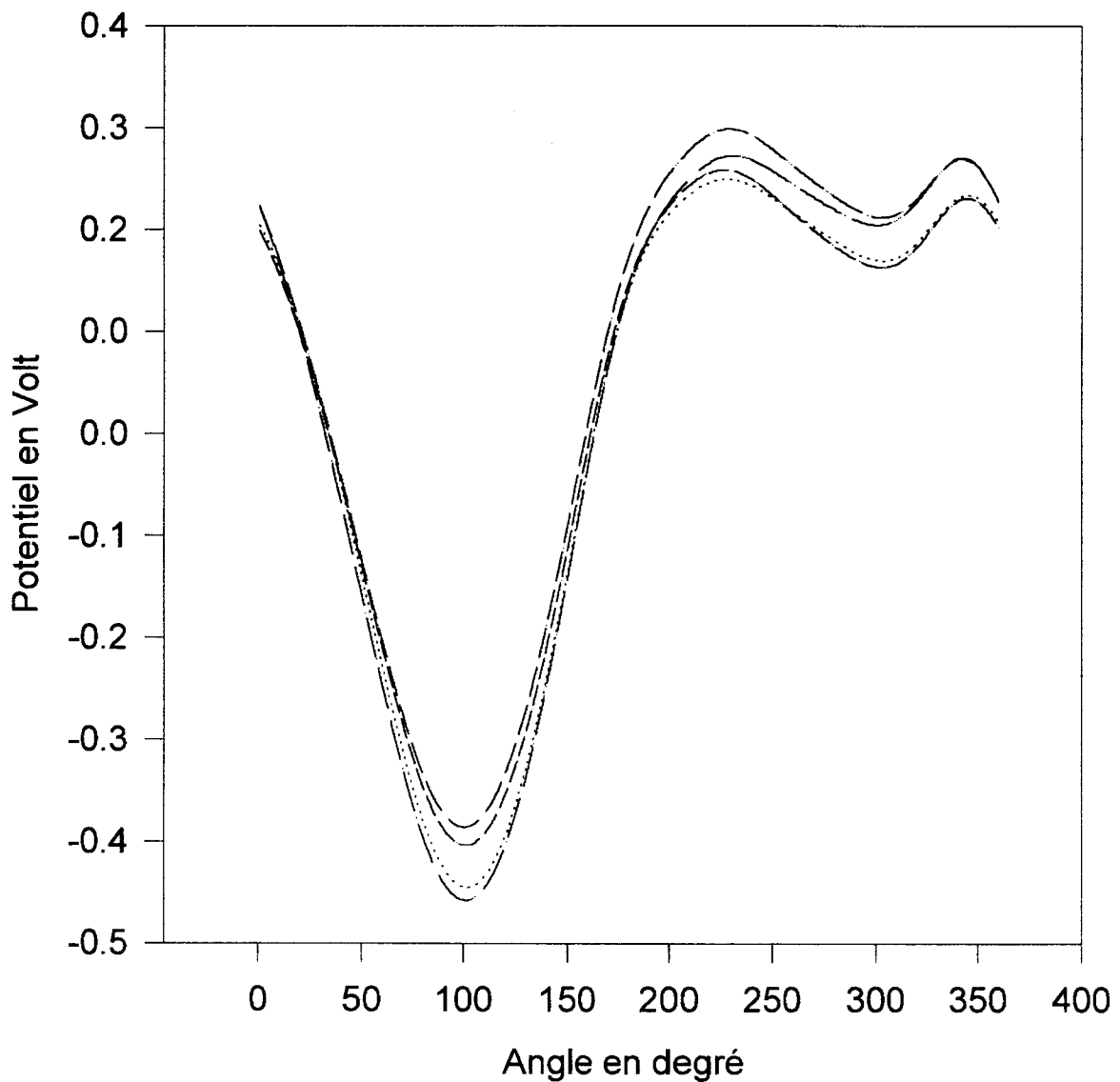


fig 1-17 - Potentiels calculés pour différentes valeurs de charges le long d'un cercle de rayon 6 Angströms, ayant pour centre le centre de gravité de la molécule.

— Charges calculées avec un angle de torsion C -N = 0°  
- - Charges calculées avec un angle de torsion C -N = 180°

## N - méthylacétamide

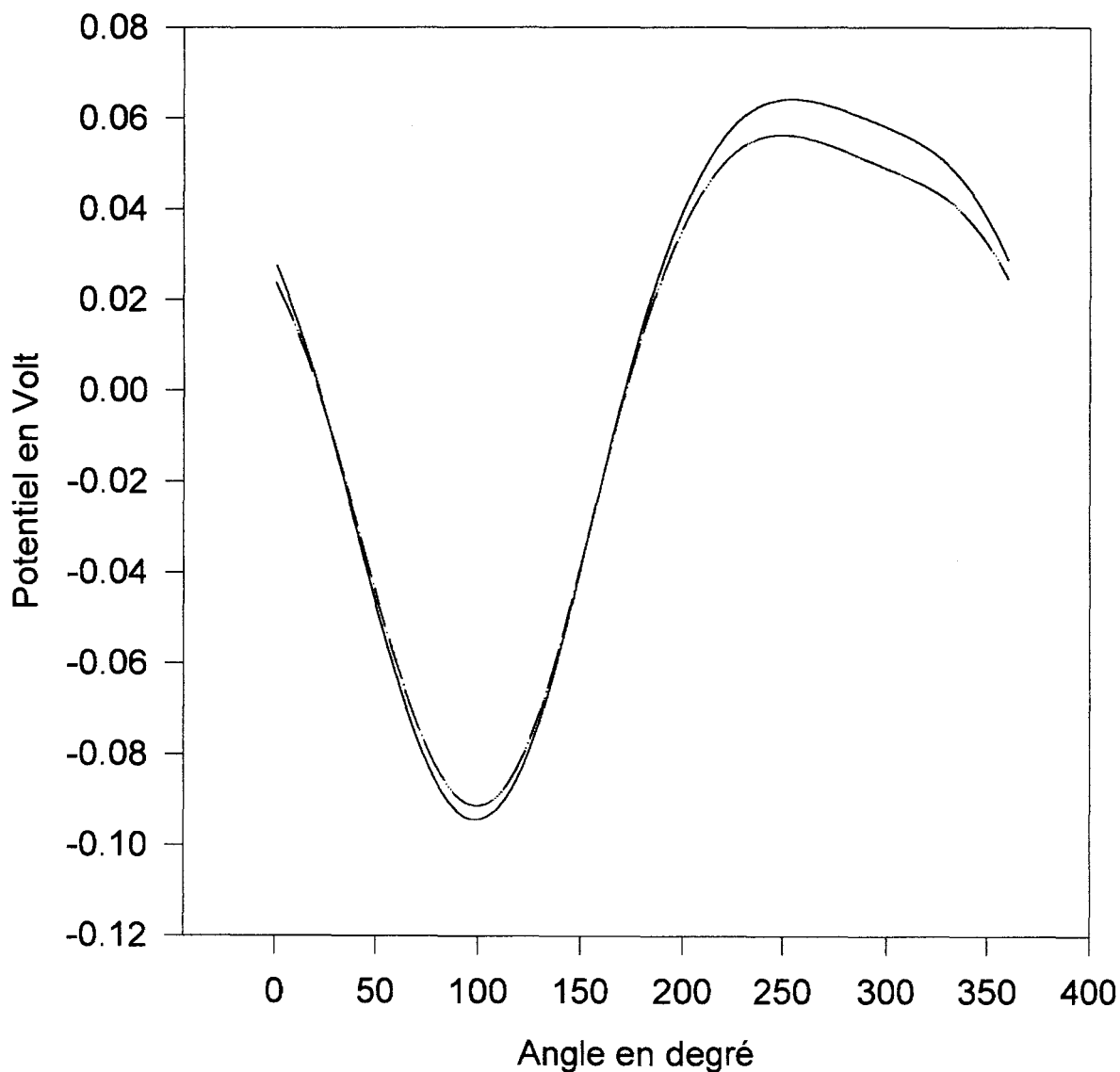


fig 1-18 - Potentiels calculés pour différentes valeurs de charges le long d'un cercle de rayon 12 Angströms, ayant pour centre le centre de gravité de la molécule.

### 1-4-2 - Acétyl-L-arginyl-N-méthylamide

Cette molécule est un acide aminé qui est bloqué de part et d'autre de la liaison peptidique par des arrangements méthyles (fig 1-19). Cette molécule est particulièrement importante pour notre étude puisque elle fait partie des molécules dont nous étudierons par la suite le champ électromagnétique produit lors d'une dynamique moléculaire. Il nous intéresse donc au plus haut point de savoir comment évoluent les charges avec la conformation.

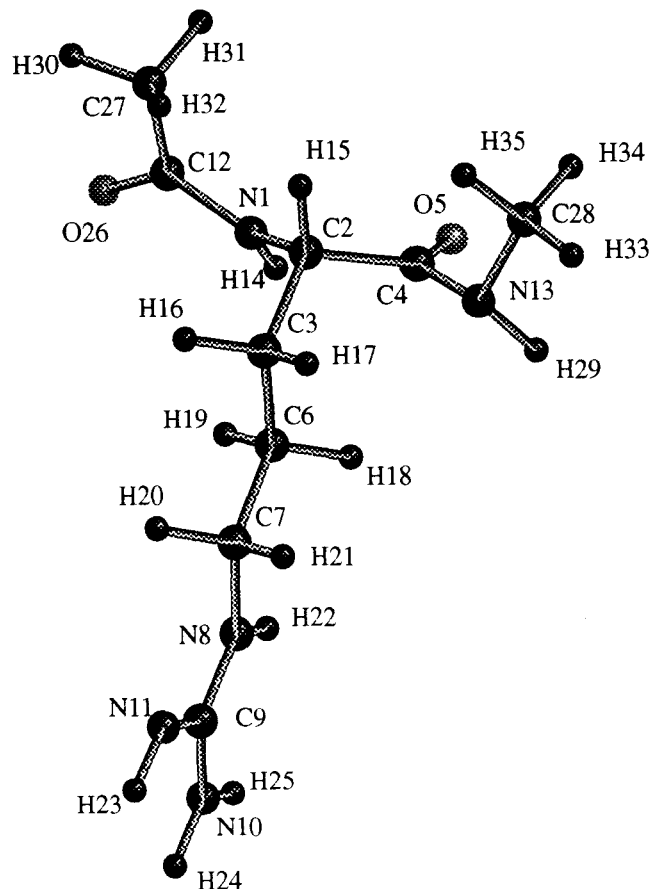


fig 1-19 - Acétyl-L-arginyl-N-méthylamide



Nous avons calculé pour 12 conformations différentes les charges portées par chaque atome avec la base 6-31G\*. Pour obtenir les 12 conformères différents nous avons fait varier 6 torsions. L'ensemble des conformères en fonction de la valeur des torsions sont donnés dans le tableau ci-dessous :

Torsion en degré :							
confor- mation n° :	w <sub>1</sub> C12-N1	w <sub>2</sub> C4-N13	φ N1-C2	Ψ C2-C4	χ <sub>1</sub> C2-C3	χ <sub>2</sub> C3-C6	Energie ESCF
1	172	188	- 77	134	- 67	185	- 27,15
2	191	170	- 90	- 50	- 73	182	- 25,98
3	165	189	64	65	- 62	186	- 25,14
4	- 26	41	- 82	125	- 69	183	- 25,08
5	28	44	- 103	- 69	- 73	182	- 24,03
6	- 53	- 34	84	86	- 67	184	- 23,70
7	171	- 29	- 78	146	- 67	184	- 26,27
8	170	- 86	- 74	- 28	- 69	182	- 24,81
9	190	59	55	60	- 60	186	- 24,27
10	- 25	172	- 80	132	- 68	183	- 25,82
11	29	172	- 104	- 59	- 73	182	- 25,50
12	- 50	187	82	76	- 66	185	- 24,64

Ce tableau nous indique également la valeur de l'énergie des différentes conformations. Ainsi on peut constater que la conformation la plus stable parmi les 12 est la n° 1 avec - 27,15 Hartree. L'ensemble des valeurs des charges en fonction des différentes conformations sont répertoriées dans les tableaux 1-6 à 1-10. L'écart moyen est pour la majorité des charges de quelques millièmes et plus rarement d'un centième. Par exemple pour N1 l'écart moyen est de 0,01 ( tableau 1-6 ) et pour H23 l'écart moyen est de 0,0007 ( tableau 1-10 ). L'ensemble des écarts moyens nous indique que la valeur des charges évolue peu avec la conformation.

Charge partielle en u.a sur l'atome :							
conformation n° :	N1	C2	C3	C4	O5	C6	C7
1	-0.539	0.137	-0.073	0.395	-0.397	-0.08	0.097
2	-0.547	0.127	-0.086	0.406	-0.380	-0.079	0.08
3	-0.538	0.134	-0.093	0.417	-0.371	-0.077	0.082
4	-0.530	0.143	-0.073	0.369	-0.375	-0.076	0.080
5	-0.540	0.137	-0.083	0.399	-0.395	-0.086	0.100
6	-0.514	0.124	-0.090	0.413	-0.396	-0.082	0.082
7	-0.522	0.135	-0.072	0.389	-0.403	-0.080	0.098
8	-0.508	0.132	-0.071	0.356	-0.347	-0.075	0.080
9	-0.528	0.160	-0.070	0.369	-0.347	-0.072	0.078
10	-0.526	0.133	-0.072	0.378	-0.375	-0.076	0.079
11	-0.541	0.122	-0.085	0.407	-0.394	-0.086	0.100
12	-0.517	0.113	-0.089	0.415	-0.392	-0.082	0.082
Moyenne	-0.529	0.133	-0.079	0.392	-0.381	-0.079	0.086
Ecart moyen	0.0100	0.0079	0.0079	0.0171	0.0151	0.0034	0.0082

tableau 1-6 - Evolution de charges partielles en fonction de la conformation

Charge partielle en u.a sur l'atome :							
conformation n° :	N8	C9	N10	N11	C12	N13	H14
1	-0.418	0.300	-0.400	-0.380	0.412	-0.536	0.239
2	-0.403	0.289	-0.394	-0.375	0.400	-0.522	0.222
3	-0.410	0.282	-0.388	-0.360	0.395	-0.522	0.218
4	-0.402	0.289	-0.394	-0.375	0.401	-0.522	0.243
5	-0.418	0.301	-0.399	-0.381	0.401	-0.515	0.231
6	-0.403	0.290	-0.394	-0.376	0.388	-0.526	0.212
7	-0.419	0.301	-0.399	-0.381	0.406	-0.530	0.232
8	-0.402	0.290	-0.395	-0.376	0.403	-0.490	0.220
9	-0.404	0.291	-0.394	-0.378	0.406	-0.508	0.221
10	-0.402	0.289	-0.394	-0.375	0.400	-0.535	0.243
11	-0.418	0.302	-0.400	-0.382	0.400	-0.525	0.229
12	-0.403	0.290	-0.395	-0.376	0.387	-0.528	0.213
Moyenne	-0.408	0.292	-0.395	-0.376	0.399	-0.521	0.226
Ecart moyen	0.0067	0.0054	0.0026	0.0034	0.0049	0.0086	0.0092

tableau 1-7 - Evolution de charges partielles en fonction de la conformation

Charge partielle en u.a sur l'atome :							
conformation n° :	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21
1	0.081	0.050	0.056	0.056	0.036	0.032	0.061
2	0.095	0.063	0.046	0.044	0.049	0.033	0.053
3	0.060	0.058	0.075	0.032	0.047	0.041	0.036
4	0.068	0.037	0.062	0.056	0.046	0.052	0.031
5	0.072	0.059	0.054	0.054	0.038	0.034	0.062
6	0.066	0.058	0.058	0.047	0.049	0.056	0.031
7	0.088	0.05	0.053	0.059	0.036	0.031	0.062
8	0.106	0.05	0.037	0.060	0.047	0.029	0.051
9	0.048	0.043	0.082	0.047	0.040	0.053	0.034
10	0.062	0.036	0.062	0.056	0.046	0.052	0.031
11	0.075	0.06	0.051	0.054	0.038	0.034	0.062
12	0.065	0.06	0.057	0.046	0.049	0.056	0.031
Moyenne	0.073	0.052	0.057	0.050	0.043	0.041	0.045
Ecart moyen	0.0126	0.0076	0.0083	0.0064	0.0048	0.0099	0.0130

tableau 1-8 - Evolution de charges partielles en fonction de la conformation

Charge partielle en u.a sur l'atome :							
conformation n° :	H22	H23	H24	H25	O26	C27	C28
1	0.192	0.153	0.176	0.187	-0.400	-0.067	0.151
2	0.195	0.155	0.176	0.189	-0.371	-0.069	0.143
3	0.194	0.161	0.172	0.187	-0.368	-0.069	0.143
4	0.195	0.155	0.176	0.190	-0.379	-0.063	0.136
5	0.193	0.154	0.177	0.188	-0.387	-0.063	0.143
6	0.196	0.154	0.176	0.190	-0.377	-0.059	0.146
7	0.193	0.153	0.176	0.187	-0.395	-0.068	0.142
8	0.195	0.154	0.176	0.190	-0.382	-0.067	0.108
9	0.194	0.153	0.175	0.189	-0.374	-0.068	0.124
10	0.195	0.155	0.176	0.190	-0.378	-0.063	0.147
11	0.193	0.154	0.177	0.188	-0.386	-0.063	0.147
12	0.196	0.154	0.176	0.190	-0.377	-0.060	0.148
Moyenne	0.194	0.154	0.175	0.188	-0.381	-0.064	0.139
Ecart moyen	0.0010	0.0012	0.0007	0.0011	0.0073	0.0030	0.0085

tableau 1-9 - Evolution de charges partielles en fonction de la conformation

Charge partielle en u.a sur l'atome :							
conformation n° :	H29	H30	H31	H32	H33	H34	H35
1	0.231	0.052	0.05	0.064	0.022	0.015	0.043
2	0.217	0.068	0.045	0.049	0.018	0.049	0.013
3	0.217	0.051	0.046	0.069	0.018	0.015	0.047
4	0.225	0.065	0.051	0.047	0.038	0.007	0.028
5	0.220	0.064	0.062	0.050	0.031	0.015	0.028
6	0.227	0.060	0.063	0.059	0.031	0.028	0.015
7	0.230	0.051	0.052	0.064	0.032	0.026	0.024
8	0.196	0.065	0.050	0.047	0.009	0.038	0.026
9	0.210	0.066	0.046	0.050	0.037	0.005	0.024
10	0.218	0.066	0.049	0.047	0.023	0.051	0.013
11	0.225	0.065	0.061	0.051	0.023	0.048	0.012
12	0.227	0.062	0.062	0.058	0.023	0.011	0.048
Moyenne	0.220	0.061	0.053	0.054	0.025	0.025	0.026
Ecart moyen	0.0072	0.0051	0.0059	0.0068	0.0069	0.0143	0.0100

tableau 1-10 - Evolution de charges partielles en fonction de la conformation

## 1-5 - CONCLUSION

L'ensemble de nos calculs sont réalisés avec la base 6-31G\*, celle-ci est reconnue être adaptée aux calculs des charges [12, 34, 45], et particulièrement sensible au changement de conformation [47]. Nous avons constaté que les changements relatifs au moment dipolaire sont principalement dus au changement de géométrie (  $C_3H_7NO$  ). L'évolution de la valeur des charges est minime comme en témoigne l'ensemble des écarts moyens répertoriés dans les différents tableaux. De plus, la perception par la molécule de son environnement par le champ électrostatique est quasiment la même quelle que soit la conformation dans laquelle on a calculé les charges.

La conclusion est donc que la valeur des charges évolue peu avec la conformation et que l'approximation selon laquelle elles seraient fixes est justifiée pour notre type d'étude.

Dans ces conditions nous considérerons les charges fixes dans la suite de notre étude.



## CHAPITRE 2

**EMISSION D'ONDES**

**ELECTROMAGNETIQUES**

## 2-1 - INTRODUCTION

Nous possédons désormais une représentation électrostatique d'une molécule, en l'occurrence un ensemble de charges fixes. Le but de notre étude est de caractériser le champ électromagnétique émis par une molécule. Pour caractériser ce champ, il nous faut répondre à deux questions :

“ Comment est produite une onde électromagnétique ? ”

“ Quelles sont les lois qui régissent la propagation ? ”

C'est à ces deux questions qu'est consacré ce chapitre.

## 2-2 - HISTORIQUE

Les lois de l'électrostatique datent de la deuxième moitié du XVIII<sup>e</sup> siècle ; les débuts de l'électromagnétisme occupent la première moitié du XIX<sup>e</sup> siècle ; la liaison est mise en évidence entre les phénomènes magnétiques et électriques, jusque-là complètement distincts ; première unification donc, accompagnée d'une première formalisation. La théorie classique de l'électromagnétisme marque la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> ; elle repose sur les célèbres équations de Maxwell, proposées par leur auteur voici donc un peu plus d'un siècle.

Notons que, comme c'est toujours le cas pour une théorie physique, les équations de Maxwell ne sont pas démontrables, de manière logique ou axiomatique ; au moment de leur publication type, elles étaient seulement cohérentes avec les résultats connus, en particulier d'électrostatique et de magnétostatique, mais extrapolaient largement. Au reste, leur caractère esthétique qui s'affirmera dans leur formulation relativiste ne saurait suffire à convaincre de leur validité. Elles furent d'ailleurs accueillies avec réticence par beaucoup. Ce type de conflit ne peut être résolu que par un verdict expérimental. Ce fut Hertz qui, finalement, força l'adoption de la théorie de Maxwell en mettant en évidence l'existence et la propagation d'ondes électromagnétiques, à une vitesse égale ou voisine de la vitesse de la lumière ( les radiations lumineuses n'étant d'ailleurs qu'un cas particulier des ondes électromagnétiques), phénomènes qui avaient été prévus par le physicien anglais. En même temps qu'elles imposaient un pas théorique décisif, les expériences de Hertz fondaient la radioélectricité, dont il est inutile de souligner l'importance pratique.

L'électromagnétisme est l'étude des modifications de l'espace provoquées par des charges électriques en mouvement, modifications traduites par un champ électromagnétique défini en tout point par deux vecteurs : le champ électrique  $\vec{E}$  et le champ magnétique  $\vec{B}$ . Ces deux vecteurs sont déterminés par le système d'équations, faisant intervenir les positions et les vitesses des charges, système établi par Maxwell en 1860 [53].

### 2-3 - LES EQUATIONS DE MAXWELL [54]

Une importante interaction entre les particules fondamentales qui composent la matière est donc l'interaction électromagnétique. Elle est associée à une propriété caractéristique de chaque particule appelée sa charge électrique. La force agissant sur une charge électrique est donnée par

$$\vec{F} = q ( \vec{E} + \vec{v} \wedge \vec{B} )$$

où  $\vec{F}$  est la force de Lorentz,  $q$  la charge,  $\vec{E}$  le champ électrique,  $\vec{v}$  la vitesse de la charge et  $\vec{B}$  le champ magnétique.

L'ensemble des lois régissant les champs  $\vec{E}$  et  $\vec{B}$  sont présentées ci-dessous :

Equation du flux magnétique :

$$\nabla \cdot \vec{B} = 0$$

$$\Phi = \oint_S \vec{B} \cdot d\vec{s} = \iiint_V \nabla \cdot \vec{B} \, dv = 0$$

où  $\Phi$  est le flux du champ magnétique,  $s$  la surface et  $v$  le volume.

Cette équation exprime le caractère conservatif du flux.

Equation de Maxwell-Faraday:

$$\nabla \wedge \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t}$$

$$\oint_c \vec{E} \, dl = \iint \nabla \wedge \vec{E} = \iint -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \, ds = -\frac{\partial \Phi}{\partial t}$$

où  $l$  est la longueur.

Un champ magnétique dépendant du temps donne naissance à un champ électrique à circulation non conservative.

Equation de Maxwell-Gauss:

$$\nabla \cdot \vec{E} = \frac{\rho}{\epsilon_0}$$

$$\oint_s \vec{E} \, ds = \iiint \nabla \cdot \vec{E} \, dv = \frac{1}{\epsilon_0} \iiint \rho \, dv = \frac{Q}{\epsilon_0}$$

où  $\rho$  est la densité de charge et  $\epsilon_0$  est la permittivité du vide.

Cette équation est une extension du théorème de Gauss.

Equation de Maxwell-Ampère:

$$\nabla \wedge \vec{B} = \mu_0 \left( \vec{j} + \epsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \right)$$

$$\oint_c \vec{B} \, dl = \iint \nabla \wedge \vec{B} \, ds = \mu_0 \iint \vec{j} \, ds + \mu_0 \epsilon_0 \iint \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \, ds$$

où  $\mu_0$  et  $\vec{j}$  sont respectivement la perméabilité du vide et la densité de courant.

Un champ électrique dépendant du temps est au même titre qu'un courant, une source de champ magnétique.

## 2-4 - RESOLUTION DES EQUATIONS DE MAXWELL [55]

Solution des potentiels retardés:

Si nous avons une distribution de charge et de courant  $\rho$  et  $\vec{j}$  dans un milieu infini, linéaire, homogène, isotrope, on sait que :

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon} \iiint_v \frac{\rho \left( t - \frac{r}{v} \right)}{r} \, dv$$

$$\vec{A} = \frac{\mu}{4\pi} \iiint_v \frac{\vec{j} \left( t - \frac{r}{v} \right)}{r} \, dv$$

où  $\rho$  et  $\vec{j}$  sont prises au temps antérieur  $t - \frac{r}{v}$ ,  $v$  étant la vitesse des ondes électromagnétiques dans un milieu de permittivité  $\epsilon$  et de perméabilité  $\mu$ .

On calcule les champs  $\vec{E}$  et  $\vec{B}$  à partir des formules suivantes:

$$\vec{E} = -\nabla V - \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} \quad \text{et} \quad \vec{B} = \nabla \wedge \vec{A}$$

### 2-5 - PHENOMENE DE PROPAGATION [55]

La propagation est une conséquence du couplage entre des champs  $\vec{E}$  et  $\vec{B}$  non permanents: Imaginons que soit créée dans une petite région de l'espace une perturbation du champ électrique (variation de  $\vec{E}$  dans le temps).

Le terme  $\frac{\partial \vec{E}}{\partial t}$  crée au voisinage de cette région un champ  $\vec{B}$  variable:

$$\nabla \wedge \vec{B} = \mu_0 \left( \vec{j} + \epsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \right)$$

Le terme correspondant crée dans son propre voisinage un nouveau champ électrique:

$$\nabla \wedge \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t}$$

Ce champ électrique variable engendre à son tour un champ magnétique. La perturbation du champ électromagnétique peut se propager de proche en proche.

Les équations résolues par rapport aux champs sont :

$$\Delta \vec{E} - \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\partial^2 \vec{E}}{\partial t^2} = \frac{1}{\varepsilon_0} \text{grad } \rho + \mu_0 \frac{\partial \vec{j}}{\partial t}$$

$$\Delta \vec{B} - \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\partial^2 \vec{B}}{\partial t^2} = - \mu_0 \text{rot } \vec{j}$$

En supposant nulles les densités de charge et de courant, les équations données plus haut se simplifient en :

$$\Delta \vec{E} - \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\partial^2 \vec{E}}{\partial t^2} = 0$$

$$\Delta \vec{B} - \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\partial^2 \vec{B}}{\partial t^2} = 0$$



Les composantes des champs  $\vec{E}$  et  $\vec{B}$  satisfont à l'équation générale :

$$\Delta f - \epsilon_0 \mu_0 \frac{\partial^2 f}{\partial t^2} = \Delta f - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 f}{\partial t^2} = 0$$

Cette relation constitue une équation d'onde ou équation de propagation.

La fonction  $f$  qui lui obéit décrit une grandeur physique qui évolue dans le temps et dans l'espace en simulant un déplacement, comme c'est le cas pour toutes les ondes, particulièrement en mécanique.

Supposons que  $f$  ne dépende, avec  $t$ , que d'une seule variable d'espace, soit  $x$ , alors l'équation d'onde devient :

$$\frac{\partial^2 f}{\partial x^2} - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 f}{\partial t^2} = 0$$

et la solution générale est :

$$f(x, t) = F(x - ct) + G(x + ct)$$

$F(x - ct)$  représente un signal qui se propage avec une vitesse  $+c$  suivant l'axe orienté des  $x$ .  $G(x + ct)$  représente un signal qui se propage suivant  $-x$  [53].

## 2-6 - PRODUCTION D'ONDES ELECTROMAGNETIQUES

Le dipôle oscillant est la source de rayonnement électromagnétique la plus simple. Elle est constituée d'une paire de charges opposées  $Q$  et  $-Q$  dont les valeurs oscillent au cours du temps. Le moment dipolaire électrique est oscillant, le champ magnétique oscille également et dépend donc du temps. Cela implique qu'il existe en plus un champ magnétique, comme le veut la relation de Maxwell - Ampère. On peut également le déduire du fait qu'un dipôle électrique oscillant est équivalent à un courant linéaire oscillant et un courant électrique produit toujours autour de lui un champ magnétique [56].

$$Q = Q_0 e^{-j\omega t}$$

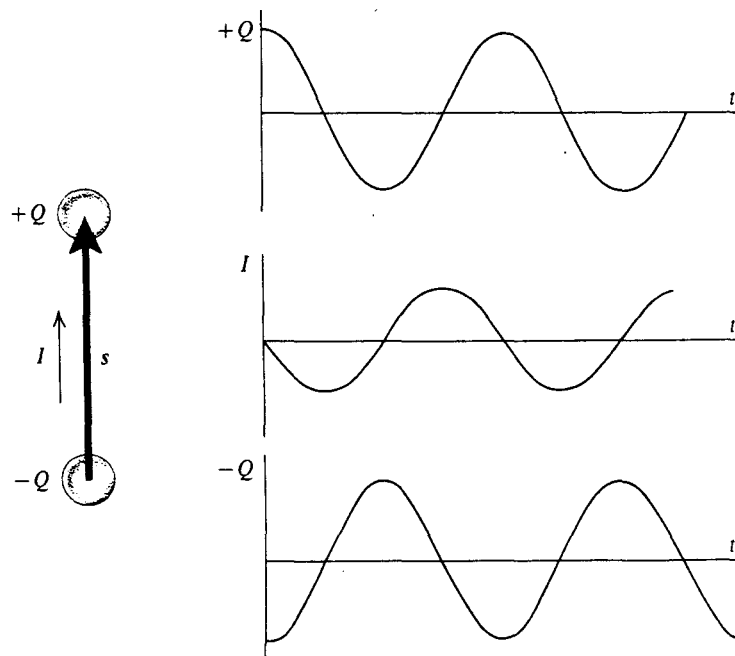


fig 2-1 : variations en fonction du temps des charges  $+Q$  et  $-Q$  et du courant  $I$  du dipôle oscillant.

$$\vec{P} = Q \vec{s} = Q_0 \vec{s} e^{-j\omega t} = \vec{P}_0 e^{-j\omega t}$$

$\vec{s}$  est le vecteur reliant -Q à +Q.

On obtient le potentiel vecteur  $\vec{A}$  en utilisant la formule suivante:

$$\vec{A} = \frac{\mu_0}{4\pi r} \frac{\partial \vec{P}}{\partial t}$$

$$\vec{A} = -\frac{j\omega\mu_0}{4\pi r} \vec{P}_0 e^{j(kr-\omega t)}$$

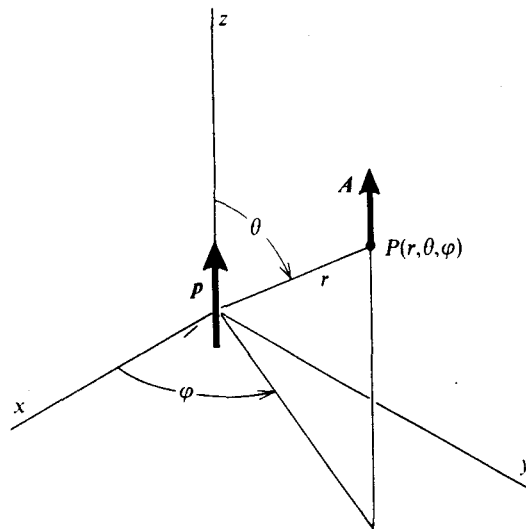


fig 2-2 : un dipôle oscillant de moment  $\vec{P}$  placé à l'origine crée un potentiel vecteur

$\vec{A}$  parallèle à  $\vec{P}$  au point  $p(r, \theta, \varphi)$

Le potentiel scalaire  $V$  se calcule en utilisant la condition de Lorentz:

$$\nabla \cdot \vec{A} + \epsilon_0 \mu_0 \frac{\partial V}{\partial t} = 0$$

$$V = -\frac{j c^2}{\omega} \nabla \cdot \vec{A}$$

$$V = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0 r} \left(-\frac{1}{r} + jk\right) \vec{P}_0 \cdot \vec{r}_0 e^{j(kr - \omega t)}$$

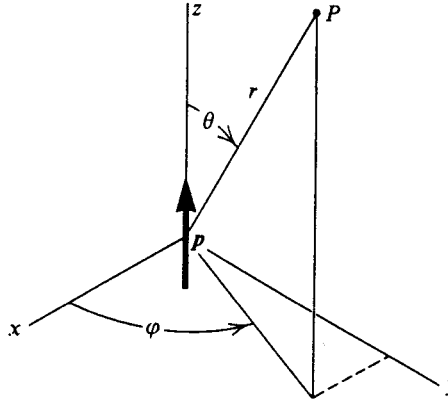


fig 2-3 : Un dipôle électrique oscillant placé à l'origine crée un potentiel scalaire  $V$  au point  $P (r, \theta, \varphi)$ .

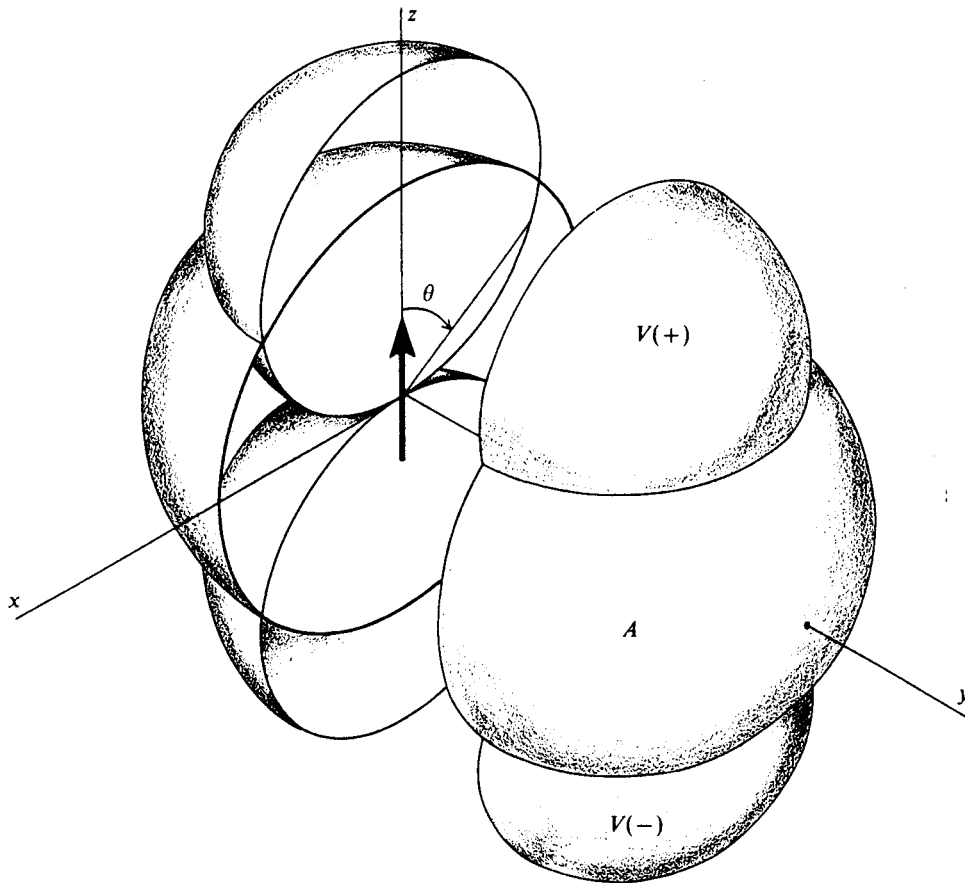


Fig 2-4 : Potentiel scalaire  $V$  et module du potentiel vecteur  $\vec{A}$  créés par un dipôle électrique ayant l'orientation indiquée : il sont représentés en fonction de  $\theta$  et  $\varphi$ . La distance radiale du centre du dipôle aux sphères marquées  $V$  est proportionnelle à la valeur  $V$  dans cette direction particulière. Le potentiel scalaire est maximum aux pôles; il s'annule à l'équateur, où les potentiels des charges  $+Q$  et  $-Q$  se compensent. Il est positif dans l'hémisphère supérieur où le champ de  $+Q$  est prédominant, et négatif dans l'hémisphère inférieur. Le module de  $\vec{A}$  est représenté par la sphère marquée  $A$ . Le potentiel vecteur est indépendant, tant en module qu'en direction, des coordonnées  $\theta$  et  $\varphi$ .

On obtient le vecteur électrique  $\vec{E}$  et le vecteur champ magnétique  $\vec{B}$  par les formules suivantes:

$$\vec{E} = -\nabla V - \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} \quad \text{et} \quad \vec{B} = \nabla \wedge \vec{A}$$

$$\vec{H} = \frac{k^3 c}{4\pi} \left( \frac{j}{(kr)^2} + \frac{1}{kr} \right) e^{j(kr-wt)} (\vec{r}_0 \wedge \vec{P}_0)$$

$$\begin{aligned} \vec{E} = \frac{k^3}{4\pi\epsilon_0} & \left( \left( \frac{2}{(kr)^3} - \frac{2j}{(kr)^2} \right) (\vec{P}_0 \cdot \vec{r}_0) \cdot \vec{r}_0 \right. \\ & \left. + \left( \frac{1}{(kr)^3} - \frac{j}{(kr)^2} - \frac{1}{kr} \right) \vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{P}_0) \right) e^{j(kr-wt)} \end{aligned}$$

Quand on se trouve à proximité du dipôle, c'est à dire quand  $kr \ll 1$ , le champ magnétique varie en  $1/(kr)^2$  et est négligeable vis à vis du champ électrique qui varie lui en  $1/(kr)^3$ . L'expression du champ électrique est alors semblable à celle donnée dans le cas statique.

$$\vec{E} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0 r^3} (2(\vec{P}_0 \cdot \vec{r}_0) \cdot \vec{r}_0 + \vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{P}_0)) e^{j(kr-wt)}$$

Dans ce cas  $\vec{H}$  et  $\vec{E}$  sont déphasés de  $\frac{\pi}{2}$  et il n'y a donc pas de rayonnement.

Loin du dipôle,  $kr \gg 1$ , c'est la zone de rayonnement.

$$\vec{E} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{k^2}{r} \vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{P}_0) e^{j(kr - \omega t)}$$

$$\vec{H} = \frac{ck^2}{4\pi r} (\vec{r}_0 \wedge \vec{P}_0) e^{j(kr - \omega t)}$$

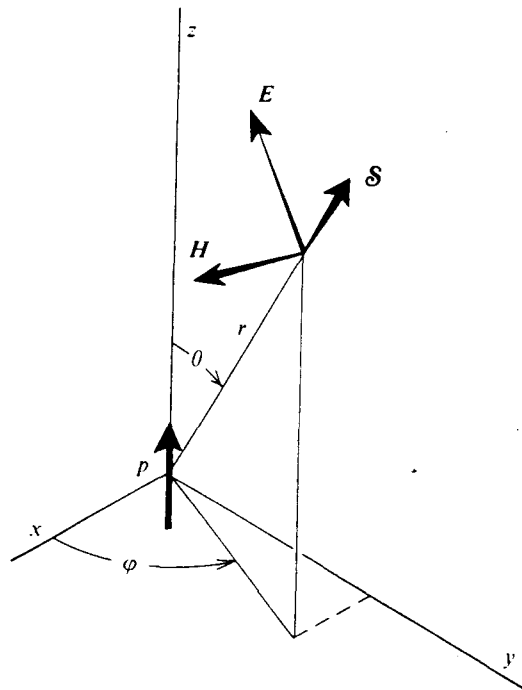


fig 2-5 : Les vecteurs  $\vec{E}$  et  $\vec{H}$  d'un dipôle oscillant ont l'orientation indiquée pour

$r \gg \lambda$  quand la phase  $\omega t$  est nulle.

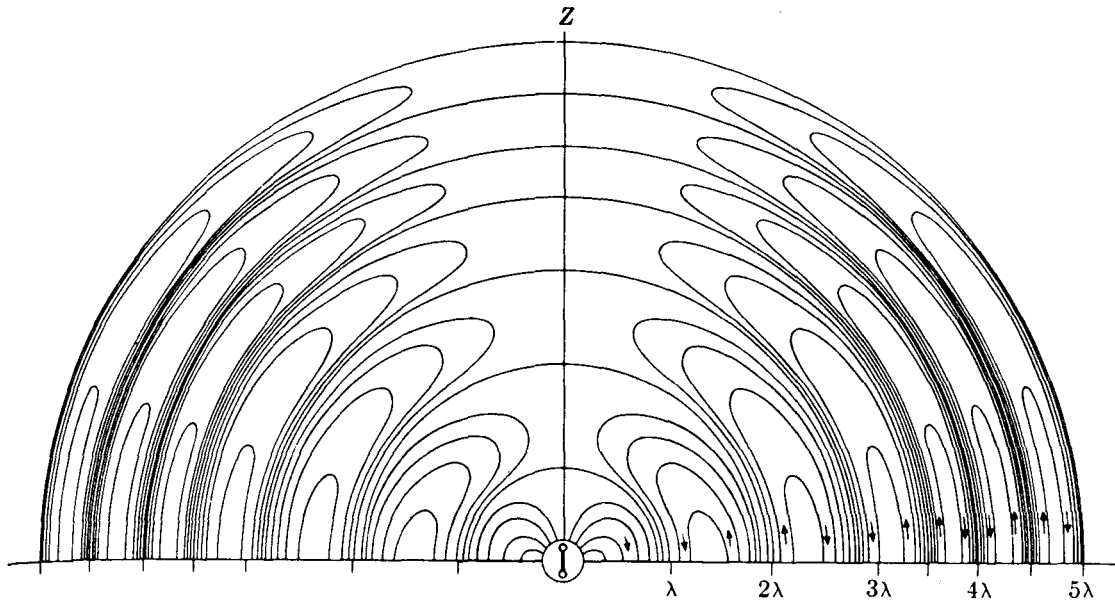


Fig 2-6 : Lignes de force du champ électrique produit par un dipôle électrique oscillant.

Le vecteur de Poynting moyen est égal à :

$$\vec{\Pi} = \frac{1}{2} \text{Re}(\vec{E} \wedge \vec{H}^*)$$

$$\vec{\Pi} = \frac{ck^4}{32\pi^2 \epsilon_0 r^2} P_0 (\sin \theta)^2 \vec{r}_0$$



La puissance totale rayonnée est égale au flux du vecteur de Poynting.

$$P_T = \oint_S \vec{\Pi} ds \qquad P_T = \frac{ck^4 P_0^2}{12\pi\epsilon_0}$$

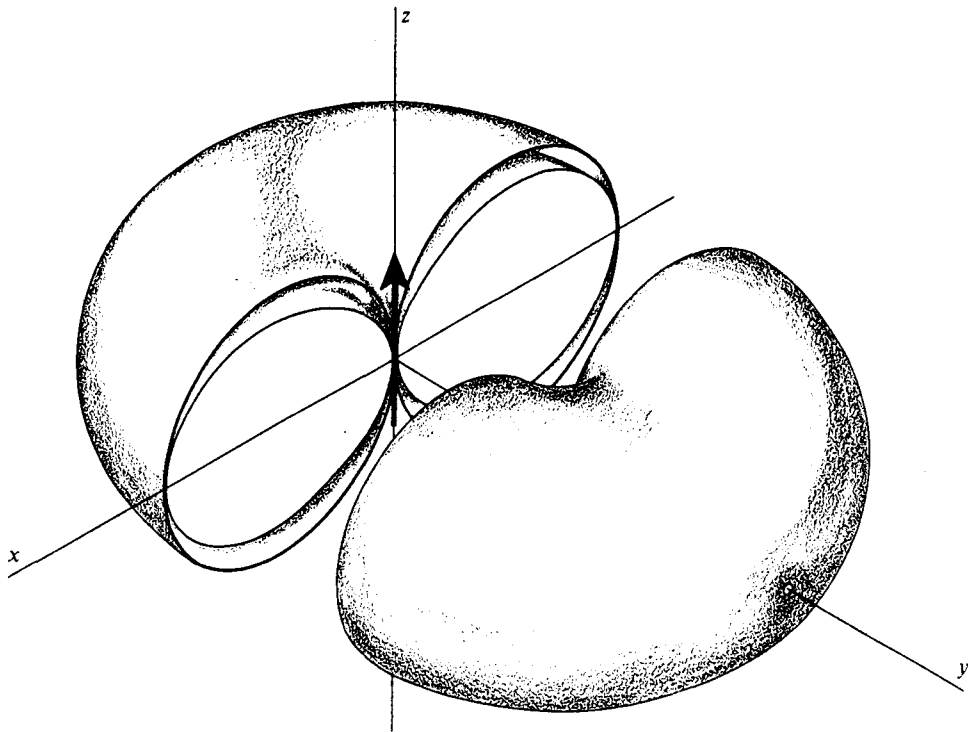


Fig 2-7 : Diagrammes polaires de  $\sin \theta$  (surface extérieure) et de  $\sin^2 \theta$  ( surface intérieure) représentant respectivement les distributions angulaires de  $\vec{E}$  ou  $\vec{H}$  et de  $P_T$  à une distance  $r \gg \lambda$  d'un dipôle électrique oscillant situé à l'origine. La distance radiale du dipôle à l'une de ces surfaces est proportionnelle au module de ces quantités dans la direction correspondante. La plus grande part de l'énergie est rayonnée près du plan équatorial ; il n'en est rayonnée aucune le long de l'axe du dipôle.

Le coefficient de directivité d'une antenne est défini par l'égalité:

$$D = \frac{\bar{\Pi}}{\bar{\Pi}_0}$$

$\bar{\Pi}$  est la densité de flux d'énergie dans la direction donnée.

$\bar{\Pi}_0$  la valeur de  $\bar{\Pi}$  trouvée dans l'hypothèse où le rayonnement est uniforme

dans toutes les directions :  $\bar{\Pi}_0 = \frac{P_T}{4\pi r^2}$

Dans le cas d'un dipôle oscillant on a :  $\frac{\bar{\Pi}_{\max}}{\bar{\Pi}_0} = \frac{3}{2} = D_{\max}$

Le champ électromagnétique est donc produit par des dipôles oscillants.

La suite de notre recherche va donc consister à la caractérisation de l'oscillation du dipôle d'une molécule à partir d'une simulation de dynamique moléculaire.

Le chapitre suivant est donc naturellement consacré à la dynamique moléculaire.

## CHAPITRE 3

# DYNAMIQUE MOLECULAIRE

### 3-1 - INTRODUCTION

Pour atteindre notre but, l'investigation du champ électromagnétique produit par une molécule, il nous faut connaître la position et la vitesse de chaque atome au cours du temps. Pour cela nous faisons appel à la dynamique moléculaire.

Au cours de ce chapitre seront brièvement abordées les méthodes semi-empiriques. Nous détaillerons l'ensemble des algorithmes qui permettent la minimisation afin d'obtenir une structure stable.

Enfin nous présenterons le potentiel moléculaire SPASIBA et les différents algorithmes permettant d'effectuer une simulation de dynamique moléculaire.

### 3-2 - METHODE SEMI-EMPIRIQUE

Les méthodes quantiques *ab initio* basées sur la représentation des orbitales atomiques par des fonctions gaussiennes nécessitent le calcul des intégrales électroniques. Ces calculs sont coûteux en terme de moyens informatiques et de temps. C'est pourquoi ils sont limités au grand maximum à des molécules d'une trentaine d'atomes lourds. La méthode *ab initio* reste néanmoins une méthode de référence car elle fait appel à peu d'approximations, elle sera donc utilisée chaque fois que la taille des molécules le permet.

Cette limitation nous amène à parler des méthodes semi-empiriques. Ces méthodes sont également basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger mais une série d'approximations supplémentaires permet de travailler sur des molécules plus importantes. Des données expérimentales sont utilisées afin de déterminer certaines valeurs entrant dans le calcul des intégrales électroniques. L'ensemble des approximations est destinée à réduire le nombre des intégrales à calculer, notamment les intégrales biélectroniques.

Les différentes approximations sont :

- 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 cœur 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.

Parmi les différentes méthodes semi-empiriques, on peut citer les méthodes CNDO [57], INDO [58], NDDO [59], PCILO [60-61], MINDO/3 [62], MNDO [63], AM1[64] et PM3 [65].

### 3-3 - METHODE EMPIRIQUE

Les méthodes *ab initio* et semi-empirique sont basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger, cette approche est certes rigoureuse mais ne permet pas de travailler sur des molécules de taille importante.

L'enjeu actuel est de pouvoir décrire de façon simple et suffisamment précise l'ensemble des forces présentes dans un édifice moléculaire de façon à pouvoir s'attaquer à la compréhension de processus d'ordre biologique. En effet, il existe une brèche entre la compréhension de la physico-chimie d'une molécule et la compréhension du fonctionnement de macromolécules constituants élémentaires du vivant, par exemple les protéines. Comblé ce vide est l'objet de la mécanique et de la dynamique moléculaire. Certaines méthodes hybrides sont développées depuis quelques années, elles consistent à "découper" la macromolécule en deux régions : l'une reliée à la réactivité ( ex : site actif ) qui sera traitée de manière quantique, entourée par une autre région où l'on appliquera les méthodes de la mécanique et/ou de la dynamique moléculaire [66]. La description mathématique de la structure et des mouvements d'une

macromolécule trouve naturellement des applications en Biologie, Biochimie et Pharmacologie.

### 3-4 -LA MECANIQUE MOLECULAIRE

La mécanique moléculaire est basée sur une représentation classique de la molécule.

- Les atomes sont représentés par une collection de points.
- Les liaisons sont assimilées à des ressorts.
- La distribution de charge est représentée par des monopoles atomiques
- La polarisabilité n'est pas décrite explicitement.
- On considère les interactions non liées négligeables à partir d'une certaine distance.

La mécanique moléculaire est fondée sur une description classique de la molécule par la fonction énergie potentielle. Elle est fonction de la position relative des atomes et elle est paramétrée de façon à reproduire des données expérimentales.

### 3-5 -CHAMPS DE FORCES MOLECULAIRES

La forme analytique de la fonction énergie potentielle ainsi que les caractéristiques physiques qu'elle tente de reproduire constitue ce que l'on

appelle le champ de forces. La forme mathématique de la fonction énergie potentielle est le plus souvent fonction des coordonnées internes de la molécule.

On peut distinguer deux types de champs de forces :

Le champ de forces spectroscopiques ( Urey-Bradley [67-68]).

Les paramètres d'un champ de forces spectroscopiques sont ajustés de façon à reproduire les fréquences vibrationnelles observées en Infrarouge et Raman. On considère qu'un champ est correct lorsque l'on obtient une déviation standard de 2 à 3 % entre fréquences calculées et observées [69]. La capacité du champ à reproduire également l'intensité des raies est un élément déterminant dans le choix d'une base de paramètres par rapport à une autre.

Le champ de mécanique moléculaire (TRIPOS [70], AMBER [71])

Un champ de forces de mécanique moléculaire permet la détermination des structures stables, ainsi que les différentes caractéristiques macroscopiques et microscopiques. Il permet d'effectuer des calculs dynamiques où l'on peut observer l'évolution du système en fonction du temps [72,73].

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 lesquels les effets des électrons  $\Pi$  ne sont pas déterminants pour la conformation.

Les champs de forces de mécanique moléculaire couramment utilisés sont les champs de forces AMBER [71], CHARMM [74], MM3 [75], GROMOS [76], TRIPOS [70], DISCOVER [77]. Ils se basent tous sur des fonctions potentielles d'expressions analytiques différentes et par conséquent des paramètres différents.

### 3-6 - FONCTION ENERGIE 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.

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

Ces termes représentent essentiellement la déformation de la géométrie de la molécule : liaisons, angle de valence, torsions et déformations hors du plan.

Au niveau des élongations des liaisons et des angles de valence, le modèle harmonique fait pratiquement l'unanimité dans toutes les fonctions potentielles ( AMBER, GROMOS, CHARMM), à l'exception du champ de forces CVFF [78] qui introduit d'autres termes supplémentaires ( termes croisés ).

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

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

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

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

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

où  $\phi$ ,  $K_{\tau}$ ,  $n$  et  $\gamma$  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  $\phi$ ).

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.

La même expression 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 :

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

où  $K_{\omega}$  est la constante de force.  $\omega$  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 ( $E_{\text{non liées}}$ ) est présenté souvent par trois termes fondamentaux.

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

Le premier terme correspond aux interactions Lennard-Jones (6-12) plus les interactions électrostatiques. Le dernier terme décrit le potentiel des liaisons 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'atomes  $i$  et  $j$ ,  $C_{ij}$  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  $\epsilon$  est la constante diélectrique.

Il faut ajouter aussi à ce potentiel, le potentiel des contraintes E (ct) qui permet de restreindre les variations importantes de structure.

### 3-7 - PARAMETRISATION

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 groupe 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 (énergie, moment dipolaire). 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  $\text{cm}^{-1}$ , écart qui témoigne pour un spectroscopiste d'un "malaise" dans le champ de forces.

### 3-8 - MINIMISATION

Une fois possible le calcul de 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 [79,80].

- La méthode de la plus grande pente [81]

Cette méthode utilise la dérivé première dans son processus itératif vers le minimum. Les modifications de structure s'effectuent dans une direction opposée au gradient de l'énergie, direction vers laquelle  $E(r)$  diminue localement le plus rapidement. Si l'énergie obtenue est inférieure à celle de départ la nouvelle structure est conservée sinon elle est rejetée. La convergence de cette méthode est mauvaise lorsqu'on se trouve proche du minimum. Elle est donc utilisée en début de minimisation du fait de son grand rayon de convergence.

- La méthode du gradient conjugué [82, 83]

La méthode est la même que précédemment mais on tient compte des itérations précédentes pour déterminer la direction de minimisation. Elle est utilisée généralement après quelques itérations de la première méthode sous peine de ne pas converger.

- La méthode Newton-Raphson

A chaque pas le minimum du développement d'ordre 2 de la fonction  $E(r)$  est calculé. C'est une méthode aux dérivées secondes, donc extrêmement coûteuse en temps de calcul et à n'utiliser que lorsque l'on est proche du minimum sous peine de diverger.

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.

### 3-9 - LA DYNAMIQUE MOLECULAIRE

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 [84-85]) 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. Les méthodes de dynamique les plus utilisées pour la simulation sont la Dynamique moléculaire (MD), Dynamique Stochastique (SD) 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 [86-87].

La dynamique moléculaire se propose de simuler les mouvements internes d'un édifice moléculaire. 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 :

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

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 de  $N$  particules 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  $v_i(t)$  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 des atomes 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. L'algorithme habituellement employé est celui de Verlet, il découle d'un développement limité :

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

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

où  $\Delta t$  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 :

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

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

Ces deux équations forment la base de l'algorithme de Verlet. Ce dernier est largement utilisé en MD car il est stable, réversible dans le temps et peut être utilisé sur de grandes valeurs de  $\Delta t$  [88].

$\Delta t$  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  $3300 \text{ cm}^{-1}$ . Ce qui signifie que  $\Delta t$  doit être de l'ordre de 1 fs.

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 durant l'ajustement de la température du système. La température est portée souvent dans la région d'intérêt par incrémentation progressive des 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 termes d'énergie cinétique et d'énergie potentielle. A tout instant, la température  $T(t)$  est fonction de l'énergie cinétique moyenne et s'écrit :

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

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 le régime transitoire de chauffage-équilibre est de l'ordre de 10 à 50 ps.

Quand le système est équilibré la simulation peut commencer et la trajectoire obtenue est sujette à analyse.

Deux algorithmes développés par Berendsen permettent de maintenir la température et la pression constante [89]. 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  $\lambda_T$  donné par :

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

où  $T$  est la température calculée et  $T_0$  la température désirée et  $\tau_T$  la constante de force pour la relaxation de la température.

De même, la constance de la pression est obtenue par la pondération du volume par un facteur  $\lambda_P$  :

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

où  $P$  est la pression mesurée,  $P_0$  la pression souhaitée et  $\tau_P$  est la constante de relaxation de pression [90]. Ces deux algorithmes sont très simples à employer et sont largement utilisés dans les logiciels de modélisation moléculaire [91].

### 3-10 - SPASIBA

Le champ de forces SPASIBA est une combinaison du potentiel AMBER [92] et du potentiel Urey-Bradley-Shimanouchi [93] :

$$V_{SPASIBA} = V_{AMBER} + V_{UBS}$$

Ce nouveau potentiel a l'avantage d'être l'hybride d'un potentiel de mécanique moléculaire, AMBER, et d'un potentiel adapté aux études de spectroscopies vibrationnelles, UBS.

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

$$V_{AM} = \sum_{\text{dièdres}} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\phi - \gamma)) + \sum_{\text{non liés}} \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right)$$

( I ) ( II )

$$+ \sum_{\text{non liés}} \left( \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \right) + \sum_{\text{liaisons H}} \left( \frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right)$$

( III ) ( IV )

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 interne considérée. Les paramètres  $V_n$ ,  $\phi$ ,  $n$  et  $\gamma$  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 rappeler 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 fluctuations de la charge d'un atome en présence d'un autre), 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 distance  $r_{ij}$  et de charges résiduelles atomiques  $q_i$  et  $q_j$ .  $A_{ij}$  et  $B_{ij}$  sont les paramètres de Lennard-Jones pour chaque type de paires d'atomes  $i$  et  $j$ .  $\epsilon$  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 [94].

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 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 [95], représentant le terme ( II ) peut être remplacé par un potentiel de Buckingham [96], fonction exponentielle de  $r_{ij}$ . De même le terme électrostatique ( III ) tient parfois compte des interactions multipolaires [97]. D'autres auteurs ont aussi amélioré le terme ( IV ) afin de tenir compte de la dépendance angulaire de la liaison hydrogène [98].

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  $V_{\text{UBS}}$ . Ce terme  $V_{\text{UBS}}$  comprend 4 termes dont les formes sont :

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

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

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

$$V_4 = V_{1-4\text{tg}} + V_L + K_{\text{ap}} F_{\text{red}}$$

La combinaison des potentiels  $V_1$ ,  $V_2$  et  $V_3$  est appelée champ Urey-Bradley [99]. Il contient le potentiel associé aux mouvements d'élongation ( $V_1$ ), de déformation angulaire ( $V_2$ ) et le potentiel de répulsion 1-3 (entre deux atomes liés à un atome central). Dans ces expressions,  $r_{ij0}$ ,  $\theta_{ij0}$ ,  $q_{ij0}$ , 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  $V_3$  défini par Urey-Bradley [99] vient de la relation entre la variable  $q$ , les liaisons et l'angle de valence. D'après Shimanouchi [100], les constantes de force  $K'$ ,  $H'$  et  $F'$  sont liées par les relations suivantes :

$$F_{ij} = -0,1F \text{ si l'énergie de répulsion est de type } r^{-9}$$

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

$$r_{ij0} r_{jk0} H'_{ij} + r_{ik0} r_{kj0} \sin \theta_{ij0} F'_{ij} + K_{ap} a_{ij} = 0$$

$a_{ij}$  est le paramètre linéaire du potentiel de redondance  $F_{red}$  inclus dans le potentiel  $V_4$ .

Le potentiel  $V_4$  est composé de  $F_{red}$  ainsi que de deux termes d'énergie d'interactions ( $V_{1-4ig}$  et  $V_1$ ) caractéristiques des groupements méthyle ( $CH_3$ ) et méthylène ( $CH_2$ ).  $F_{red}$  traite la redondance angle-angle qui apparaît quand un atome central est lié à quatre autres atomes dans l'espace (tous les six angles autour d'un atome central ne peuvent croître en même temps).

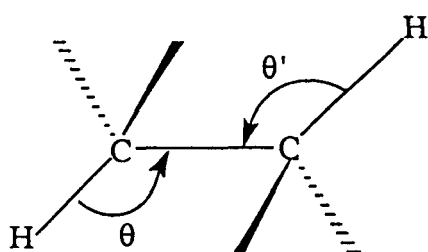
Selon Shimanouchi [101], ce terme  $F_{\text{red}}$  a la forme :

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

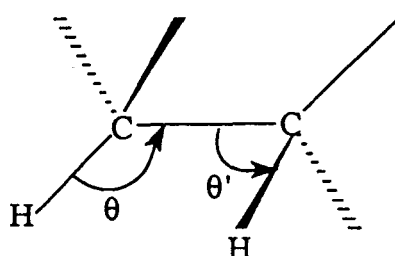
où les coefficients  $a_{ij}$ ,  $b_{ij}$  et  $d_{ij}$  sont donnés dans la littérature.

Le potentiel d'interaction  $V_{1-4\text{tg}}$  et le terme d'interaction angulaire  $V_1$  sont deux termes croisés entre liaisons et angles.  $V_{1-4\text{tg}}$  est caractéristique des groupements  $\text{CH}_3$  et  $\text{CH}_2$ , mais peut être aussi défini pour un atome d'hydrogène comme dans le cas par exemple des deux anomères du glucose [102].

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



interaction trans



interaction 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 :

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

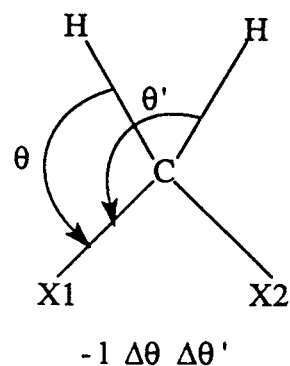
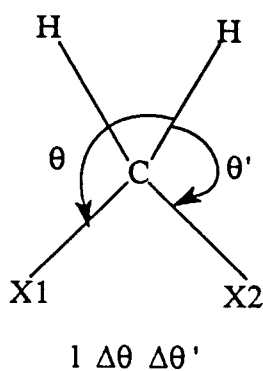
où la constante de force  $f$  est égale à  $t$  ou  $g$  dans les domaines cités précédemment, mais cette constante de force décroît linéairement vers zéro avec l'angle dièdre variant par pas de dix degrés. A titre d'exemple :

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

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

Notons que  $\theta_{ik0}$  est la valeur d'équilibre de l'angle entre les atomes  $i$  et  $f$  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 ( $X_1-C(H_1,H_2)-X_2$ )



Son expression est :

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

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

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'énergie 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  $V_1$  pour simultanément augmenter la fréquence de rotation ( rocking )  $\text{CH}_2$  et diminuer la fréquence de balancement ( wagging )  $\text{CH}_2$ .

### 3-11 - CONCLUSION

Le champ de forces SPASIBA a été paramétré pour un grand nombre de molécules. Parmi celles-ci on peut citer les acides acétique, pivalique, succinique, adipique. Pour 381 fréquences inférieure à  $1750\text{ cm}^{-1}$ , on constate un RMS d'environ  $12\text{ cm}^{-1}$  entre fréquences observées (Fobs) et calculées (Fcal).

$$\text{RMS} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\text{Fobs}_i - \text{Fcal}_i)^2}{N}}$$

Les paramètres structuraux sont également bien reproduits avec une précision de  $0.01\text{Å}$ ,  $1.5^\circ$ ,  $7^\circ$  pour respectivement les liaisons, les angles et les torsions [103]. Pour une série d'alcènes linéaires, d'alcanes et d'acides aminés non aromatiques, le RMS est de l'ordre de  $10\text{ cm}^{-1}$  [104-105-106]. On constate que 26 constantes de force sont suffisantes pour reproduire correctement la structure, la surface d'énergie potentielle et les fréquences pour les molécules suivantes : éthylène, propène, isobutène, cis- et trans-1-butène, cis- et trans-2-butène, trans- et cis-1,3-butadiène, isoprène, trans- et cis-1,3,5-hexatriène, et trans-1,3,5,7-octatetraène [104]. Les termes UB ajoutés à AMBER permettent de mieux reproduire les fréquences vibrationnelles [107].

Le potentiel SPASIBA comparé à AMBER permet d'observer de nouvelles conformations durant une dynamique moléculaire [108]. Cette flexibilité est cohérente vis à vis des résultats expérimentaux.

En témoigne l'étude menée sur une bicouche phospholipidique hydratée où le champ de force SPASIBA montre toute sa supériorité. Par rapport à AMBER et GROMOS, on constate une plus grande capacité à reproduire les pourcentages des différents conformers [109-110].

Le champ de force SPASIBA possède de grande qualité au niveau de la reproduction de la structure et des fréquences vibrationnelles. De plus, il fait apparaître un balayage de l'espace conformationnel ou flexibilité que les données expérimentales confirment.

Ce champ de forces nous apparaît tout indiqué pour notre étude car outre le fait qu'il soit paramétrisé pour les acides aminés, il présente l'avantage de balayer l'espace conformationnel de façon cohérente. Ces caractéristiques nous permettent d'accorder une grande crédibilité aux résultats qui vont suivre.

## CHAPITRE 4

# ANALYSE DE L'ESPACE CONFORMATIONNEL PAR TRANSFORMÉE DE FOURIER

## 4-1 - INTRODUCTION



Le dipôle oscillant est le système le plus simple pour produire une onde électromagnétique. Nous avons donc réalisé des simulations de dynamique moléculaire sur différents acides aminés afin de suivre l'évolution du moment dipolaire au cours du temps. Le but est de mettre en évidence l'existence d'une évolution périodique du moment dipolaire. Pour cela nous effectuons une transformation de Fourier du moment dipolaire en fonction du temps afin d'obtenir les différentes fréquences d'oscillations ainsi que leurs amplitudes. Ces différentes simulations de dynamique moléculaire sont réalisées sur un temps relativement long (3,3 ns) de façon à obtenir les fréquences basses d'oscillation du moment dipolaire, de l'ordre du  $\text{cm}^{-1}$ .

Les fréquences obtenues correspondent à un balayage périodique de l'espace conformationnel, elles révèlent des modes de vibration de basse fréquence. Ces fréquences reflètent un mouvement de l'ensemble moléculaire, on peut dans ce sens parler de fréquences de respiration de la molécule.



## 4-2 - METHODOLOGIE

Nous avons réalisé des simulations sur les acides aminés suivants; Arginine, Tyrosine, Acide Glutamique, Lysine. Ces acides aminés sont bloqués de part et d'autre de la liaison peptidique par le N-acétyl et le N-méthylamide. Ces simulations de dynamique moléculaire ont été réalisées sur un temps de 3,3 ns, avec une collection des résultats tous les 0,1 ps, nous avons donc parcouru 33000 conformères. Les 50 premières picosecondes sont omises de notre étude car elles correspondent au temps d'équilibrage du système. Pour réaliser une bonne transformation de Fourier, il nous est nécessaire d'avoir un nombre de conformères important égal à une puissance de 2, nous avons pris 32768 conformères, soit  $2^{15}$ . Les différentes transformées de Fourier nous montrent qu'il existe des pics. Ceux-ci correspondent à des fréquences d'oscillation du moment dipolaire.

## Arginine

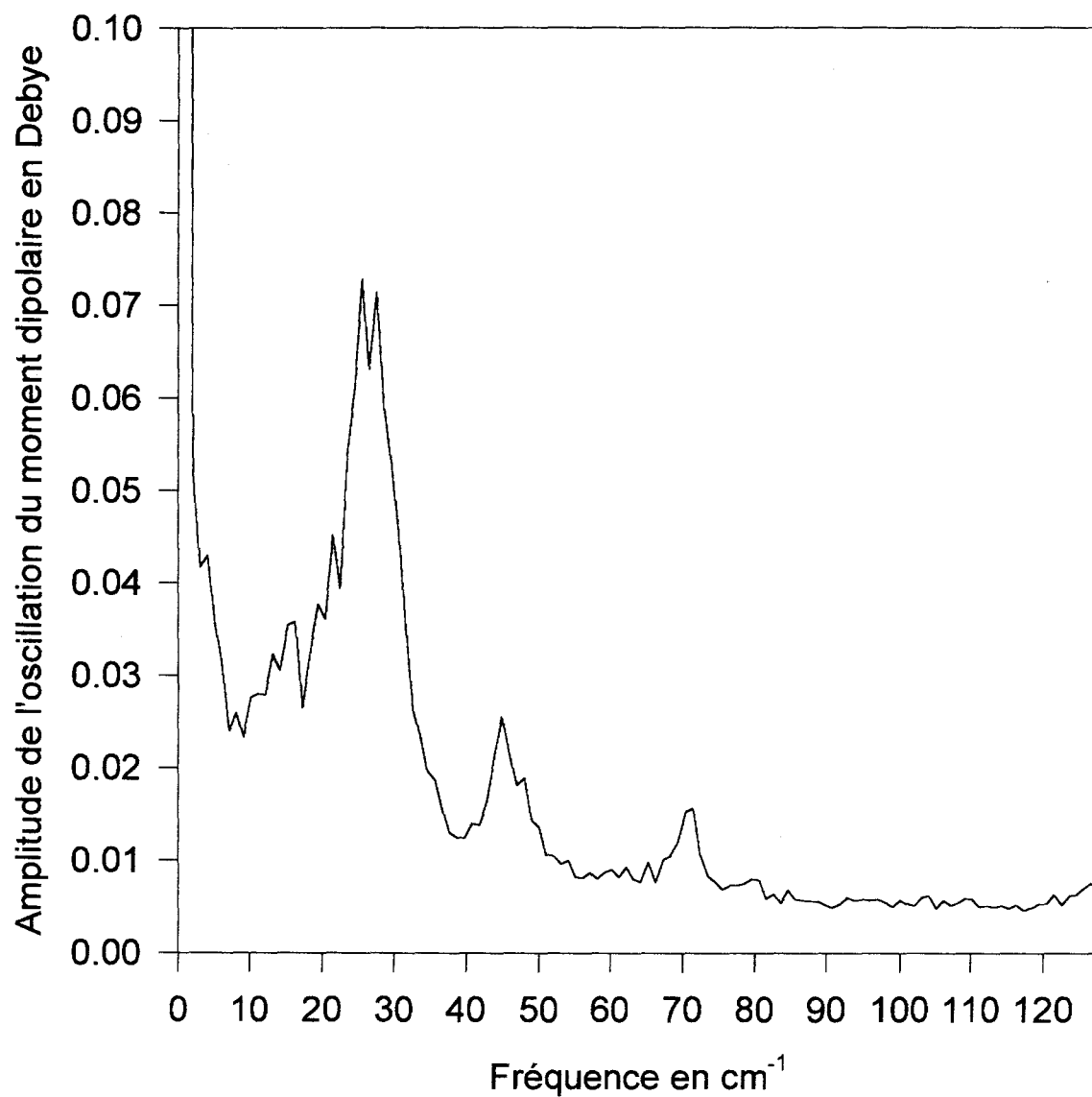


fig 4-1 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de l'arginine lors d'une simulation de dynamique moléculaire dans le vide.

## Acide glutamique

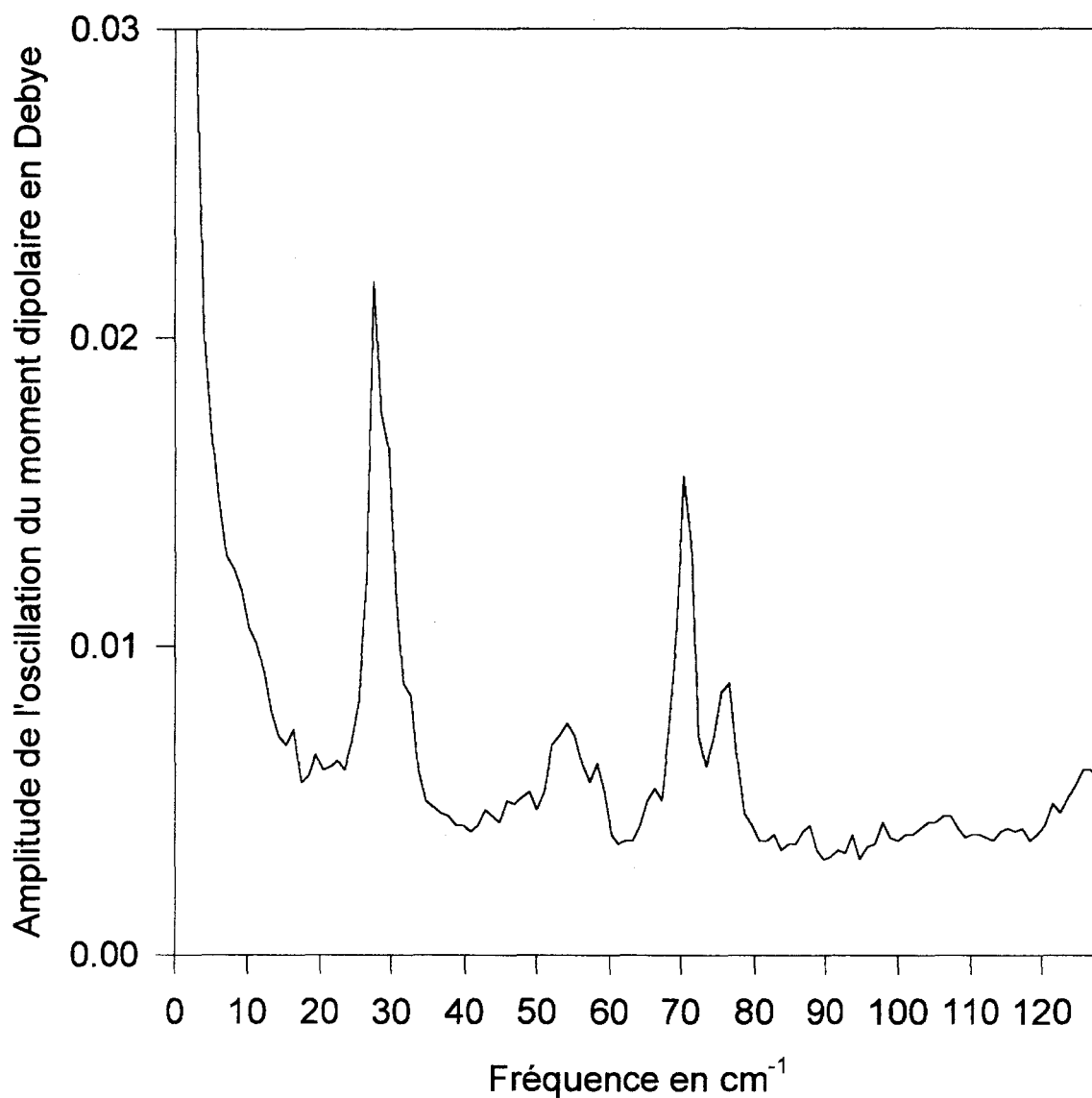


fig 4-2 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de l'acide glutamique lors d'une simulation de dynamique moléculaire dans le vide.

## Lysine

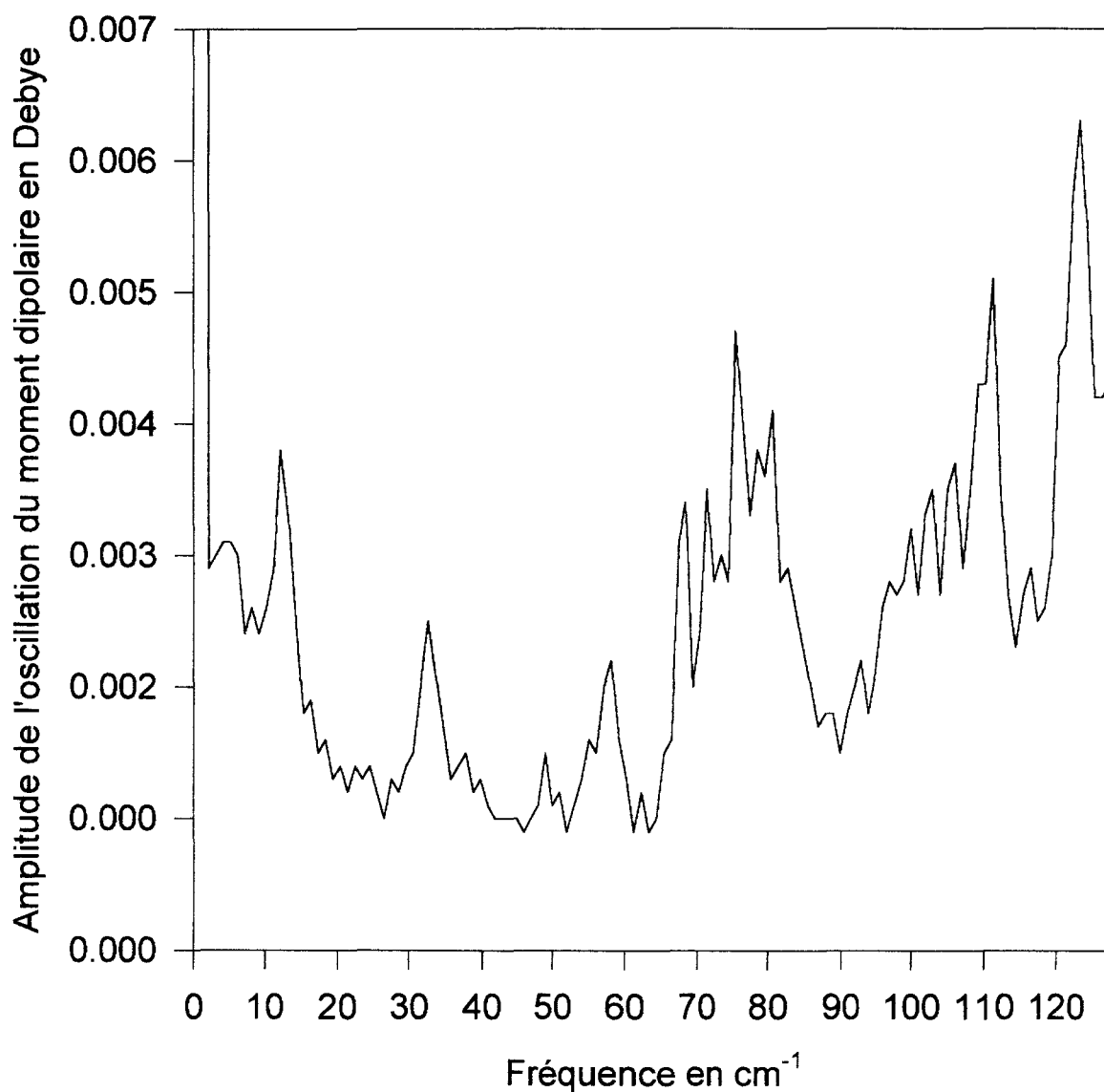


fig 4-3 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de la lysine lors d'une simulation de dynamique moléculaire dans le vide.

## Tyrosine

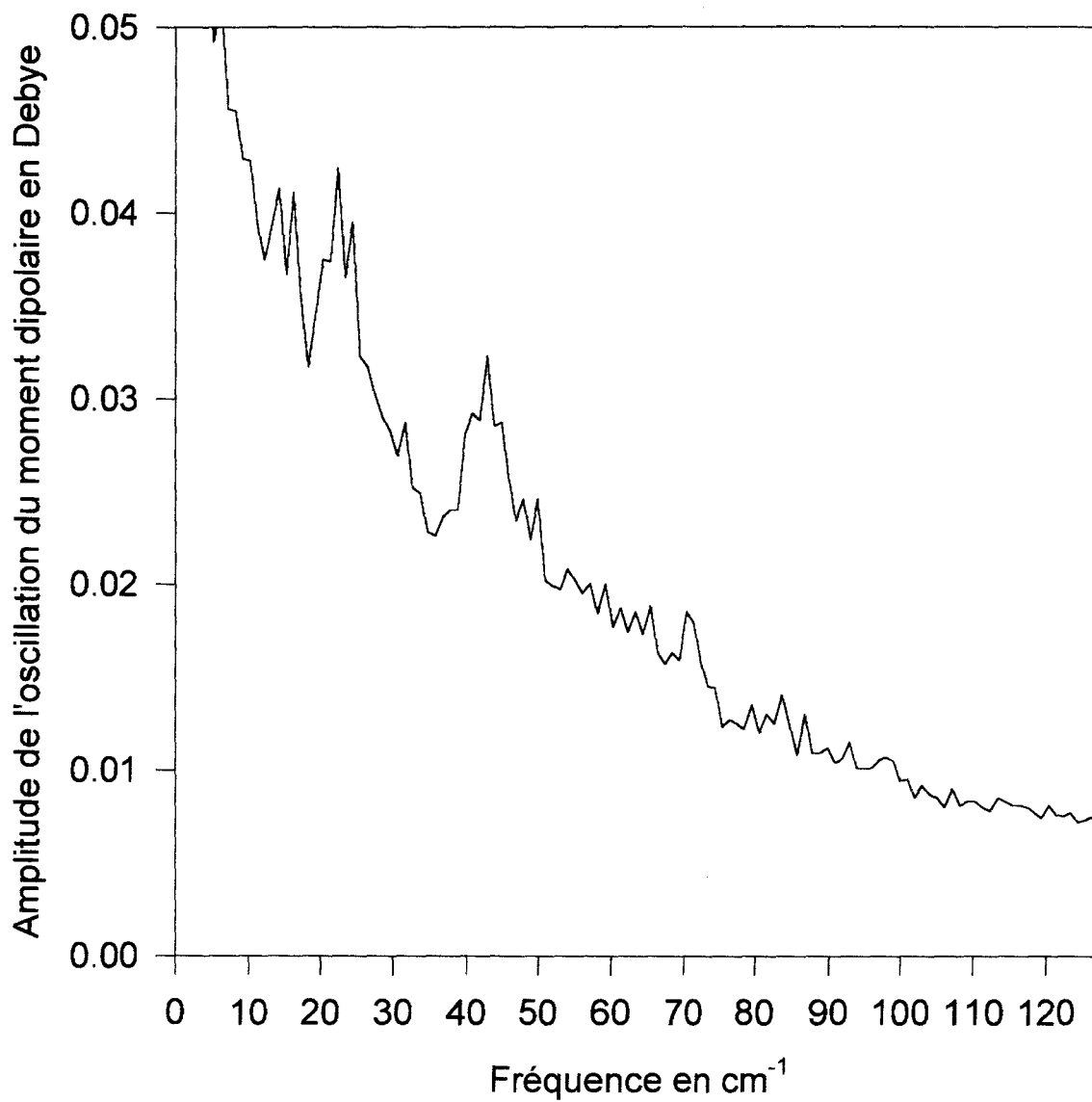


fig 4-4 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de la tyrosine lors d'une simulation de dynamique moléculaire dans le vide.

Les fréquences et leurs amplitudes obtenues sont présentées dans les tableaux suivants:

		v1	v2	v3
Arginine	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	27	45	71
	Amplitude en Debye	0.073	0.026	0.016

tableau 4-1 - Fréquences et amplitudes de l'arginine.

		v1	v2	v3	v4
Acide Glutamique	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	27	54	71	77
	Amplitude en Debye	0,022	0,008	0,016	0,009

tableau 4-2 - Fréquences et amplitudes de l'acide glutamique.

		v1	v2	v3	v4	v5	v6
Lysine	Fréquences en cm-1	12	33	58	76	111	124
	Amplitude en Debye	0.004	0.003	0.002	0.005	0.005	0.006

tableau 4-3 - Fréquences et amplitudes de la lysine.

		v1	v2	v3
Tyrosine	Fréquences en cm <sup>-1</sup>	22	43	70
	Amplitude en Debye	0,042	0,032	0,019

tableau 4-4 - Fréquences et amplitudes de la tyrosine.

### 4-3 - DISCUSSION

L' Arginine présente 3 fréquences dont une à  $27 \text{ cm}^{-1}$  qui a l'amplitude la plus élevée de tous les acides aminés étudiés (  $0,073 \text{ Debye}$  ) (fig et tab 4-1).

L'acide Glutamique présente 4 fréquences dont 2 de quelques centièmes de Debye et 2 de quelques millièmes (fig et tab 4-2).

La Lysine présente un grand nombre de fréquences dont 6 sont plus marquées, néanmoins leur amplitude est faible, quelques millièmes de Debye (fig et tab 4-3).

La Tyrosine présente 3 fréquences dont l'amplitude est de quelques centièmes de Debye (fig et tab 4-4).

On peut remarquer que l'Arginine et l'Acide Glutamique ont 2 Fréquences très proches en commun, environ  $27$  et  $71 \text{ cm}^{-1}$ : Ces résultats nous ont encouragés à rechercher s'il était possible qu'il y ait un transfert de fréquence ou un phénomène de résonance entre 2 acides aminés mis en présence l'un de l'autre.

Dans ce but, nous avons réalisé 2 simulations de dynamique moléculaire, la première de l'Arginine avec l'Acide Glutamique, la seconde de la Lysine avec l'Acide Glutamique.



## Arginine en présence de l'acide glutamique

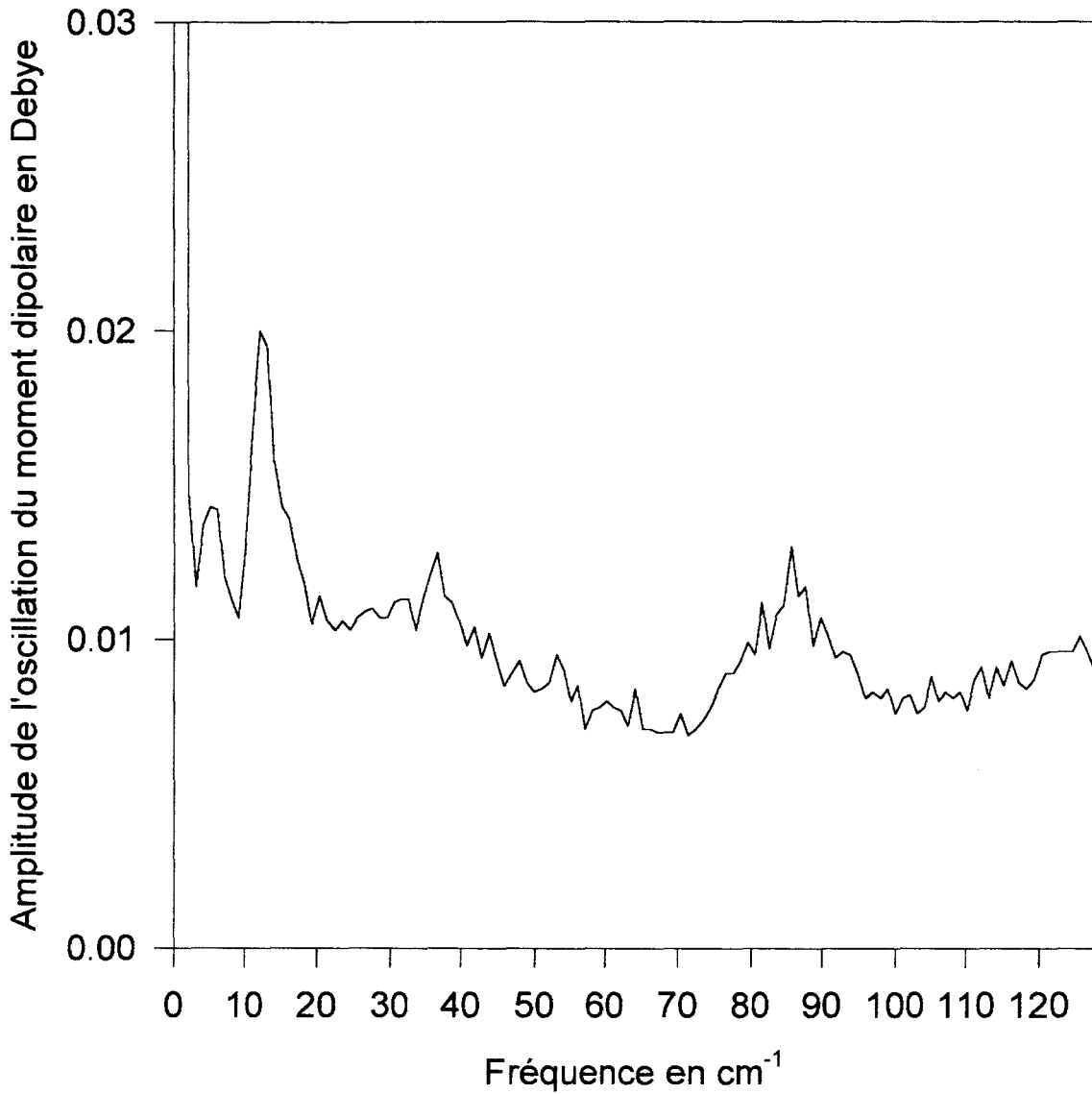


fig 4-5 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de l'arginine en présence de l'acide glutamique lors d'une simulation de dynamique moléculaire dans le vide.

## Acide glutamique en présence de l'arginine

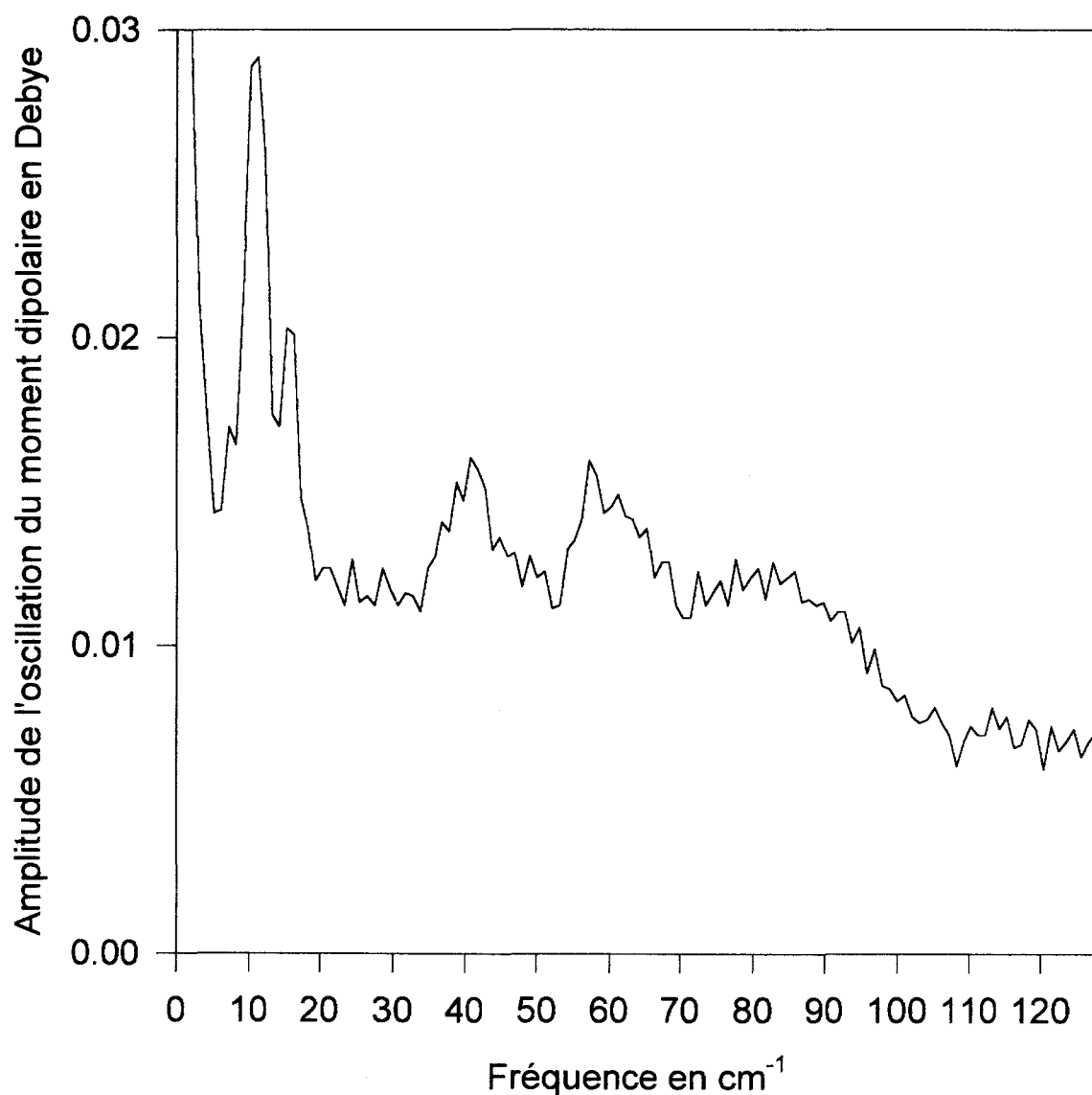


fig 4-6 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de l'acide glutamique en présence de l'arginine lors d'une simulation de dynamique moléculaire dans le vide.

Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous:

		v1	v2	v3	v4
Arginine	Fréquence en $\text{cm}^{-1}$	5	12	37	86
	Amplitude en Debye	0,014	0,020	0,013	0,013

tableau 4-5 - Fréquences et amplitudes de l'arginine

en présence de l'acide glutamique.

		v1	v2	v3	v4
Acide Glutamique	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	11	15	39	57
	Amplitude en Debye	0,029	0,020	0,016	0,016

tableau 4-6 - Fréquences et amplitudes de l'acide glutamique

en présence de l'arginine.

L'arginine en présence de l'acide glutamique possède 4 fréquences. Ces fréquences sont globalement plus faibles que pour l'arginine seule . On trouve une fréquence très faible à  $5 \text{ cm}^{-1}$  et une à  $12 \text{ cm}^{-1}$  d'amplitude plus élevée, 0,02 Debye (fig et tab 4-5).

Pour l'acide glutamique en présence de l'arginine nous observons un spectre de fréquence décalé vers des fréquences moins élevées. La fréquence la plus faible est de  $11 \text{ cm}^{-1}$  avec une amplitude de 0,029 Debye alors que pour l'acide glutamique seul, elle est de  $27 \text{ cm}^{-1}$  et d'amplitude 0,022 Debye. Nous constatons donc que pour l'acide glutamique en présence de l'arginine il existe des fréquences moins élevées dont une est de plus grande amplitude que pour l'acide glutamique seul (fig 4-6).

## Lysine en présence de l'acide glutamique

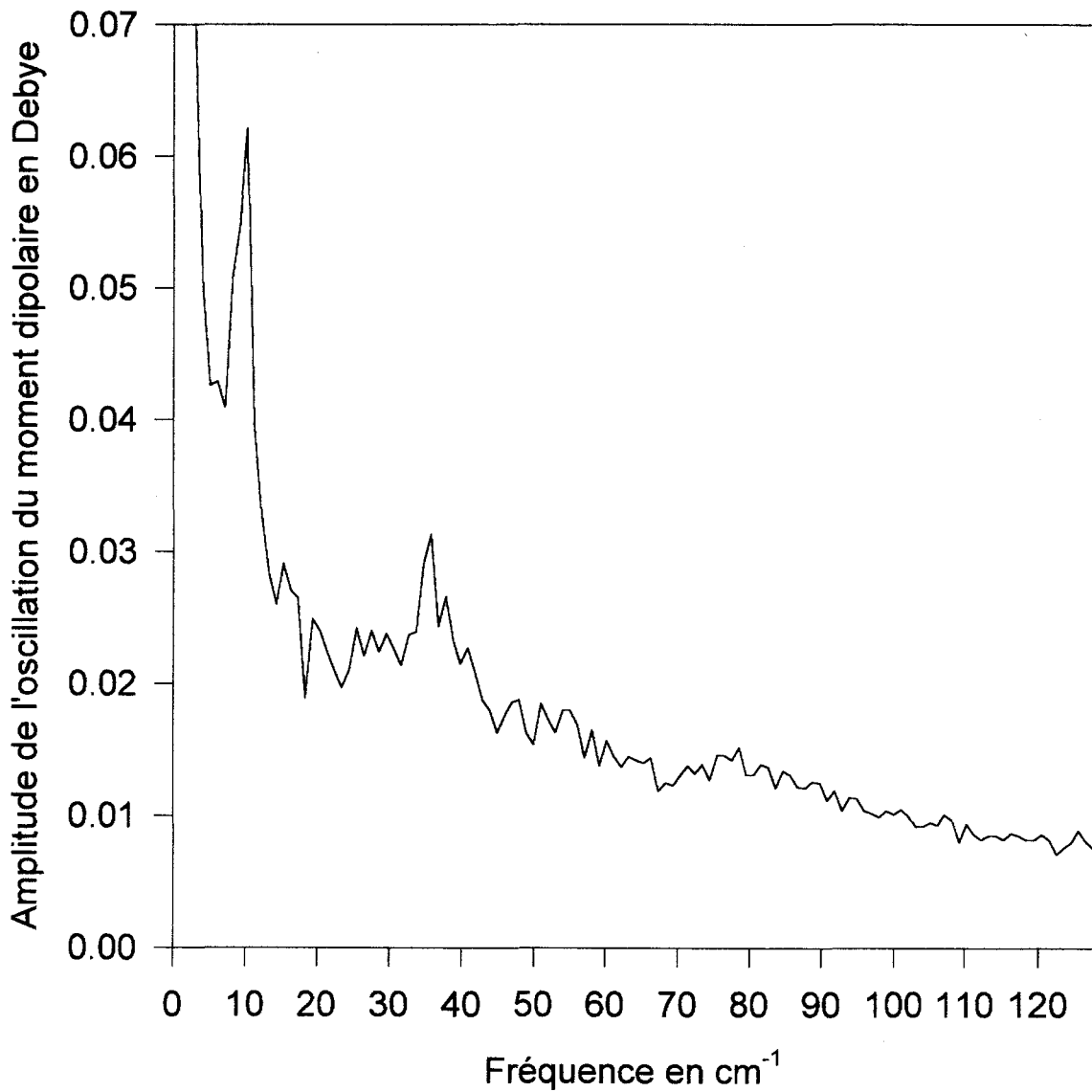


fig 4-7 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de la lysine en présence de l'acide glutamique lors d'une simulation de dynamique moléculaire dans le vide.

## Acide glutamique en présence de la lysine

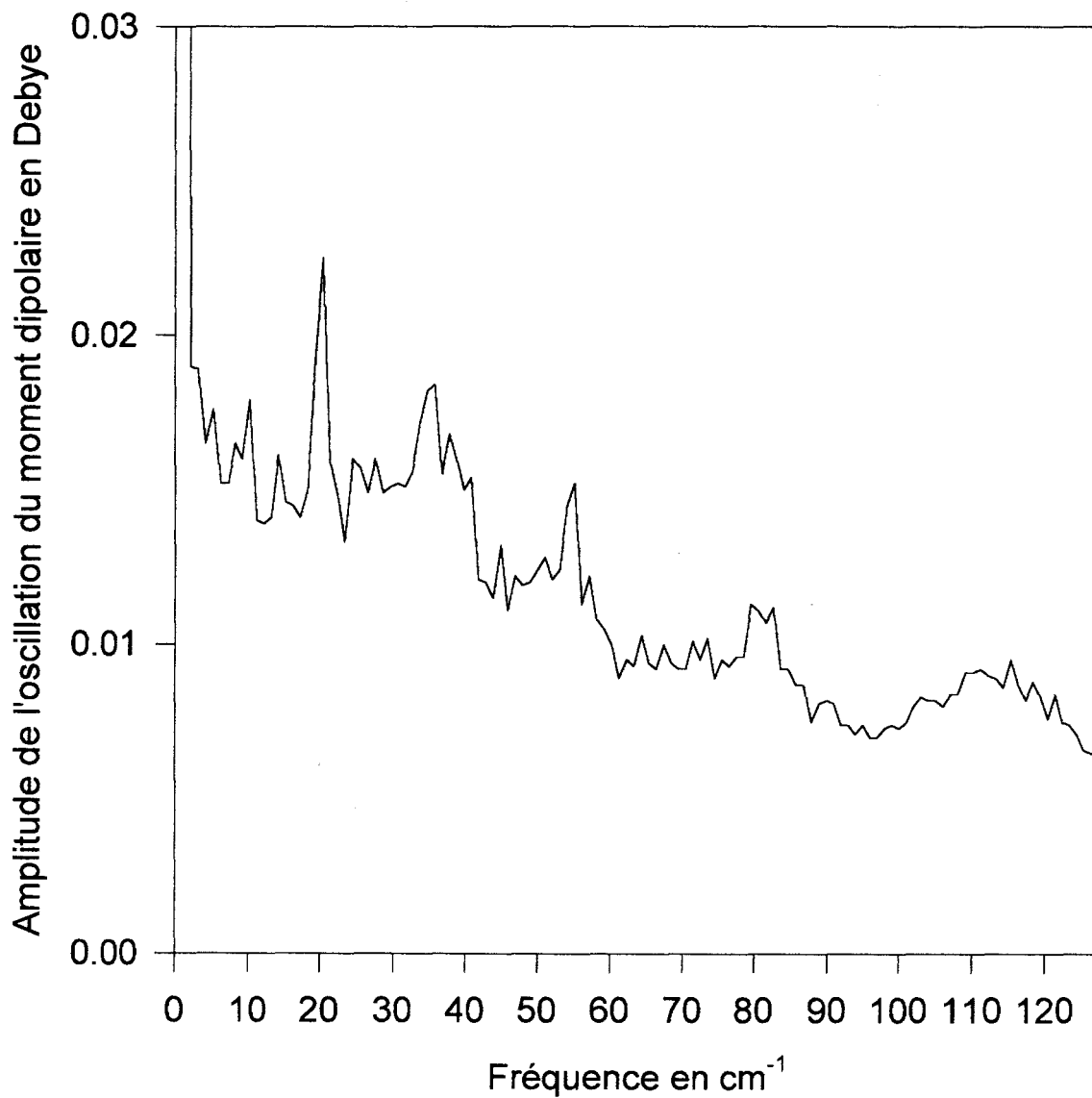


fig 4-8 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de l'acide glutamique en présence de la lysine lors d'une simulation de dynamique moléculaire dans le vide.

Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous:

		v1	v2
Lysine	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	11	36
	Amplitude en Debye	0,062	0,031

tableau 4-7 - Fréquences et amplitudes de la lysine  
en présence de l'acide glutamique.

		v1	v2	v3	v4
Acide Glutamique	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	20	36	55	80
	Amplitude en Debye	0,023	0,018	0,015	0,011

tableau 4-8 - Fréquences et amplitudes de l'acide glutamique  
en présence de la lysine.

La Lysine en présence de l'Acide Glutamique possède 2 fréquences plus marquées dont les amplitudes sont 10 fois supérieures à celles de la lysine seule (fig et tab 4-7).

L'Acide Glutamique possède quand à lui 4 fréquences. La fréquence la plus faible est à  $20 \text{ cm}^{-1}$  alors que pour l'acide glutamique seul on a trouvé  $27 \text{ cm}^{-1}$  (fig et tab 4-8).

Globalement, lorsque l'on observe les moments dipolaires de deux acides aminés mis en présence, on constate que les fréquences sont moins élevées que celles des acides aminés seuls. La diminution des fréquences peut être attribuée au fait que nous avons alors un ensemble moléculaire plus important (deux acides aminés.). On constate d'autre part que l'amplitude est parfois plus élevée que pour l'acide aminé seul, c'est le cas pour l'acide glutamique en présence de l'arginine. Ce constat est frappant en ce qui concerne la lysine puisque pour la lysine seule nous observons une fréquence à  $12 \text{ cm}^{-1}$  et d'amplitude 0,004 Debye et pour la lysine en présence de l'acide glutamique on observe une fréquence à  $11 \text{ cm}^{-1}$  d'amplitude 15 fois supérieure 0,062 Debye. Ce phénomène peut résulter d'un phénomène de résonance entre les deux molécules. Nous renouvelons la même série d'expériences mais cette fois dans un milieu biologique simulé par une constante diélectrique relative égale à 4 [111].



## Arginine dans un milieu biologique

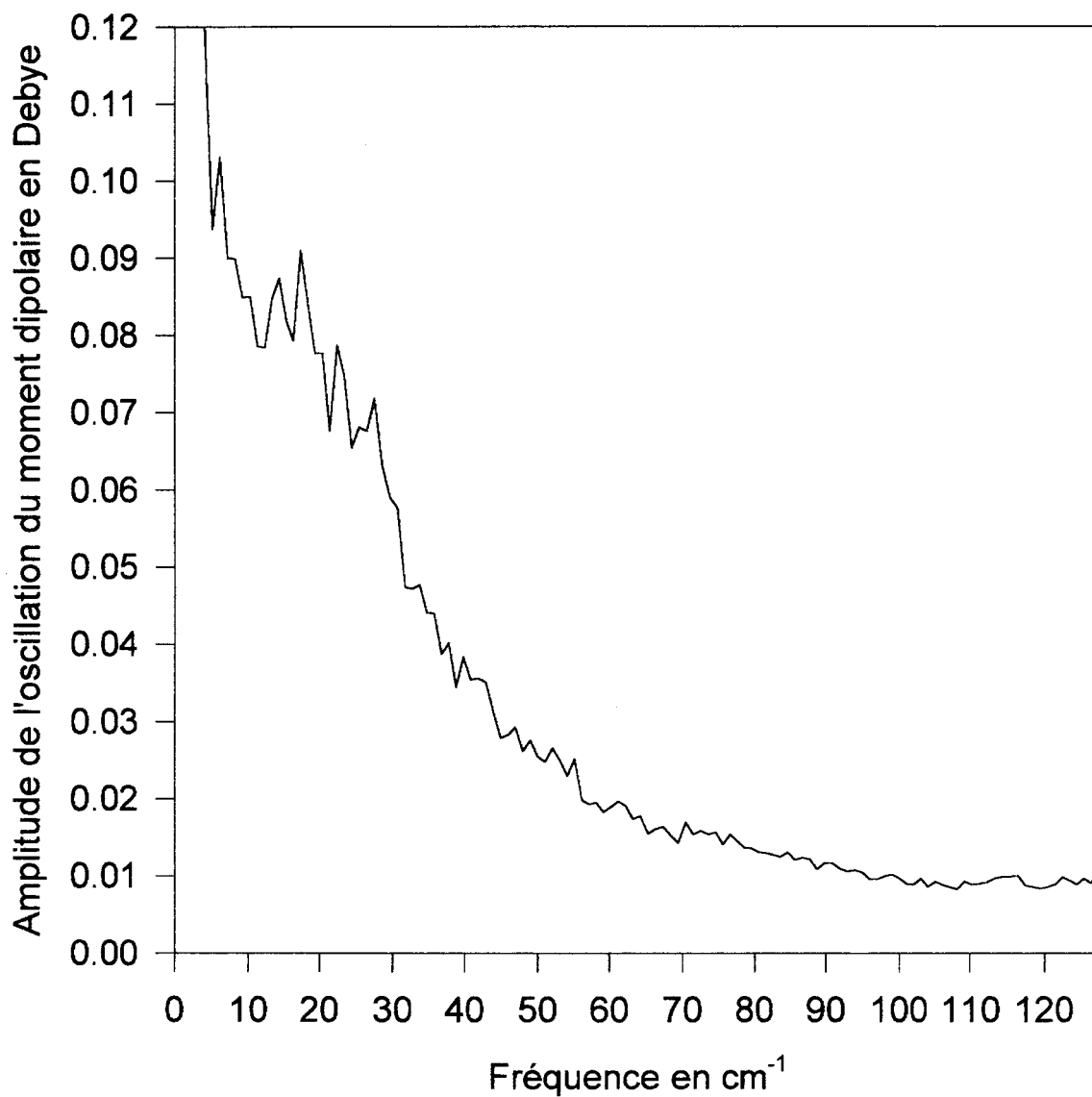


fig 4-9 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de l'arginine lors d'une simulation de dynamique moléculaire en milieu biologique.

## Acide glutamique dans un milieu biologique

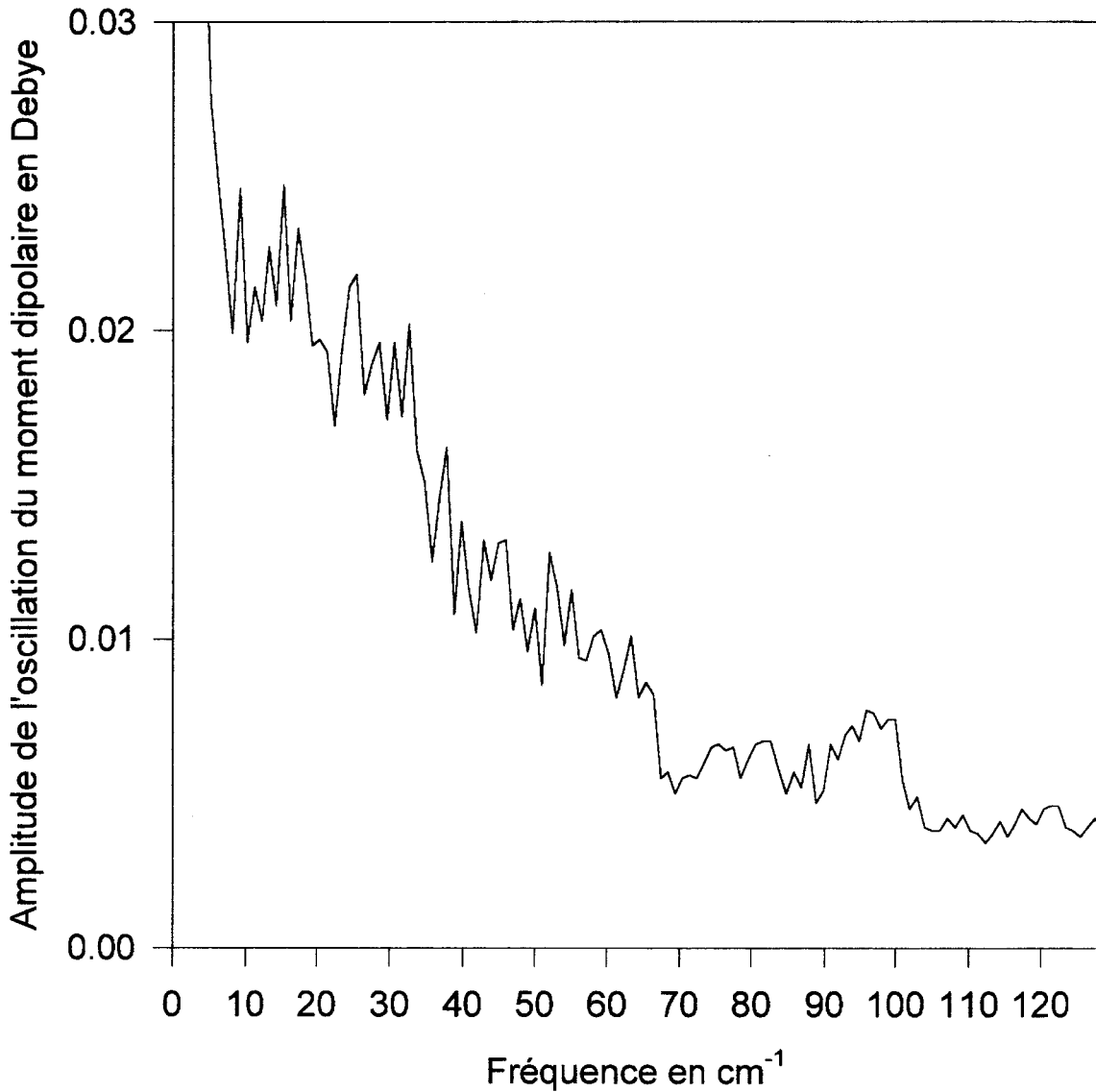


fig 4-10 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de l'acide glutamique lors d'une simulation de dynamique moléculaire en milieu biologique.

## Lysine dans un milieu biologique

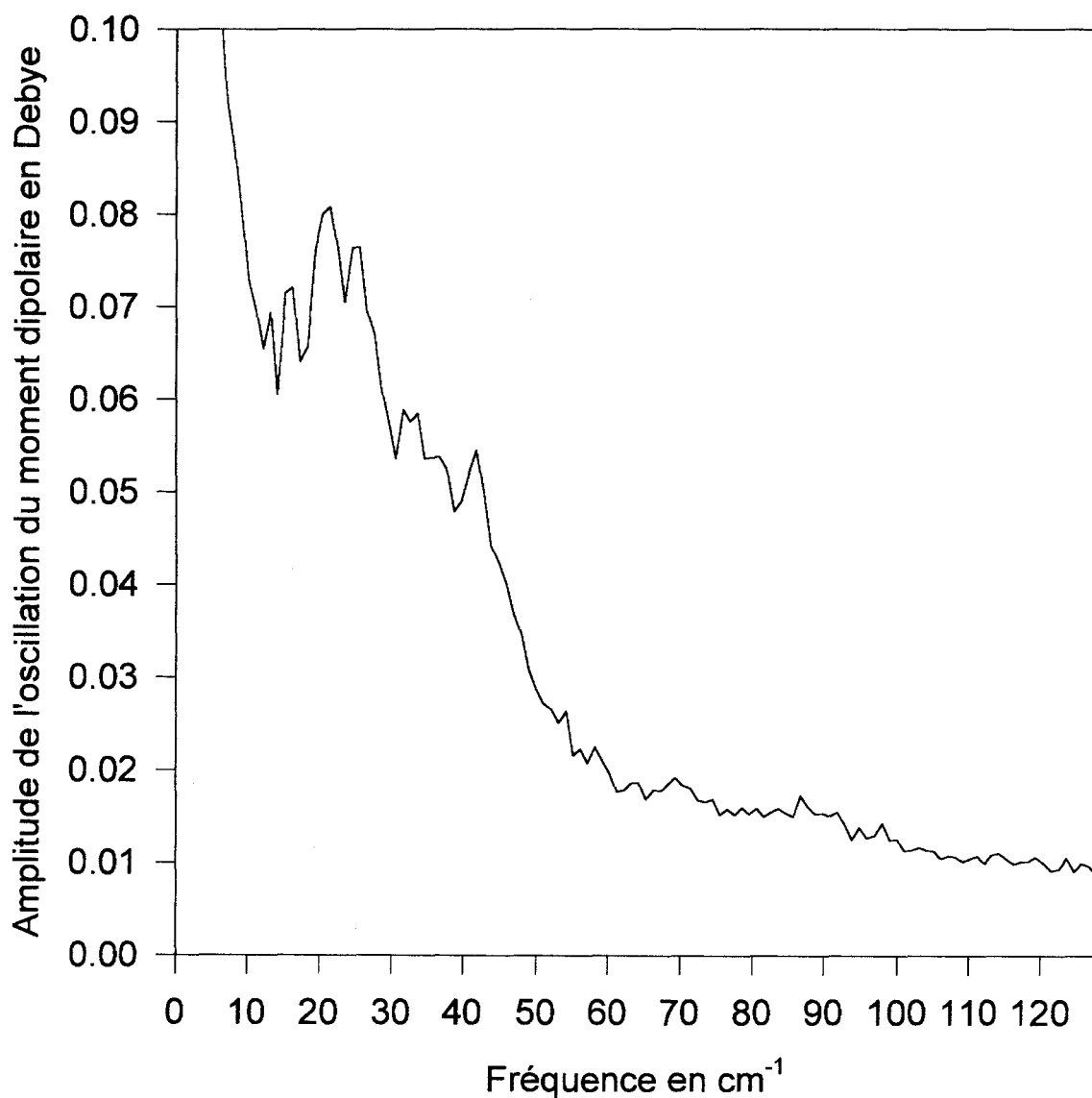


fig 4-11 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de la lysine lors d'une simulation de dynamique moléculaire en milieu biologique.

## Tyrosine dans un milieu biologique

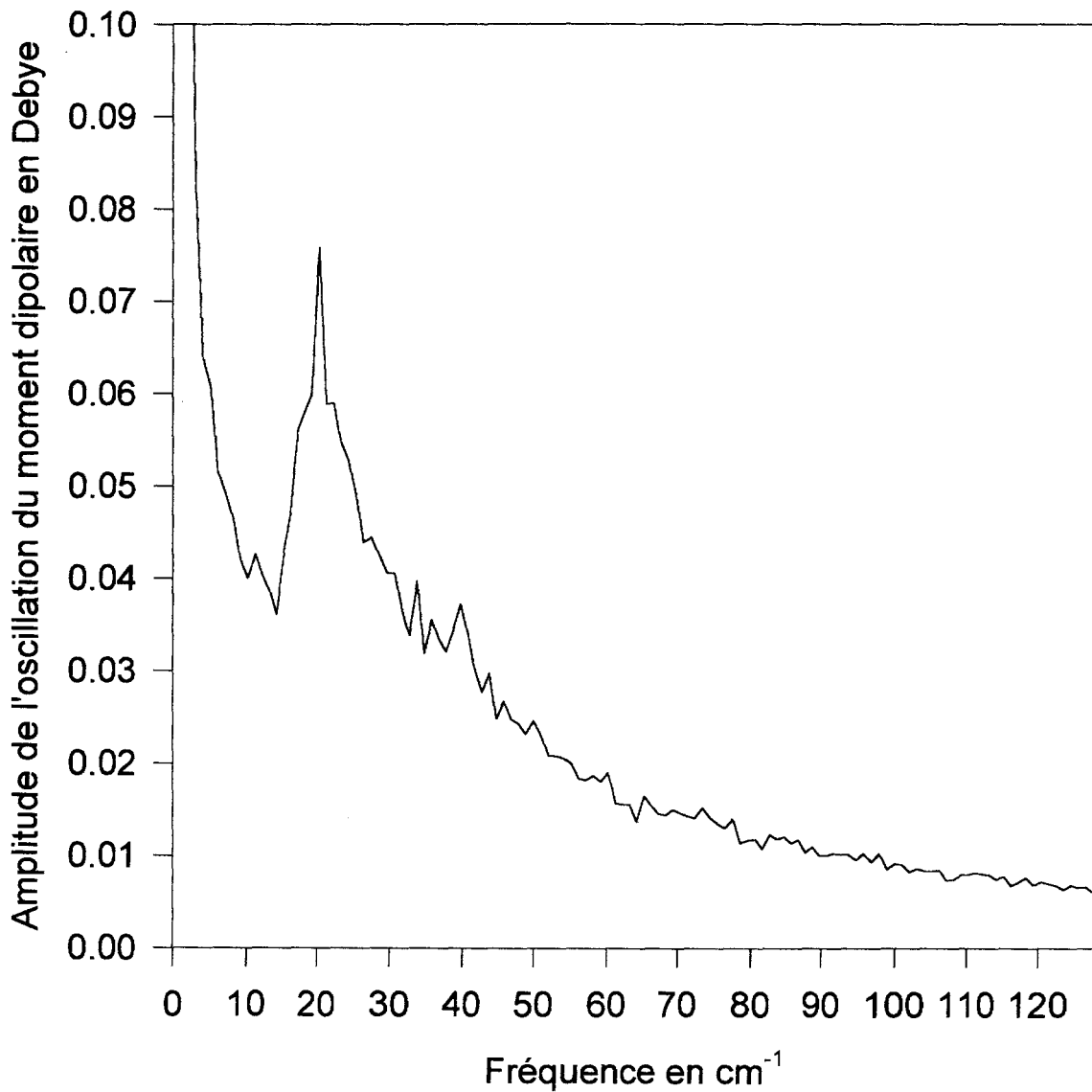


fig 4-12 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire  
de la tyrosine  
lors d'une simulation de dynamique moléculaire en milieu biologique.

Les fréquences et leurs amplitudes obtenues sont présentées dans les tableaux suivants:

		v1
Arginine	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	17
	Amplitude en Debye	0.091

tableau 4-9 - Fréquence et amplitude de l'arginine  
dans un milieu biologique.

		v1	v2	v3
Acide Glutamique	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	9	15	26
	Amplitude en Debye	0,025	0,025	0,021

tableau 4-10 - Fréquences et amplitudes de l'acide glutamique  
dans un milieu biologique.

		v1	v2	v3
Lysine	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	21	32	42
	Amplitude en Debye	0.081	0.059	0.055

tableau 4-11 - Fréquences et amplitudes de la lysine  
dans un milieu biologique.

		v1
Tyrosine	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	20
	Amplitude en Debye	0,076

tableau 4-12 - Fréquence et amplitude de la tyrosine  
dans un milieu biologique.

L'arginine présente une fréquence à  $17 \text{ cm}^{-1}$  dont l'amplitude est de 0,091 Debye (fig et tab 4-9). On constate que la fréquence est moins élevée et d'amplitude plus forte que pour l'arginine dans le vide (fig et tab 4-1). L'amplitude est certes plus forte mais elle se détache moins du fond de la courbe.

L'acide Glutamique présente 3 fréquences, 9, 15 et  $26 \text{ cm}^{-1}$  (fig et tab 4-10). Ces fréquences sont moins élevées et d'amplitude plus forte que pour l'acide glutamique dans le vide mais elle se détache difficilement du fond de la courbe.

La Lysine présente 3 fréquences dont une est marquée,  $21 \text{ cm}^{-1}$  (fig et tab 4-11). Les amplitudes sont beaucoup plus fortes que pour la lysine dans le vide (fig et tab 4-3).

La Tyrosine présente une fréquence à  $20 \text{ cm}^{-1}$  et d'amplitude 0,076 Debye (fig et tab 4-13). Cette fréquence se détache bien du fond de la courbe et a une amplitude supérieure à celle de la tyrosine dans le vide (fig et tab 4-4).

On constate que d'une façon générale les amplitudes des fréquences sont plus fortes dans un milieu biologique. Pour l'arginine et l'acide glutamique dans un milieu biologique, les fréquences se détachent difficilement du fond de la courbe alors que dans le vide elles sont beaucoup plus marquées. Au contraire pour la lysine et la tyrosine, les fréquences sont nettement plus marquées dans un milieu biologique que dans le vide.

Pour la lysine les amplitudes sont beaucoup plus fortes dans un milieu biologique que dans le vide. Nous avons effectué le calcul des modes normaux avec  $\varepsilon = 1$  et  $\varepsilon = 4$  afin de les comparer avec les fréquences obtenues par transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire. Nous avons répertorié dans le tableau ci-dessous les modes normaux de fréquences inférieures à  $128 \text{ cm}^{-1}$  calculés pour la lysine dans le vide et en milieu biologique:

$\varepsilon = 1$		$\varepsilon = 4$	
Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	Intensité relative	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	Intensité relative
29,7	0,25	19,1	0,26
36,5	0,20	34,3	$0,82 \cdot 10^{-3}$
41,4	$0,16 \cdot 10^{-1}$	40,8	$0,11 \cdot 10^{-2}$
50	$0,25 \cdot 10^{-1}$	48,2	$0,19 \cdot 10^{-4}$
61	$0,63 \cdot 10^{-1}$	57,5	$0,33 \cdot 10^{-3}$
71	$0,27 \cdot 10^{-1}$	64,5	$0,22 \cdot 10^{-1}$
82,8	$0,64 \cdot 10^{-2}$	82,8	$0,21 \cdot 10^{-2}$
114,4	$0,16 \cdot 10^{-2}$	115,1	$0,58 \cdot 10^{-3}$
117	$0,15 \cdot 10^{-4}$	118,3	$0,40 \cdot 10^{-4}$



Dans le vide, nous avons six modes normaux avec des intensités relatives notables dont deux plus marqués (  $29,7$  et  $36,5 \text{ cm}^{-1}$  ). Si nous comparons ces fréquences aux fréquences obtenues par transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire (fig et tab 4-3), nous n'obtenons aucune correspondance. Dans un milieu biologique, un seul mode est marqué à  $19,1 \text{ cm}^{-1}$ , d'intensité relative  $0,26$ . Une correspondance peut être établie puisque par transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire nous obtenions une fréquences à  $21 \text{ cm}^{-1}$  mais aucune comparaison ne peut être effectuée quant aux autres fréquences (fig et tab 4-12). Si l'on compare les intensités relatives des fréquences les plus marquées nous remarquons que ces intensités évoluent peu puisque nous passons de  $0,25$  à  $0,26$ . Les amplitudes et les fréquences que nous obtenons par transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire lors d'une dynamique ne sont pas comparables aux modes normaux.

Nous poursuivons notre étude pour deux acides aminés mis en présence dans un milieu biologique.

## Arginine en présence de l'acide glutamique dans un milieu biologique

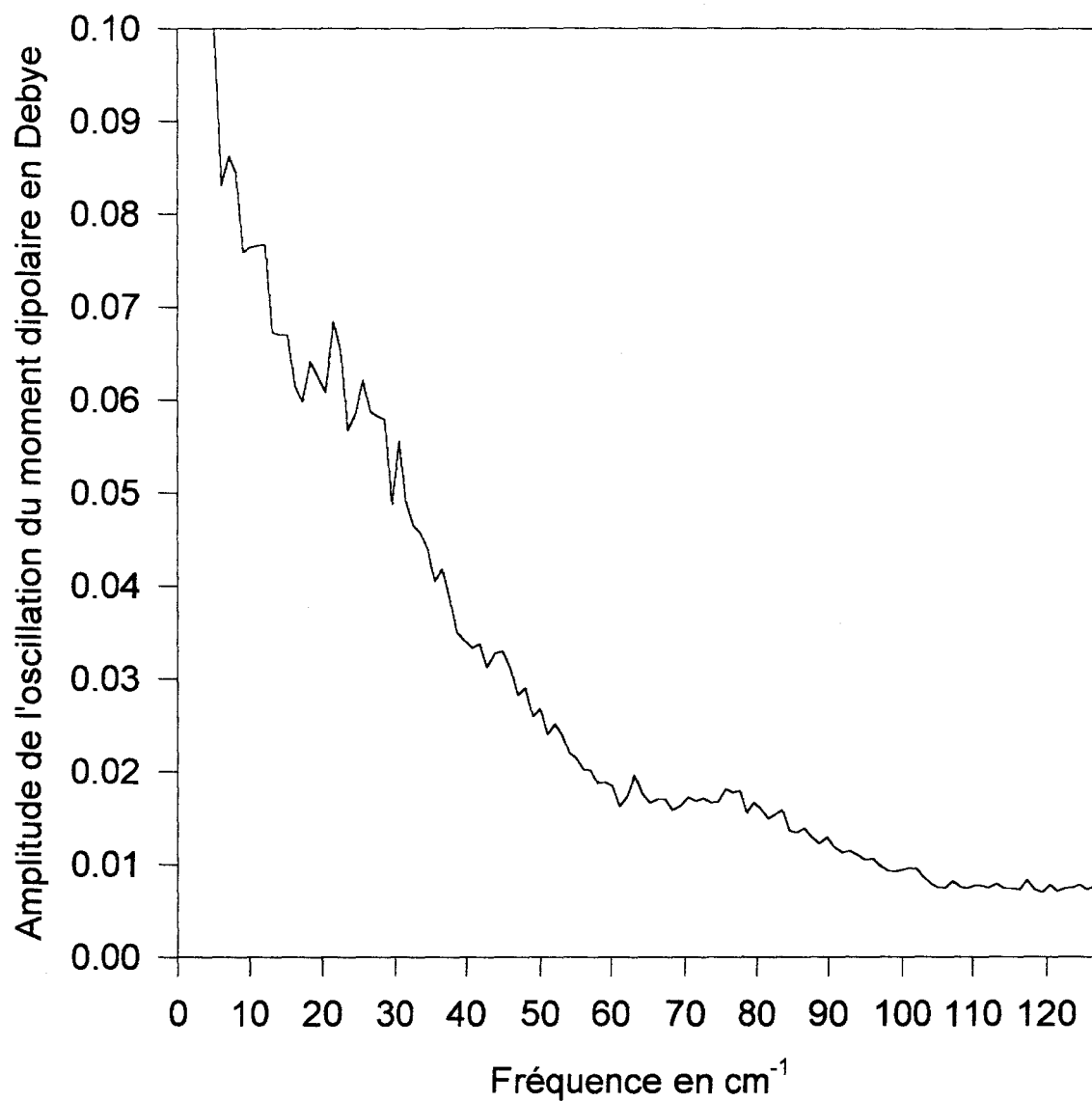


fig 4-13 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de l'arginine en présence de l'acide glutamique lors d'une simulation de dynamique moléculaire en milieu biologique.

## Acide glutamique en présence de l'arginine dans un milieu biologique

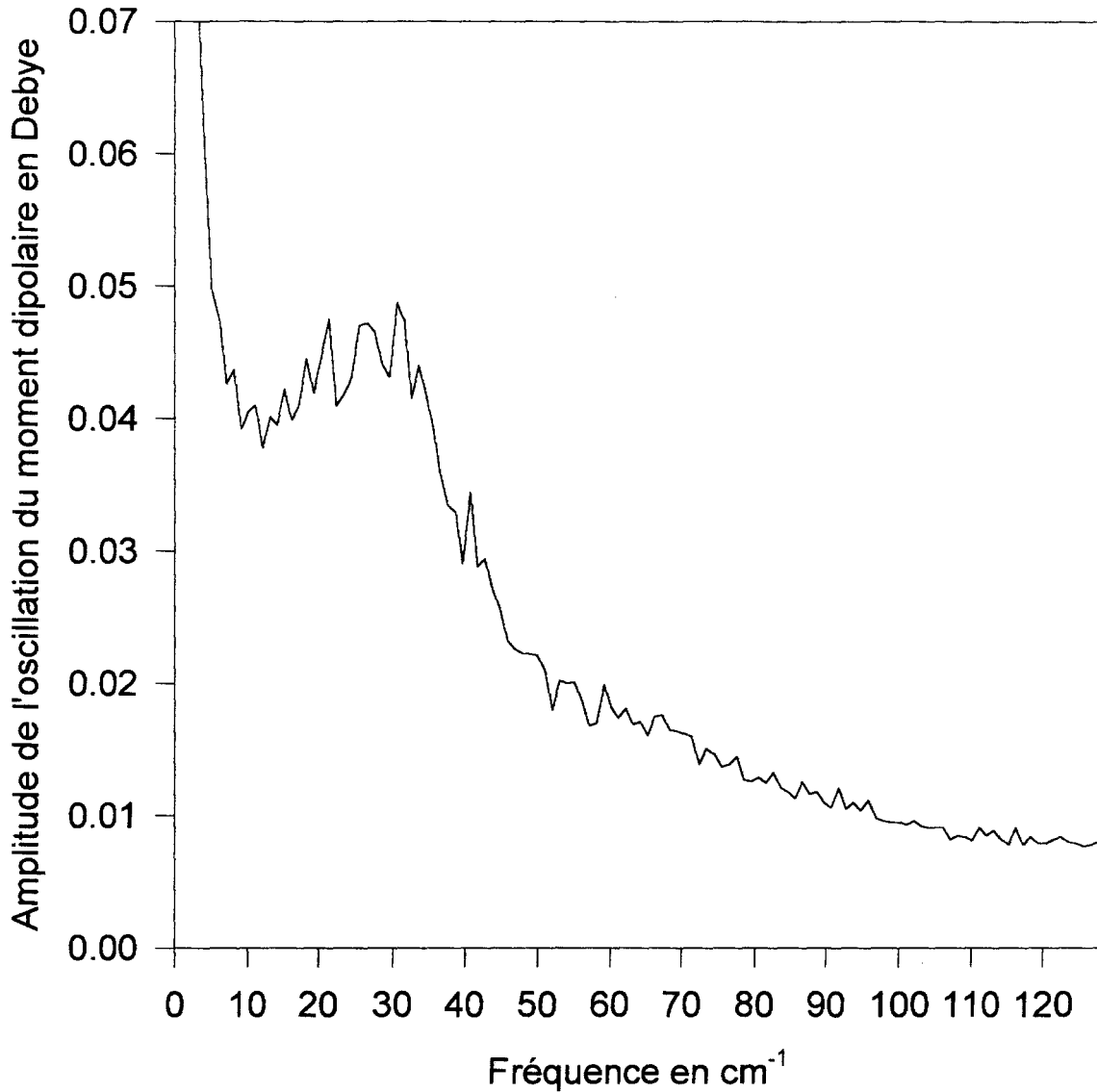


fig 4-14 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de l'acide glutamique en présence de l'arginine lors d'une simulation de dynamique moléculaire en milieu biologique.

Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous:

		v1
Arginine	Fréquence en $\text{cm}^{-1}$	21
	Amplitude en Debye	0,068

tableau 4-13 - Fréquences et amplitudes de l'arginine

en présence de l'acide glutamique dans un milieu biologique.

		v1
Acide Glutamique	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	31
	Amplitude en Debye	0,047

tableau 4-14 - Fréquences et amplitudes de l'acide glutamique

en présence de l'arginine dans un milieu biologique.

L'Arginine en présence de l'acide glutamique dans un milieu biologique présente une fréquence d'amplitude moins élevée que pour l'arginine seule (fig et tab 4-13).

L'acide glutamique en présence de l'arginine dans un milieu biologique possède une fréquence d'amplitude deux fois plus élevée que pour l'acide glutamique seul (tab 4-10 et 4-14). On constate que l'effet de la présence de l'arginine sur l'acide glutamique est le même dans un milieu biologique que dans le vide à savoir l'augmentation de l'amplitude.

## Lysine en présence de l'acide glutamique dans un milieu biologique

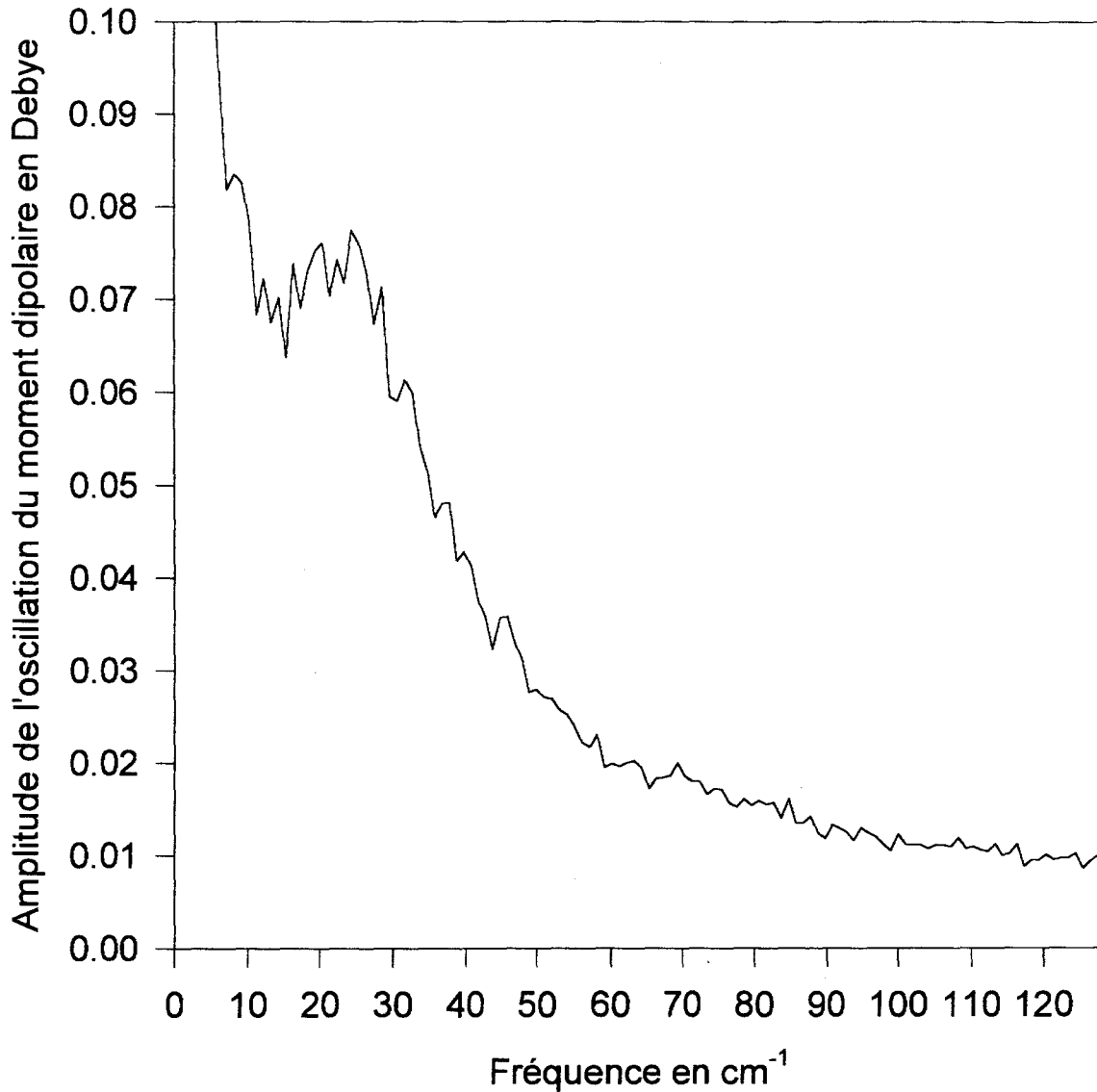


fig 4-15 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de la lysine en présence de l'acide glutamique lors d'une simulation de dynamique moléculaire en milieu biologique.

## Acide glutamique en présence de la lysine dans un milieu biologique

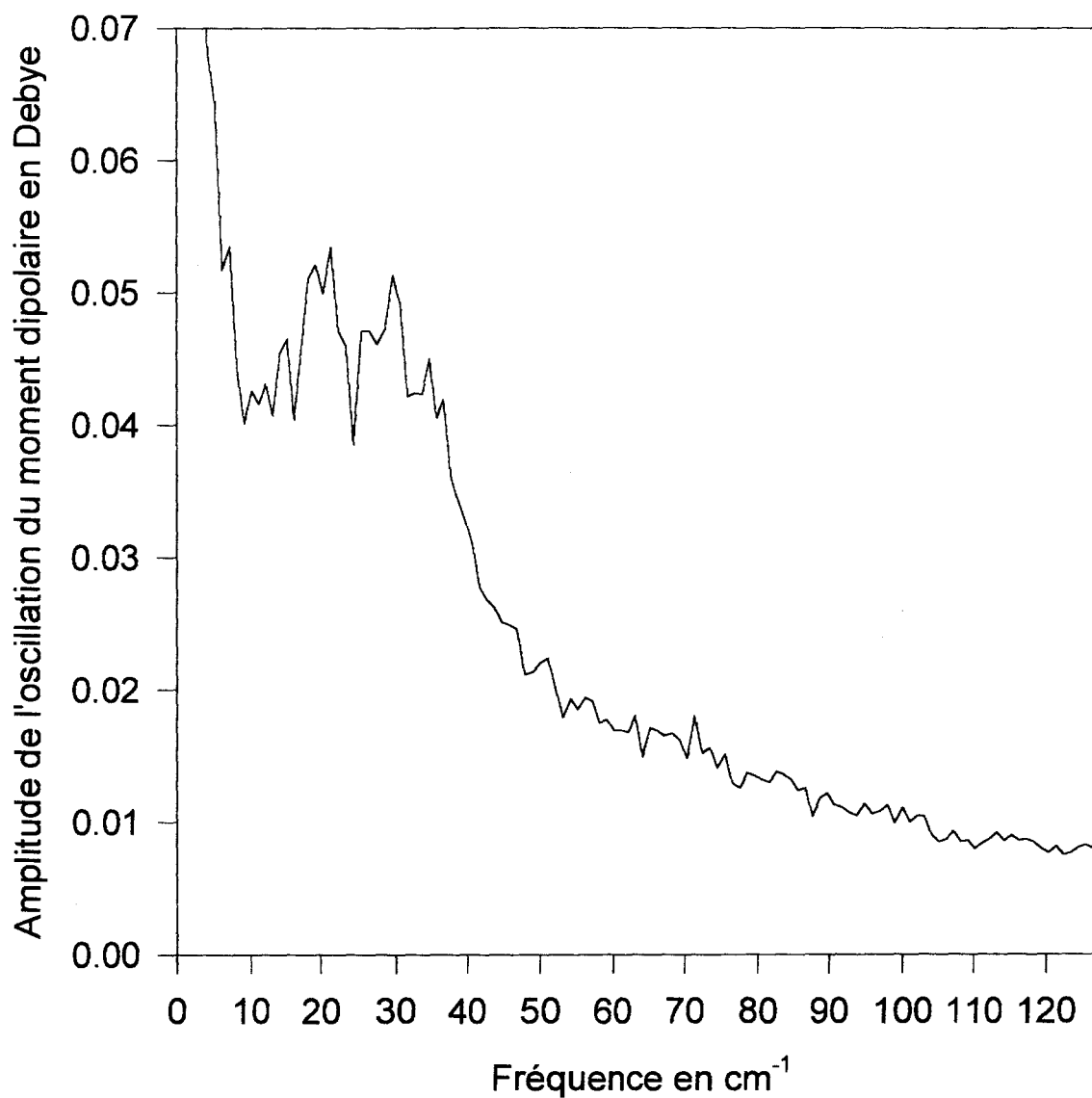


fig 4-16 - Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire de l'acide glutamique en présence de la lysine lors d'une simulation de dynamique moléculaire en milieu biologique.

Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous:

		v1
Lysine	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	25
	Amplitude en Debye	0,077

tableau 4-15 - Fréquences et amplitudes de la lysine

en présence de l'acide glutamique dans un milieu biologique.

		v1	v2
Acide Glutamique	Fréquences en $\text{cm}^{-1}$	21	30
	Amplitude en Debye	0,053	0,051

tableau 4-16 - Fréquences et amplitudes de l'acide glutamique

en présence de la lysine dans un milieu biologique.



La Lysine en présence de l'acide glutamique dans un milieu biologique possède une fréquence qui se détache bien du fond de la courbe (fig et tab 4-15).

L'Acide Glutamique en présence de la lysine dans un milieu biologique possède 2 fréquences (fig et tab 4-16). Les amplitudes sont deux fois plus élevées que pour l'acide glutamique seul.

#### 4-4 - CONCLUSION

Dans le vide, nous constatons que les fréquences sont moins élevées quand deux acides aminés sont en présence. Ainsi on passe de  $27 \text{ cm}^{-1}$  pour l'arginine seule à  $5 \text{ cm}^{-1}$  pour l'arginine en présence de l'acide glutamique. On constate également cette baisse en fréquence pour l'acide glutamique et la lysine (tab 4-17).

Nous observons également que l'amplitude est parfois plus forte. C'est le cas pour l'acide glutamique avec l'arginine puisque l'amplitude évolue de 0,022 Debye pour l'acide glutamique seul à 0,029 pour l'acide glutamique avec l'arginine. Ce phénomène est encore plus net pour la lysine puisque l'amplitude augmente de 0,004 à 0,062 Debye. Cette tendance est encore vérifiée mais dans une moindre mesure pour l'acide glutamique avec la lysine, l'amplitude évolue cette fois de 0,022 à 0,023 Debye (tab 4-17).

tableau 4-17 - Fréquences et amplitudes calculées dans le vide des acides aminés seuls ou en présence d'un autre acide aminé.

Simulation dans le vide ( $\epsilon = 1$ )	
Arginine seule 27 $\text{cm}^{-1}$ (0,073 Debye)	Arginine avec l'acide glutamique 5 $\text{cm}^{-1}$ (0,014 Debye)
Acide glutamique seul 27 $\text{cm}^{-1}$ (0,022 Debye)	Acide glutamique avec l'arginine 11 $\text{cm}^{-1}$ (0,029 Debye)
	Acide glutamique avec la lysine 20 $\text{cm}^{-1}$ (0,023 Debye)
Lysine seule 12 $\text{cm}^{-1}$ (0,004 Debye)	Lysine avec l'acide glutamique 11 $\text{cm}^{-1}$ (0,062 Debye)

La simulation d'un milieu biologique par une constante diélectrique égale à 4 a pour effet de relever le fond de la courbe. Les fréquences sont d'une manière générale plus faibles. Par exemple, pour l'arginine elle se situe à 27  $\text{cm}^{-1}$  dans le vide et à 17  $\text{cm}^{-1}$  dans un milieu biologique simulé, l'amplitude augmente de 0,073 à 0,091 Debye. On constate la même tendance pour l'acide glutamique et pour la tyrosine. Ceci signifie que les mouvements d'ensemble sont ralentis et plus amples (tab 4-18).

tab 4-18 - Fréquences et amplitudes dans le vide et dans un milieu

biologique des quatre acides aminés étudiés.

	Dans le vide ( $\epsilon = 1$ )		Dans un milieu biologique ( $\epsilon = 4$ )	
	Fréquences ( $\text{cm}^{-1}$ )	Amplitudes (Debye)	Fréquences ( $\text{cm}^{-1}$ )	Amplitudes (Debye)
Arginine	27	0,073	17	0,091
Acide glutamique	27	0,022	9	0,025
Lysine	12	0,004	21	0,081
Tyrosine	22	0,042	20	0,076

En ce qui concerne la mise en présence de deux acides aminés dans un milieu biologique, on observe des effets similaires à ceux observés dans le vide. Ainsi l'amplitude augmente de 0,025 à 0,047 Debye quand l'acide glutamique est mis en présence de l'arginine, de la même façon on passe à 0,053 Debye quand l'acide glutamique est mis en présence de la lysine, l'amplitude est multipliée par 2. Par ailleurs on peut remarquer que l'amplitude de l'arginine et celle de la lysine diminuent quand ils sont mis en présence de l'acide glutamique. Pour l'arginine l'amplitude est de 0,091 Debye seule et de 0,068 en présence de l'acide glutamique. Pour la lysine on passe de 0,081 à 0,077 Debye (tab 4-19).

tab 4-19 - Comparaison dans un milieu biologique simulé de l'amplitude des acides aminés seuls ou en présence d'un autre acide aminé.

Dans un milieu biologique ( $\epsilon = 4$ )	
Arginine seule $17 \text{ cm}^{-1}$ (0,091 Debye)	Arginine avec l'acide glutamique $21 \text{ cm}^{-1}$ (0,068 Debye)
Acide Glutamique seul $9 \text{ cm}^{-1}$ (0,025 Debye)	Acide glutamique avec arginine $31 \text{ cm}^{-1}$ (0,047 Debye)
	Acide glutamique avec la lysine $21 \text{ cm}^{-1}$ (0,053 Debye)
Lysine seule $21 \text{ cm}^{-1}$ (0,081 Debye)	Lysine avec l'acide glutamique $25 \text{ cm}^{-1}$ (0,077 Debye)

Ainsi on a comme une transmission d'amplitude quand deux acides aminés sont mis en présence tandis que les amplitudes de l'arginine et de la lysine diminuent, celle de l'acide glutamique augmente notablement. Cette influence peut-être interprétée comme un phénomène de résonance .

L'avancée principale réside dans le fait d'avoir mis au point une méthodologie qui permet d'observer ces fréquences qui reflètent les mouvements lents et amples d'une molécule. En effet, ce sont ces mouvements qui ont une grande importance dans les phénomènes de reconnaissance biologique [112].

## CHAPITRE 5

**BIO-ANTENNE 97**

## 5-1 - INTRODUCTION

Une protéine peut être assimilée schématiquement à une pelote constituée d'une chaîne polypeptidique. A sa surface, certains acides aminés longs et parfois chargés ( ex : arginine ) ont une position prédominante comparable à la position des antennes de communication à la surface de la terre. En s'inspirant de cette observation, nous avons réalisé un logiciel qui permet de comparer de façon quantitative une molécule biologique à une véritable antenne de communication. Nous appellerons ce logiciel BIO-ANTENNE 97.

Les éléments de départ sont les charges partielles de chaque atome ainsi que les positions et les vitesses prises par ceux-ci au cours du temps. Ces données sont issues respectivement du calcul *ab initio* et d'une simulation de dynamique moléculaire basée sur la fonction énergie potentielle empirique SPASIBA ( chap 3 ).

Dans un premier temps nous posons les bases théoriques nécessaires à notre étude.

Dans un second temps, nous indiquons la façon de procéder pour exploiter ces équations de façon numérique.

Ensuite, par un organigramme, nous détaillons la chronologie des différentes opérations effectuées par notre logiciel.

Enfin, nous définissons les conditions d'utilisation en testant la fiabilité de notre programme sur un problème simple, le dipôle oscillant, dont les caractéristiques sont connues de façon analytique. Puis nous discutons des premiers résultats obtenus sur les acides aminés, arginine, lysine, acide glutamique et tyrosine. Les quatre acides aminés sont bloqués de part et d'autre de la liaison peptidique par des groupements N-acétyl et N-méthylamide.

## 5-2 - LES BASES THEORIQUES

Calcul de  $\vec{E}$  et  $\vec{H}$  pour un ensemble de charges discrètes en mouvement :

Pour calculer  $\vec{E}$  et  $\vec{H}$ , il faut tout d'abord calculer  $\vec{A}$  et  $V$  pour un ensemble de charges en mouvement. Nous devons donc transformer les intégrales continues en sommes discrètes.

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int \frac{\rho}{r} dv$$

$$\rho = \sum_k n_k Q_k \quad n_k = \text{nombre de charges de valeur } Q_k$$

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int \sum_k \frac{n_k Q_k}{r_k} dv = \frac{1}{4\pi\epsilon} \sum_k \int \frac{n_k Q_k}{r_k} dv$$

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon} \sum_k \frac{Q_k}{r_k}$$

$$\vec{A} = \frac{\mu}{4\pi} \int \frac{\vec{j}}{r} dv$$

$$\vec{j} = \sum_k n_k Q_k \vec{V}_k$$

$n_k$  = nombre de charges de valeur  $Q_k$  et de vitesse  $\vec{V}_k$  par  $m^3$

$$\vec{A} = \frac{\mu}{4\pi} \int \sum_v \frac{n_k Q_k \vec{V}_k}{r_k} dv = \frac{\mu}{4\pi} \sum_k \int \frac{n_k Q_k \vec{V}_k}{r_k} dv$$

$$\vec{A} = \frac{\mu}{4\pi} \sum_k \frac{Q_k \vec{V}_k}{r_k}$$

Le théorème de superposition dit que si le mouvement de chacune des charges est décrit en présence des autres alors le champ total est égal à la somme des champs créés par chacune des charges.

Dans le cas d'une simulation de dynamique moléculaire, le mouvement de chacun des atomes est calculé en présence des autres. On peut utiliser le théorème de superposition et calculer indépendamment le champ créé par chacune des charges. La première étape est donc de calculer les champs  $\vec{E}$  et  $\vec{H}$  créés par une seule charge en mouvement.



Pour une seule charge en mouvement les potentiels  $\vec{A}$  et  $V$  s'écrivent :

$$V = \frac{Q}{4 \pi \epsilon r}$$

$$\vec{A} = \frac{\mu}{4 \pi r} Q v \vec{z}_0$$

La vitesse est prise dans un premier temps arbitrairement suivant  $\vec{z}_0$

$$\vec{E} = - \nabla V - \frac{\partial \vec{A}}{\partial t}$$

$$- \nabla V = \frac{Q}{4 \pi \epsilon r^2} \frac{\vec{r}}{r}$$

$$- \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} = - \frac{\mu Q a}{4 \pi r} \vec{z}_0$$

$$\vec{z}_0 = (\vec{z}_0 \cdot \vec{r}_0) \vec{r}_0 - \vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0)$$

$$\vec{E} = \frac{Q}{4 \pi \varepsilon r^2} \vec{r}_0 - \frac{\mu Q a}{4 \pi r} [(\vec{z}_0 \cdot \vec{r}_0) \vec{r}_0 - \vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0)]$$

La partie en  $\vec{r}_0$  est constante ; elle ne peut pas participer à l'émission d'énergie car quand on la multiplie par le vecteur  $\vec{H}$  oscillant, cela donne un vecteur de Poynting dont la direction est alternativement positive et négative. Le vecteur de Poynting ne peut donc pas provoquer un flux d'énergie à travers une surface.

La partie en  $(\vec{z}_0 \cdot \vec{r}_0) \vec{r}_0$  est parallèle à  $\vec{r}_0$ . Multipliée vectoriellement à  $\vec{H}$ , cela donne une partie perpendiculaire à  $\vec{r}_0$ , donc le flux du vecteur de Poynting à travers la sphère de rayon  $\vec{r}$  sera nul.

La partie de  $\vec{E}$  participant à l'émission d'énergie est donc donnée par l'équation :

$$\vec{E} = \frac{\mu Q a}{4 \pi r} \vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0)$$

Ce qui donne en généralisant à une vitesse de direction quelconque :

$$\vec{E} = \frac{\mu_0 Q}{4 \pi r^3} \begin{vmatrix} y(x a_y - y a_x) - z(z a_x - x a_z) \\ z(y a_z - z a_y) - x(x a_y - y a_x) \\ x(z a_x - x a_z) - y(y a_z - z a_y) \end{vmatrix}$$

$$\vec{B} = \nabla \wedge \vec{A}$$

$$\vec{H} = \frac{\nabla \wedge \vec{A}}{\mu_0}$$

$$\vec{H} = \frac{1}{\mu_0} \frac{\partial}{\partial r} \left( \frac{\mu_0 Q v}{4 \pi r} \right) \vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0$$

$$\frac{\partial v}{\partial r} = \frac{\partial v}{\partial t} \frac{\partial t}{\partial r} = a \left( - \frac{1}{c} \right)$$

$$\frac{\partial t}{\partial r} = - \frac{1}{c} \quad \text{car, plus la distance est grande, plus on remonte dans le}$$

temps.

$$\vec{H} = \frac{Q}{4 \pi} \left( - \frac{v}{r^2} - \frac{a}{r c} \right) \vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0$$

La partie contenant la vitesse  $V$  est en quadrature de phase par rapport au vecteur  $\vec{E}$ , cela donne un vecteur de Poynting alternativement positif et négatif.

Ce terme ne peut donc pas participer à l'émission d'énergie.

La partie de  $\vec{H}$  participant à l'émission d'énergie est donc égale à :

$$\vec{H} = - \frac{Q a}{4 \pi r c} (\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0)$$

Ce qui donne en généralisant à une vitesse de direction quelconque :

$$\vec{H} = - \frac{Q}{4 \pi r^2 c} \begin{vmatrix} y a_z - z a_y \\ z a_x - x a_z \\ x a_y - y a_x \end{vmatrix}$$

Calcul du vecteur de Poynting :

$$\vec{\Pi} = \vec{E} \wedge \vec{H}$$

$$\vec{\Pi} = - \frac{\mu_0 Q a}{4 \pi r} \frac{- a}{\mu_0 r c 4 \pi} \left\{ \begin{array}{l} (\vec{z}_0 \cdot \vec{r}_0) \vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0) \\ - [\vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0)] \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0) \end{array} \right\}$$

La partie en  $(\vec{z}_0 \cdot \vec{r}_0) \vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0)$  est perpendiculaire à la sphère de rayon  $r$ . Cette partie ne peut donc pas participer au flux d'énergie.

$$[\vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0)] \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0) = - \vec{r}_0 \sin^2 \theta$$

le vecteur de Poynting devient :

$$\vec{\Pi} = \frac{\mu_0}{16 \pi^2 r^2 c} Q^2 a^2 \sin^2 \theta \vec{r}_0$$

En intégrant le vecteur de Poynting sur une surface fermée, on obtient :

$$\begin{aligned} \oint_s \vec{\Pi} \, ds &= \frac{\mu_0 Q^2 a^2}{16 \pi^2 r^2 c} \oint_s \sin^2 \theta \, r \, d\theta \, r \, \sin \theta \, d\varphi \\ &= \frac{\mu_0 Q^2 a^2}{16 \pi^2 r^2 c} 2\pi r^2 \int_0^\pi \sin^3 \theta \, d\theta \\ &= \frac{\mu_0 Q^2 a^2}{16 \pi^2 r^2 c} 2\pi r^2 \frac{4}{3} \end{aligned}$$

On obtient de cette façon le vecteur de Poynting moyenné sur l'espace.

Cela correspond donc à l'énergie rayonnée par unité de temps. On peut écrire le tout de la façon suivante :

$$\frac{\partial \text{Energie}}{\partial t} = \frac{Q^2 a^2}{6 \pi \varepsilon_0 c^3} = \overline{\vec{\Pi}}$$

Ce résultat est connu sous le nom de formule de Larmor.

Pour une charge effectuant une oscillation harmonique le long de l'axe  $z$ ,  
l'accélération est donnée par  $a = -\omega^2 z$  ; en effet

$$z = z_0 \sin \omega t$$

$$a = \frac{\partial^2 z}{\partial t^2} = -\omega^2 z$$

on obtient donc :

$$\frac{\partial E}{\partial t} = \frac{Q^2 z^2 \omega^4}{6 \pi \epsilon_0 c^3}$$

$$z^2 = z_0^2 \sin^2 \omega t$$

$$\langle z^2 \rangle = \frac{1}{2} z_0^2$$

la puissance totale émise est égale à :

$$\left\langle \frac{\partial \text{Energie}}{\partial t} \right\rangle = \frac{Q^2 z_0^2 \omega^4}{12 \pi \epsilon_0 c^3}$$

On obtient la puissance émise par un dipôle oscillant.

### 5-3 - TRAITEMENT NUMERIQUE DES EQUATIONS

Dans la partie 5-2 , base théorique, on obtient à partir des accélérations de chacune des charges les vecteurs  $\vec{E}$  et  $\vec{H}$ . A l'issue d'une simulation de dynamique moléculaire, ces valeurs sont données tous les intervalles de temps  $\Delta t$ . Pour pouvoir traiter ces résultats de façon numérique, il faut transformer les intégrales continues en intégrales discrètes de façon à obtenir la puissance émise et la directivité.

$$\bar{\Pi} = \frac{1}{2} \Re_e (\vec{E} \wedge \vec{H})$$

$$\bar{\Pi} = \frac{\int_0^T \vec{E} \wedge \vec{H} dt}{T}$$

Durant la dynamique, on obtient les positions, les vitesses et les accélérations tous les intervalles de temps  $\Delta t$ . On calcule  $\vec{E}$  et  $\vec{H}$  à chaque intervalle de temps, la somme continue se transforme donc en somme discrète.

$$\bar{\Pi} = \frac{\sum_{n=0}^N \vec{E}(n \Delta t) \wedge \vec{H}(n \Delta t)}{N \Delta t}$$



La puissance moyenne émise est égale au flux du vecteur de Poynting à travers une surface fermée. Pour calculer le flux nous avons segmenté la surface fermée en un ensemble de petites surfaces  $\Delta S_n$ .

$$\bar{P} = \oint_s \bar{\Pi} d\vec{s} = \sum_{n=1}^N \bar{\Pi} \Delta \vec{S}_n$$

La directivité est donnée par l'équation :

$$D = \frac{\bar{\Pi}_i}{\bar{\Pi}_o}$$

où  $\bar{\Pi}_i$  est la densité d'énergie dans une direction donnée et

$\bar{\Pi}_o$  est la valeur de  $\bar{\Pi}$  trouvée dans l'hypothèse où le rayonnement

est uniforme dans toutes les directions  $\bar{\Pi}_o = \frac{P_{\text{totale}}}{4 \pi r^2}$ .

## 5-4 - PROGRAMME INFORMATIQUE

Notre programme consiste à calculer les deux principales caractéristiques d'un système émetteur, la puissance émise et la directivité. Nous calculons à partir des positions, des vitesses et des charges partielles, les champs  $\vec{E}$  et  $\vec{H}$  à chaque instant et pour chaque élément d'une surface fermée. Le système de coordonnées choisi est cartésien et par conséquent nous prenons pour surface fermée un cube. Nous calculons pour chaque élément de surface le vecteur de Poynting moyen. Ensuite, l'intégration de l'ensemble des valeurs du vecteur de Poynting moyen sur toute la surface du cube nous donne la puissance moyenne totale émise. La directivité est naturellement donnée en fin de programme par le rapport de  $\overline{\Pi}_{\max}$  (valeur maximale du vecteur de Poynting)

$$\text{sur } \overline{\Pi_0} \left( \frac{P_t}{4\pi r^2} \right).$$

Données initiales issues d'une dynamique moléculaire :

- Positions et vitesses prises par les atomes tous les intervalles de temps  $\Delta t$ .
- Charges partielles de chaque atome.



Calcul de l'accélération à chaque instant de la dynamique.



Calcul de  $\vec{E}$  et  $\vec{H}$  à chaque instant et pour chaque élément de la surface fermée.



Calcul du vecteur de poynting moyen pour chaque élément de surface.

$$\vec{\Pi}(\Delta S_i) = \frac{\sum_{n=0}^N \vec{E}(n\Delta t) \wedge \vec{H}(n\Delta t)}{N \Delta t} (\Delta S_i)$$



Calcul de la puissance moyenne totale émise, celle-ci est égale à l'intégration de chaque vecteur de Poynting moyen sur l'ensemble de la surface.

$$P = \sum_{n=1}^N \vec{\Pi} \Delta \vec{S}_i$$



La directivité  $D = \frac{\overline{\Pi}_{\max}}{\overline{\Pi}_o} \quad \overline{\Pi}_o = \frac{P_{\text{totale}}}{4 \pi r^2}$

## 5-5 - MISE AU POINT DU LOGICIEL

Dans la première partie du programme, on calcule la contribution de chaque charge au champ électrique  $\vec{E}$  et au champ magnétique  $\vec{H}$ .

Dans la seconde partie du programme, par intégrations successives sur le temps et sur l'espace, on obtient la puissance émise et la directivité de notre molécule. L'ensemble de ces opérations peut entraîner des pertes de précision catastrophiques. C'est pourquoi, par prudence, nous avons testé dans un premier temps notre logiciel sur un problème connu, le dipôle oscillant.

Le dipôle pris pour référence est constitué de deux charges élémentaires de signes opposés et séparées de 6 Angströms. Chacune des charges oscille autour de sa position d'équilibre suivant z avec une amplitude de 3 Angströms et une fréquence de  $637 \text{ cm}^{-1}$ .

Les positions et vitesses des charges  $q_1$  et  $q_2$  sont calculées à chaque instant avec un pas  $\Delta t$  suivant les équations :

$$z(q_1) = A_0 + B_0 \sin(\omega t)$$

$$z(q_2) = -A_0 - B_0 \sin(\omega t)$$

$$v(q_1) = B_0 \cos(\omega t)$$

$$v(q_2) = -B_0 \cos(\omega t)$$

$$\text{où } A_0 = 3 \text{ \AA}, \quad B_0 = 1,5 \text{ \AA} \quad \text{et } \omega = 1,194 \cdot 10^{14} \text{ rad s}^{-1} \quad (637 \text{ cm}^{-1})$$

Le fichier d'entrée de notre programme est donc constitué de l'ensemble des positions et des vitesses prises par les deux charges tous les  $\Delta t$ .

Notre première série de test a pour but de définir le pas  $\Delta t$  pour lequel le programme fonctionne. Nous avons donc réalisé une série d'expériences en faisant varier le pas d'intégration. L'ensemble des résultats est répertorié dans le tableau ci-dessous :

Dipôle test : - Puissance calculée analytiquement $7572,173 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ( $P_{\text{anal}}$ )						
- Directivité 1,5						
$\Delta t$ (fs)	10	5	3	2	1	0,5
Puissance maximum ( $P_{\text{max}} \text{ kcal mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )	7316,656	9140,917	8896,468	8570,869	8128,249	7869,567
Puissance minimum ( $P_{\text{min}} \text{ kcal mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )	1871,827	4317,533	5645,093	6324,062	6980,455	7292,592
Puissance émise ( $P_{\text{émis}} \text{ kcal mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )	4594,242	6729,225	7270,781	7447,466	7554,352	7581,080
Erreur en % sur la puissance ( $E_{\text{puis}}$ )	39,32	11,13	3,98	1,65	0,24	0,12
Erreur en % sur l'encadrement ( $E_{\text{enca}}$ )	71,91	63,70	42,94	29,67	15,16	7,62
Directivité	1,488	1,488	1,488	1,488	1,488	1,488
Temps CPU	6''51'	13''28'	22''6'	32'49'	1h5''37'	2h12''49'

tableau 5-1 - Evaluation de la précision en fonction de  $\Delta t$ .

Les puissances maximum et minimum correspondent respectivement à des valeurs surestimées et sous-estimées de la puissance émise.

La puissance émise est estimée suivant l'équation :

$$P_{\text{émis}} = \frac{P_{\text{max}} + P_{\text{min}}}{2}$$

L'erreur en pourcentage sur la puissance est donnée par :

$$E_{\text{puis}} = \frac{P_{\text{émis}} - P_{\text{anal}}}{P_{\text{anal}}} * 100$$

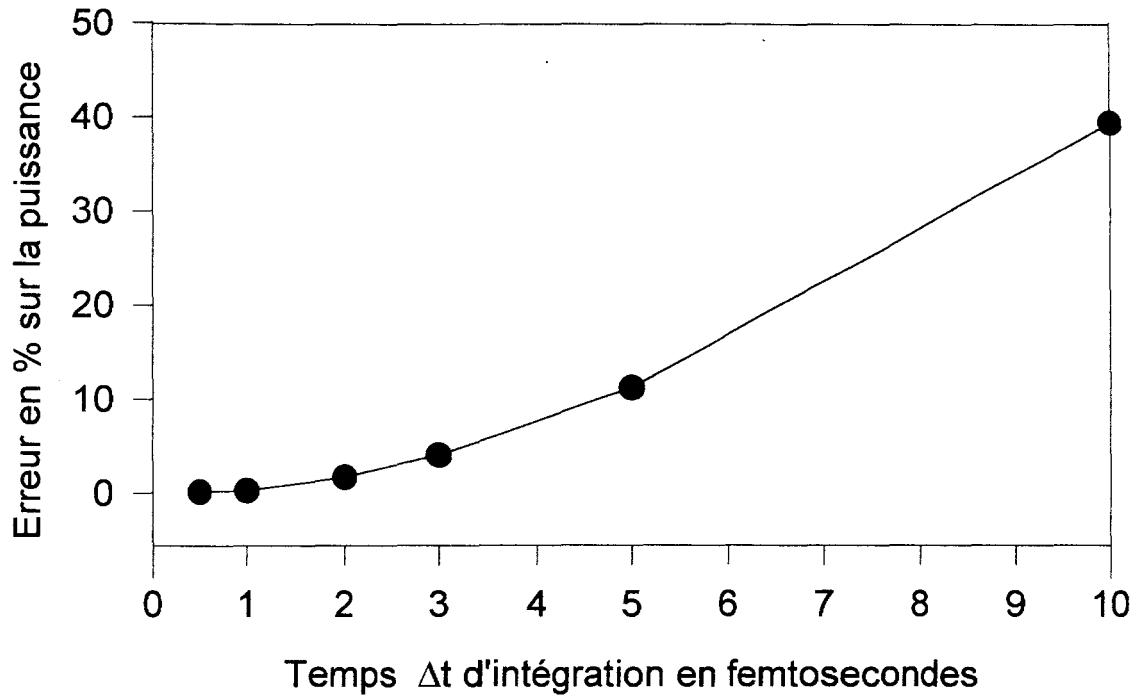
L'erreur en pourcentage sur l'encadrement est donnée par :

$$E_{\text{enca}} = \frac{P_{\text{max}} - P_{\text{min}}}{P_{\text{anal}}} * 100$$

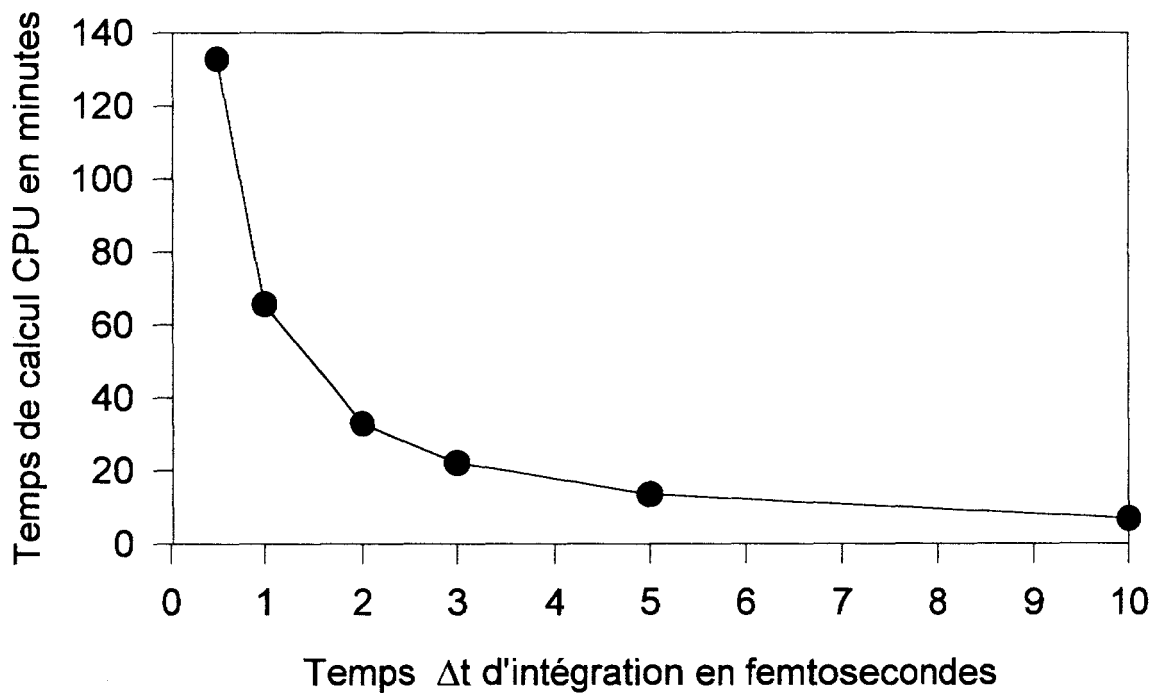
Pour un  $\Delta t = 10$  fs, l'erreur est énorme (39,32 %) cependant on obtient tout de même un bon ordre de grandeur de la puissance émise. L'erreur s'amenuise à chaque fois que l'on réduit le pas d'intégration car on suit de façon plus fine les déplacements des charges. On atteint 3,98 % d'erreur pour  $\Delta t = 3$  fs et l'on obtient des valeurs acceptables à partir de  $\Delta t = 2$  fs (moins de 2 % d'erreur). Il apparaît donc que pour obtenir des valeurs correctes de la puissance émise le pas d'intégration doit être inférieur ou égal à 2 fs ( fig 5-1).

La directivité est correctement estimée puisque l'on obtient 1,488 au lieu de 1,5 quel que soit  $\Delta t$ .

Le temps de calcul au niveau du processeur ( CPU ) croît au fur et à mesure que l'on affine le pas d'intégration ( fig 5-2 ). Ceci peut entraîner une limitation des différents calculs à effectuer.



**fig 5-1 -Evolution de la précision sur la puissance en fonction de  $\Delta t$ .**



**fig 5-2 - Evolution du temps de calcul CPU en fonction de  $\Delta t$**



L'étude suivante a pour but de déterminer comment l'erreur varie avec la fréquence d'oscillation du dipôle. Cette série de calculs est effectuée avec un pas d'intégration de 2 fs et sur une période de 20 ps. L'ensemble des résultats figure dans le tableau ci-dessous :

Fréquence ( $\text{cm}^{-1}$ )	1000	637	159	15,9	1,59
Puissance maximum ( $P_{\text{max}}$ kcal mole $^{-1}$ s $^{-1}$ )	54966,074	8570,869	30,728	$2,986 \cdot 10^{-3}$	$1,095 \cdot 10^{-6}$
Puissance minimum ( $P_{\text{min}}$ kcal mole $^{-1}$ s $^{-1}$ )	34102,759	6324,062	28,473	$2,934 \cdot 10^{-3}$	$3,652 \cdot 10^{-7}$
Puissance exacte ( $P_{\text{anal}}$ kcal mole $^{-1}$ s $^{-1}$ )	46590,579	7572,173	29,579	$2,958 \cdot 10^{-3}$	$2,958 \cdot 10^{-7}$
Puissance émise ( $P_{\text{émis}}$ kcal mole $^{-1}$ s $^{-1}$ )	44534,417	7447,466	29,601	$2,960 \cdot 10^{-3}$	$7,304 \cdot 10^{-7}$
Erreur en % sur la puissance ( $E_{\text{Puis}}$ )	4,41	1,65	0,072	0,074	146
Erreur en % sur l'encadrement ( $E_{\text{enca}}$ )	44,78	29,67	7,6	1,79	246
Directivité	1,488	1,488	1,488	1,488	1,488
Estimation de l'erreur en pourcentage	3,5	1,42	0,08	0,005	102,34

tableau 5-2 - Evaluation de la précision en fonction de la fréquence.

On constate que la puissance émise est bien estimée. En effet pour des fréquences de l'ordre de  $10 \text{ cm}^{-1}$  on obtient une erreur très faible, 0,074 %. Pour les fréquences élevées,  $1000 \text{ cm}^{-1}$ , l'erreur atteint moins de 5 %. Nous avons tracé l'erreur commise sur la puissance calculée pour les fréquences allant de 15,9 à  $1000 \text{ cm}^{-1}$  ( fig 5-3 ). On constate que plus les fréquences sont élevées plus l'erreur est grande. Ce type d'erreur est dû au fait que l'on ne suit pas les fréquences élevées avec un pas assez fin. On peut donc résoudre ce problème en prenant un pas d'intégration plus faible.

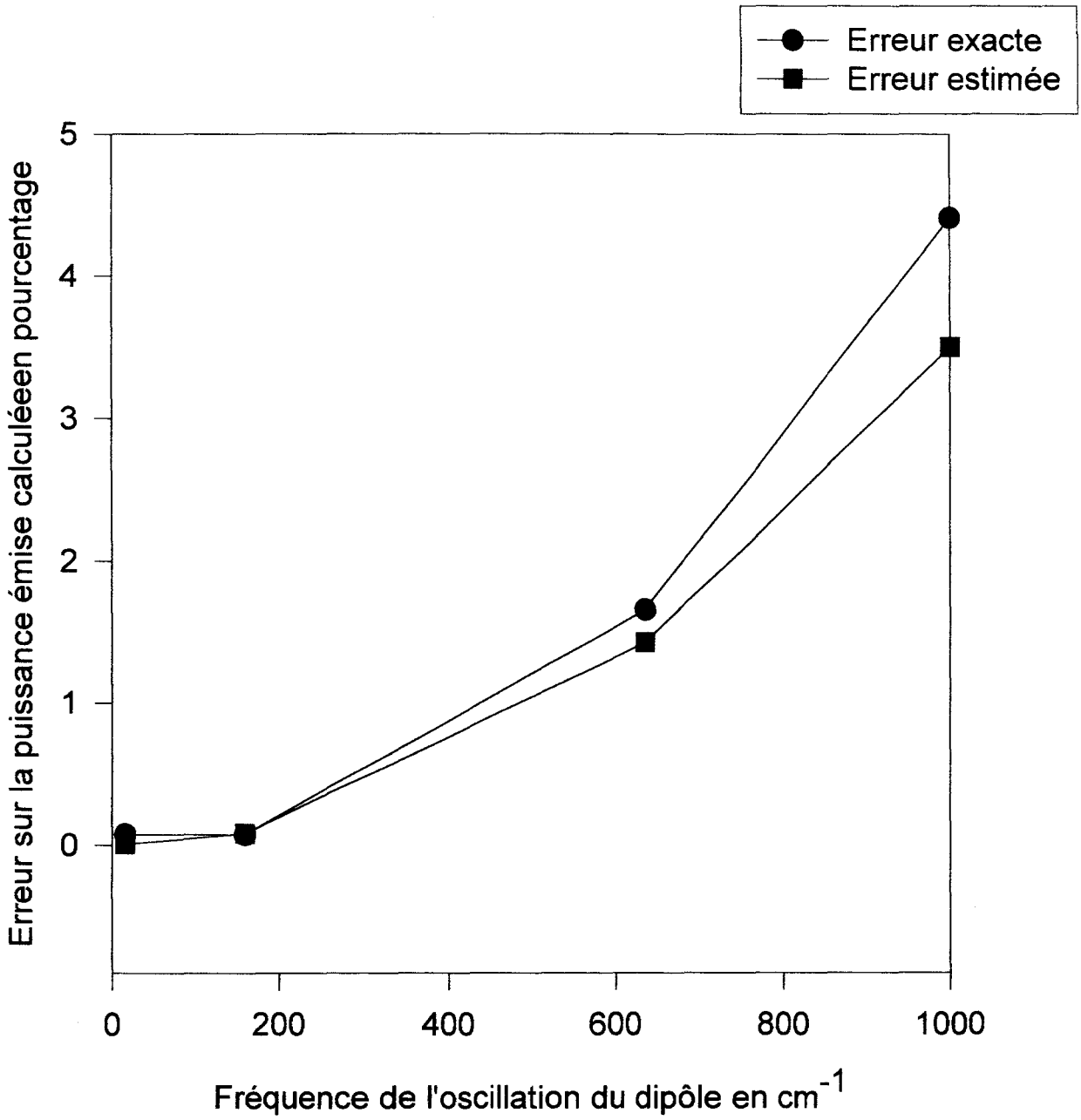
Pour les fréquences faibles, de l'ordre du  $\text{cm}^{-1}$ , on constate une erreur énorme ( 146 % ). Ceci nous alerte sur le fait que lorsque qu'un programme effectue des dérivées, pour obtenir les accélérations par exemple, le pas d'intégration ne doit pas être trop faible. En effet, il faut pour obtenir des accélérations exactes que la vitesse évolue de façon significative entre deux pas. Plus concrètement cela signifie que le pas doit être suffisamment élevé pour que le dernier chiffre significatif de la valeur de la vitesse évolue entre deux pas.

Nous avons profité de cette série d'expériences pour mettre au point un témoin d'erreur. Le programme que nous avons réalisé utilise pour calculer les différentes sommes ou intégrales la technique de Rieman, celle-ci consiste à diviser l'espace contenu sous la courbe en de petits rectangles dont l'un des côtés mesure  $\Delta t$ . Notre témoin d'erreur va mesurer l'écart à la linéarité prise par les valeurs successives de la vitesse. En effet dans ce type de calcul d'intégrale

c'est l'écart à la linéarité qui va produire la plus grande source d'erreur. Nous avons donc établi une équation qui va estimer en pourcentage l'écart à la linéarité des valeurs prises par les vitesses au cours du temps. Cette équation a la forme suivante :

$$\text{Erreur} = \frac{\sum_{t=0}^T \left| V(t) - \frac{V(t + \Delta t) + V(t - \Delta t)}{2} \right|}{\sum_{t=0}^T |V(t)|} * 100$$

où  $V(t)$ ,  $V(t + \Delta t)$  et  $V(t - \Delta t)$  sont respectivement les vitesses au temps  $t$ ,  $t + \Delta t$  et  $t - \Delta t$ . La somme est effectuée sur le temps total d'intégration  $T$ . On ajoute à cette valeur 100 lorsque la vitesse n'évolue pas durant 5 pas consécutifs. La valeur de cette somme apparaît dans le tableau 5-2 sous la rubrique estimation de l'erreur. On constate que les valeurs de l'estimation sont proches des valeurs effectives du pourcentage d'erreur sur la puissance émise ( fig 5-3 ). Le pourcentage d'erreur est estimé pour une fréquence de  $1000 \text{ cm}^{-1}$  à 3,5 % au lieu de 4,41. Pour les fréquences de l'ordre du  $\text{cm}^{-1}$ , l'estimation de l'erreur est d'environ 100 % au lieu de 146 %, cette information sans être exacte nous indique bien la tendance. Ainsi notre témoin d'erreur constitue bien un repère qui rend compte du niveau de crédibilité que l'on peut accorder aux résultats obtenus. La précision obtenue sur la directivité est très bonne, 1,488 pour une valeur exacte de 1,5.



**Fig 5-3 - Erreur exacte et évaluation de l'erreur en fonction de la fréquence**

La conclusion est que le pas d'intégration doit être le plus faible possible mais néanmoins suffisamment fort pour que le dernier chiffre significatif de la vitesse évolue entre deux pas. Notre témoin d'erreur rend bien compte de ces impératifs.

Nous avons effectué une série de simulations de dynamique sur le N-acétyl-L-arginine-N-méthylamide afin de déterminer de façon concrète le pas d'intégration à utiliser ( fig 5-4 ). Nous avons tracé l'évolution des vitesses et des accélérations d'atomes représentatifs. L'atome O32 est un atome lourd dont la vitesse est relativement lente. Il nous importe donc de savoir si cette vitesse va évoluer de façon significative entre deux pas. L'atome H23 est un atome léger de bout de chaîne, il va donc nous permettre de déterminer si le pas d'intégration est assez fin pour suivre finement les mouvements des atomes dont les vitesses sont relativement élevées.

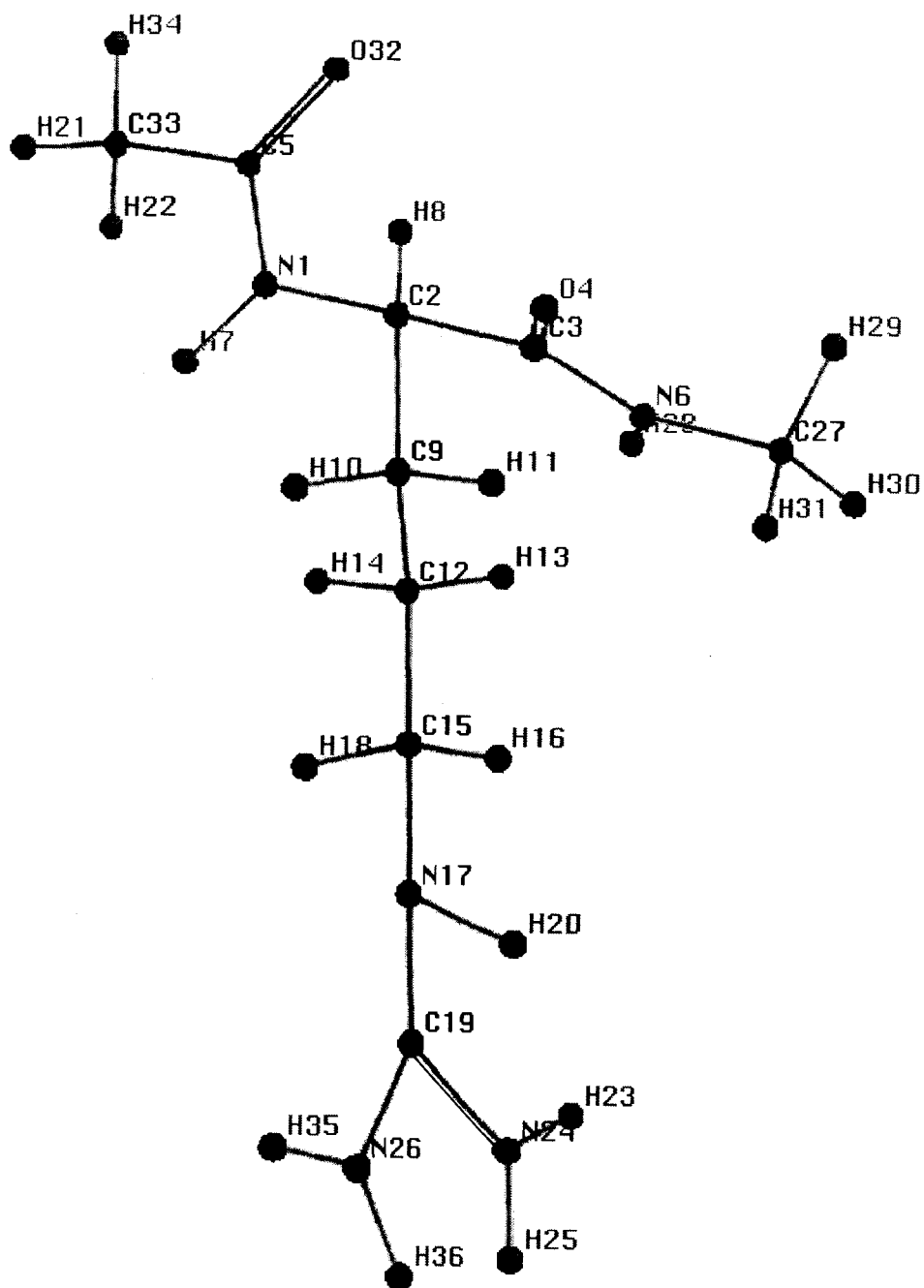


Fig 5-4 - N-acétyl-L-arginine-N-méthylamide

## Atome O32

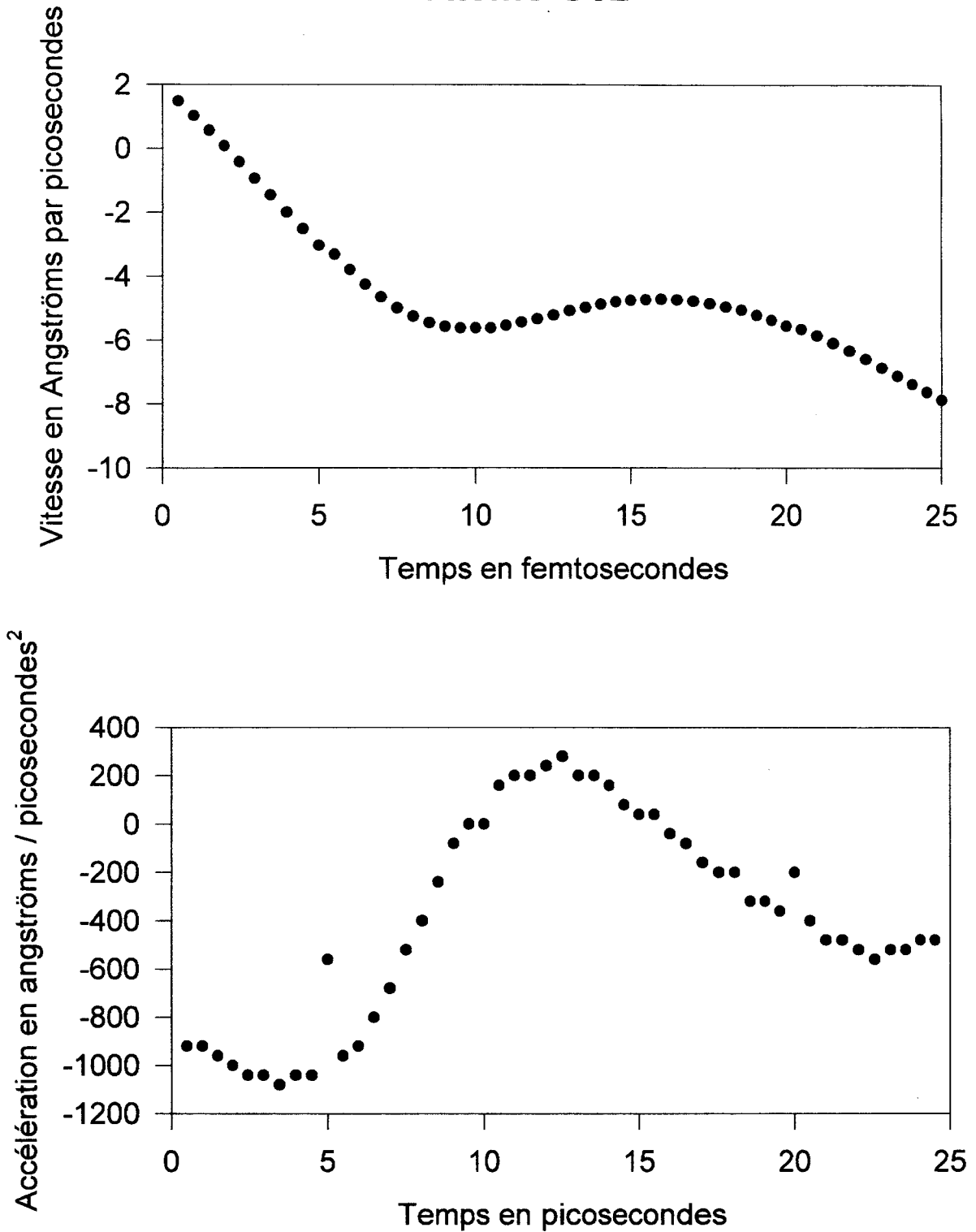


fig 5-5 - evolution des vitesses et accélérations de l'atome O32 avec un pas d'intégration de 0,5 femtoseconde.

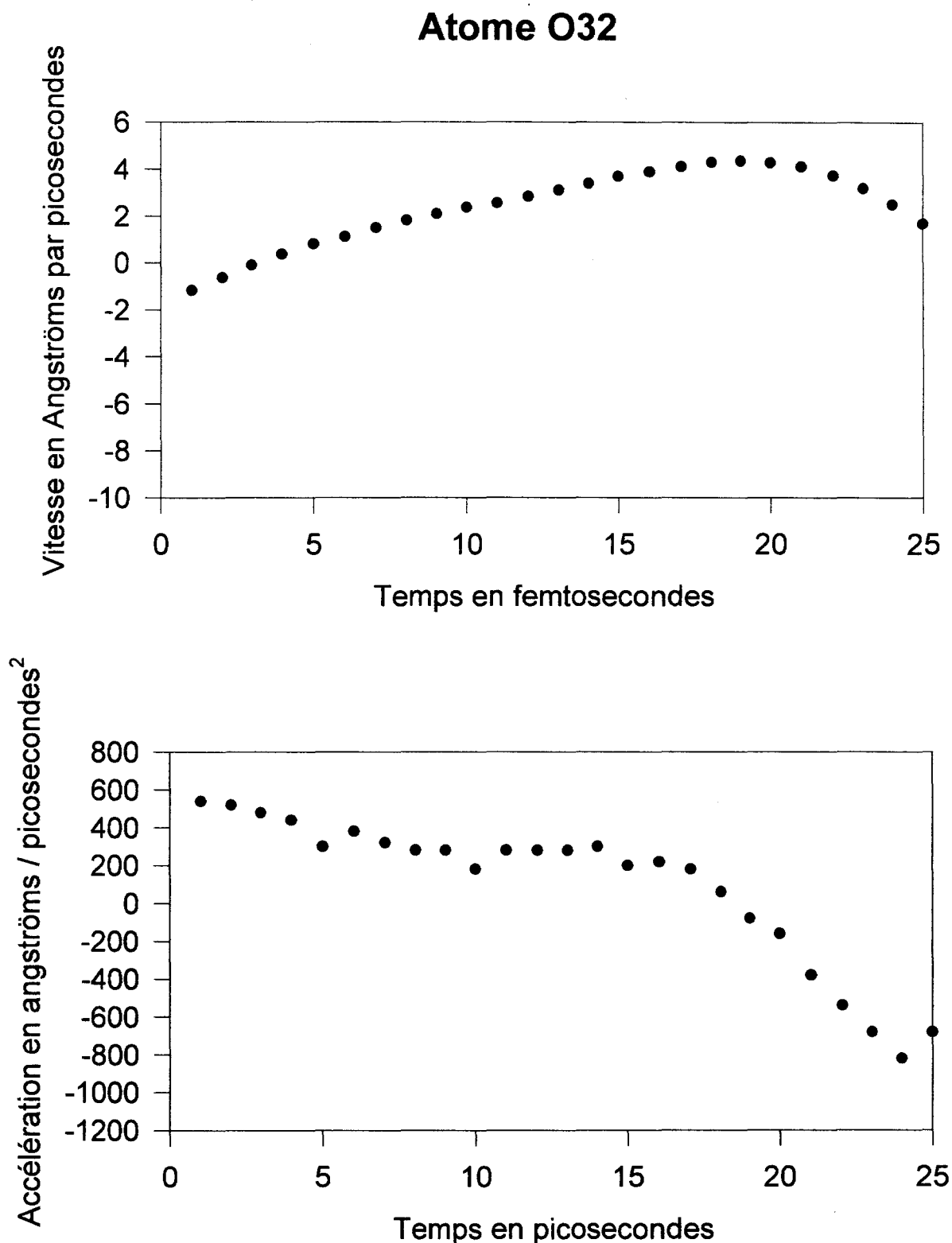


fig 5-6 - evolution des vitesses et accélérations de l'atome O32 avec un pas d'intégration de 1 femtoseconde.



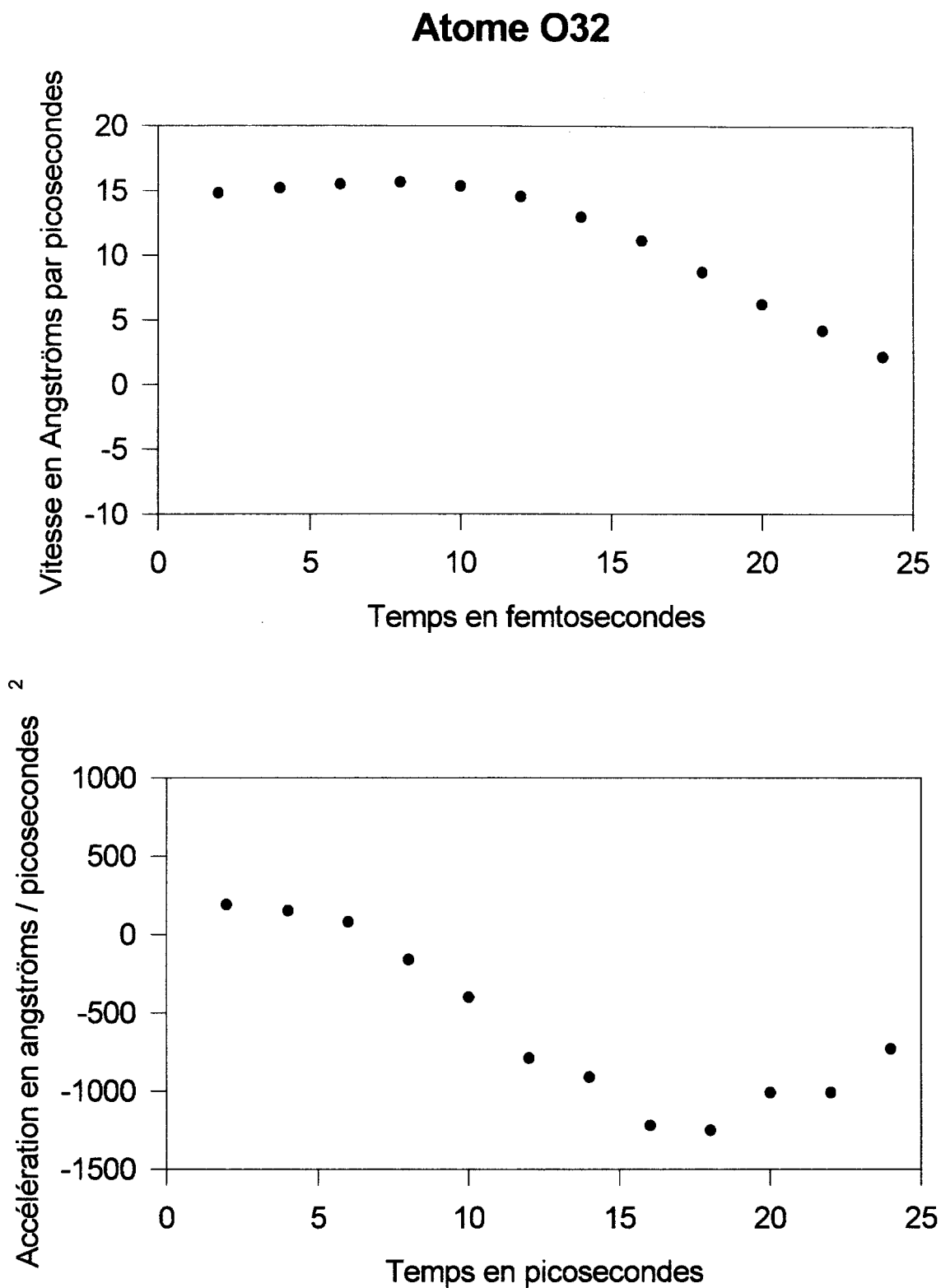


fig 5-7 - Evolution des vitesses et accélérations de l'atome O32 avec un pas d'intégration de 2 femtosecondes.

### Atome H23

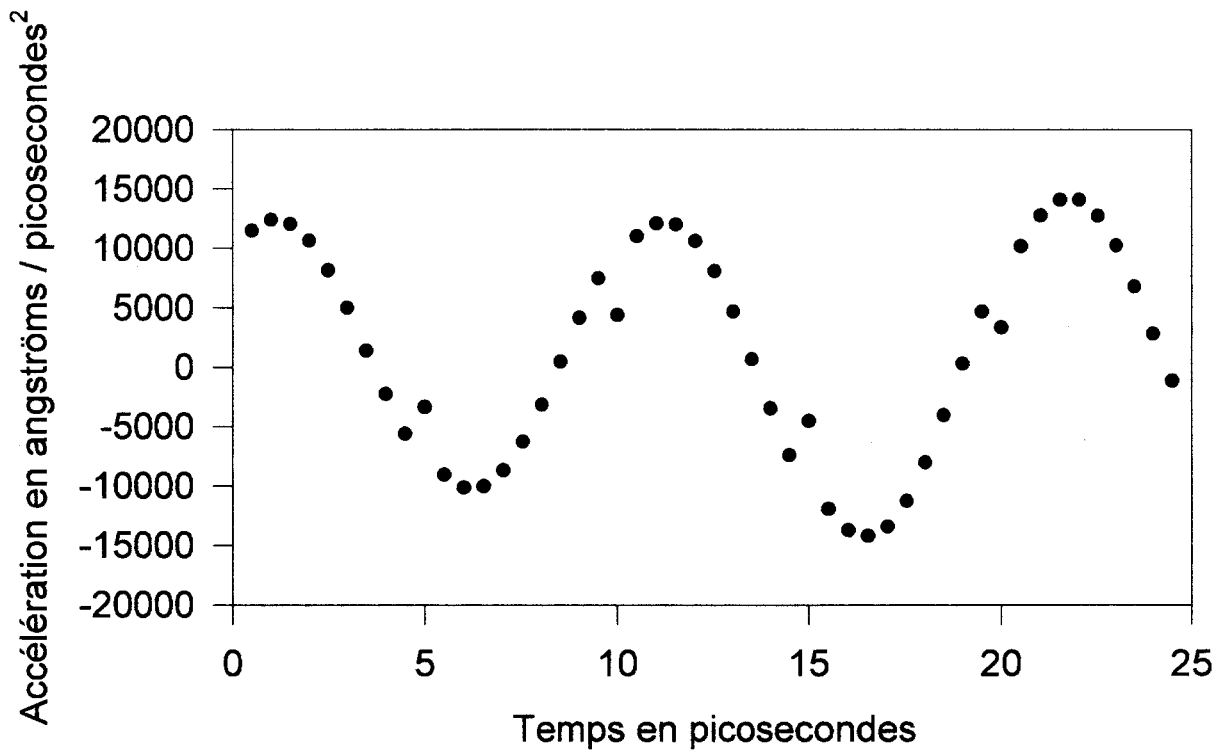
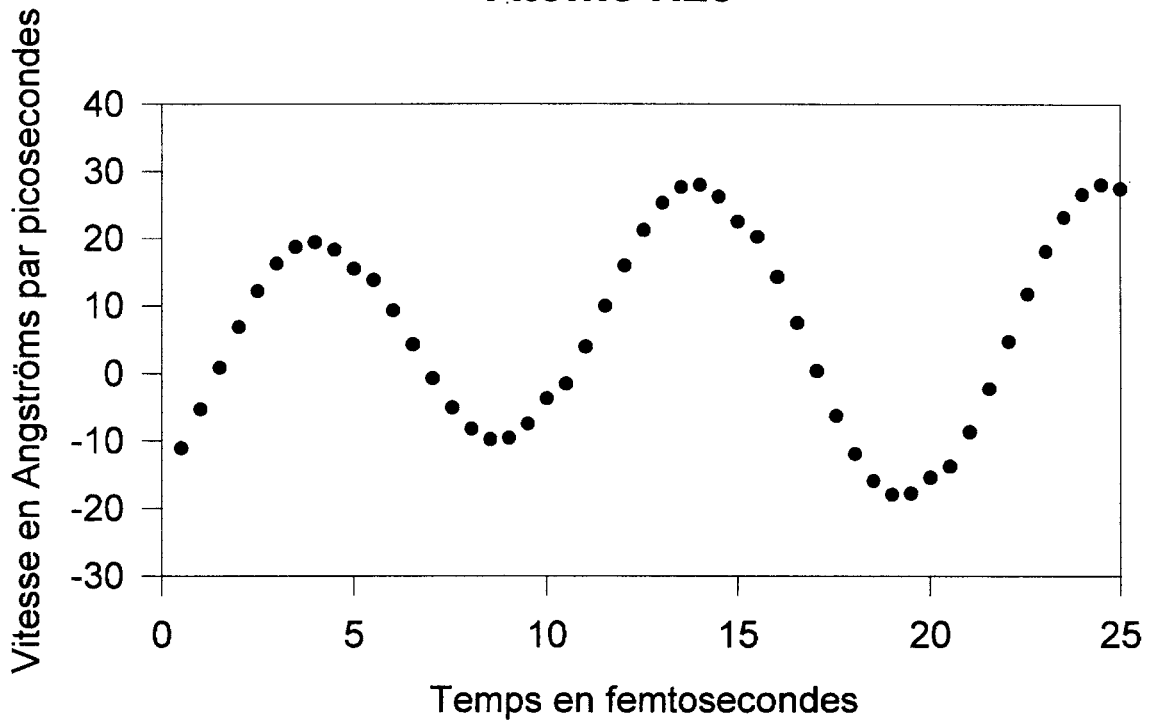


fig 5-8 - evolution des vitesses et accélérations de l'atome H23 avec un pas d'intégration de 0,5 femtoseconde.

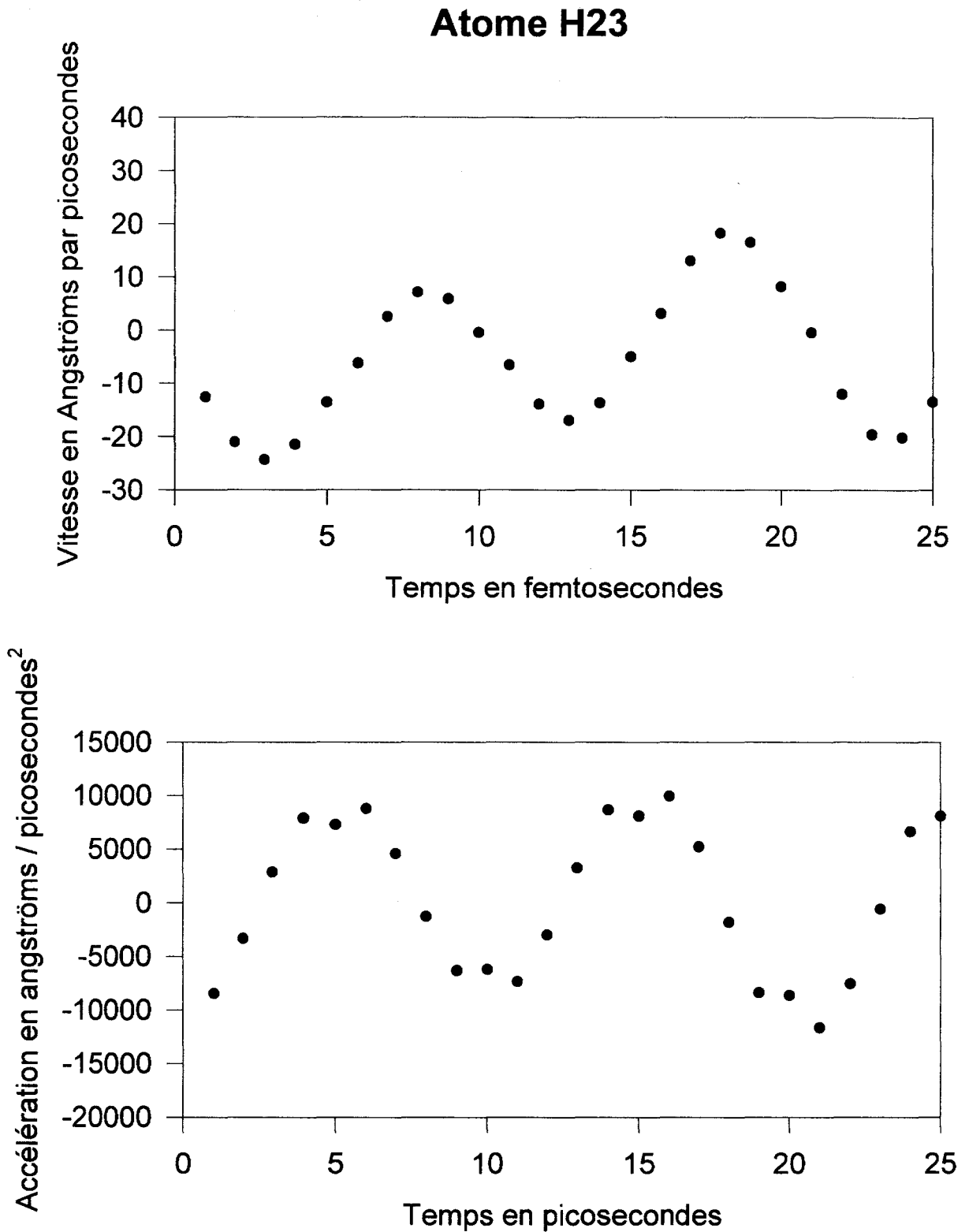


fig 5-9 - evolution des vitesses et accélérations de l'atome O32 avec un pas d'intégration de 1 femtoseconde.

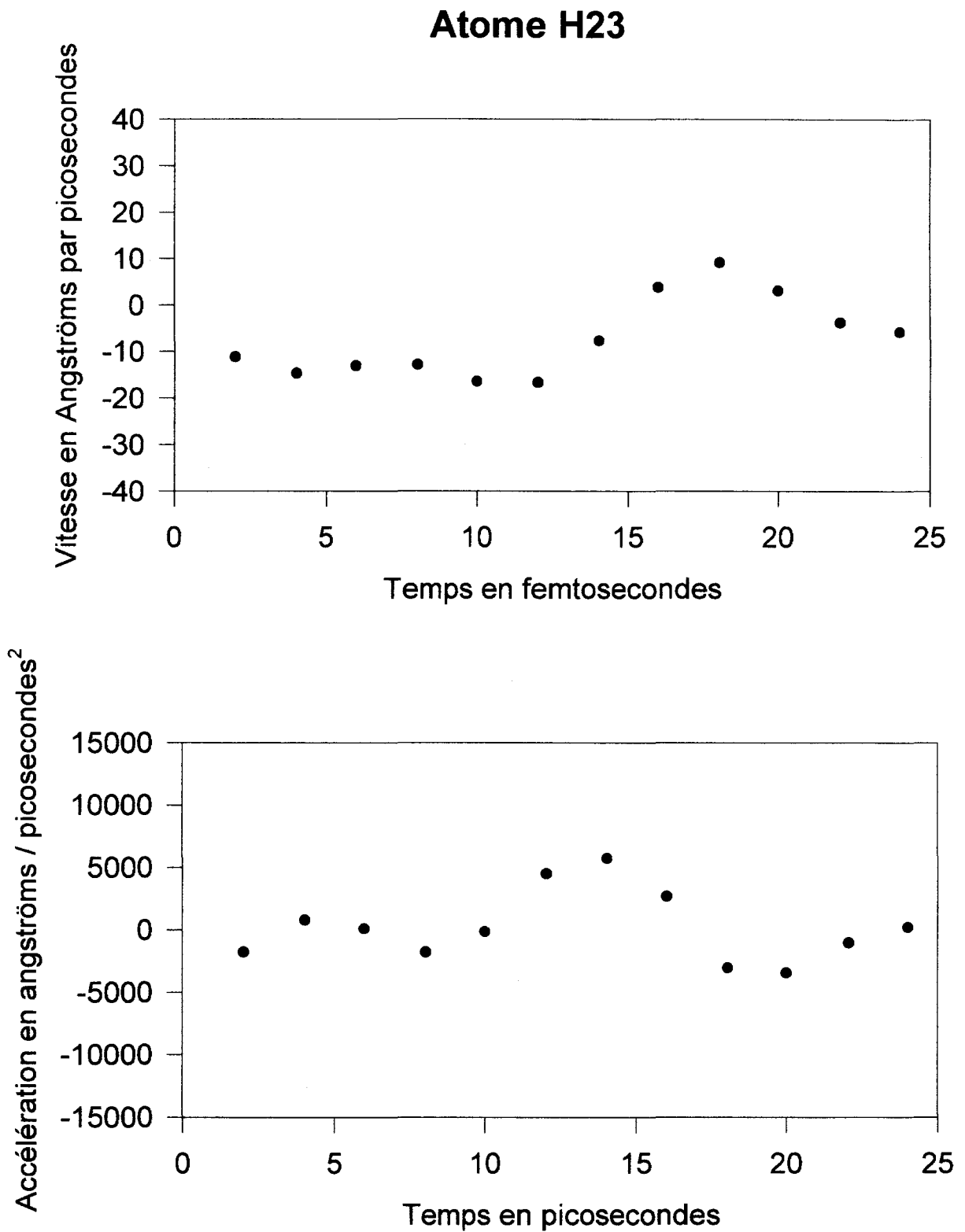


fig 5-10 - Evolution des vitesses et accélérations de l'atome O32 avec un pas d'intégration de 2 femtosecondes.

En ce qui concerne les atomes lourds de vitesses relativement lentes dont notre représentant est O32, il apparaît que la vitesse et l'accélération sont correctement suivies quel que soit le pas d'intégration ( fig 5-5, 5-6, 5-7 ). De plus l'accélération même pour le pas le plus faible, 0,5 fs, ne s'annule pas. Ceci prouve que pour un pas très faible et un atome lourd, les chiffres significatifs de la valeur de la vitesse évoluent entre deux pas.

Pour les atomes de vitesses plus élevées, H23 , le suivi des vitesses et des accélérations est correct pour les pas de 0,5 et 1 fs. Par contre le pas de 2 fs est un peu élevé et l'on peut remarquer sur la figure 5-10 que les extremums des courbes sont mal définis.

Les pas de 0,5 et 1 fs conviennent donc pour notre étude. Le pas de 1 fs est retenu car il nous permet d'effectuer des simulations de dynamique sur un temps plus long en utilisant un espace mémoire moins important.

## 5-6 - APPLICATION

Notre étude va porter sur 4 acides aminés, l'arginine, l'acide glutamique, la tyrosine, et la lysine. Le protocole expérimental est le même quel que soit l'acide aminé ; nous effectuons une simulations de dynamique moléculaire puis les données sont traitées par le logiciel BIO-ANTENNE 97.

### Simulation de dynamique moléculaire

La première étape consiste à réaliser une simulation de dynamique moléculaire. Pour effectuer celle-ci nous utilisons le logiciel SPASIBA. Ce logiciel permet de balayer l'espace conformationnel de façon cohérente puisqu'il reproduit convenablement les pourcentages des différents conformères prévus par des études expérimentales de résonance magnétique nucléaire (chap 3 ).

Cette dynamique moléculaire est précédée d'étapes de minimisation ; 100 pas de steepest descent, 1500 pas de gradient conjugué et 250 pas de Newton-Raphson. Ces étapes de minimisation permettent de se trouver dans un minimum global.

La température de départ de notre dynamique est de 10°K puis elle se stabilise à une température de 300°K après une période de 50 picosecondes ; cette période est omise de notre étude car elle constitue un régime transitoire qui précède l'équilibre. La température est de 300°K de façon à reproduire les

conditions thermiques d'un milieu biologique. Pour obtenir de bons résultats, nous avons pris un pas d'intégration de 0,5 fs.

La période étudiée est de 30 ps ; cette durée est choisie suffisamment longue pour prendre en compte un nombre de périodes élevé même pour les fréquences basses contenues dans le dipôle oscillant.

Nous effectuons une collection des résultats toutes les femtosecondes de façon à avoir un ensemble de positions et de vitesses quasi-continu, ce qui permet de minimiser l'erreur lors des multiples intégrations. La collection représente 30000 images.

Ces différentes données sont traitées par le logiciel BIO-ANTENNE 97.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	Arginine	Acide glutamique	Tyrosine	Lysine
Puissance maximum ( $P_{\max}$ kcal mole <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	2838,187	238,987	384,060	622,499
Puissance minimum ( $P_{\min}$ kcal mole <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	1569,788	146,009	217,343	369,276
Puissance émise ( $P_{\text{émis}}$ kcal mole <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	2203,988	192,498	300,702	495,888
Estimation de l'erreur en pourcentage	3,95	3,03	3,27	3,43
Directivité	1,368	1,169	1,183	1,122
Temps CPU	15h	14h	12h	13h

tableau 5-3 - résultats de BIO-ANTENNE 97

L'estimation de l'erreur est comprise entre 3 et 4 %, ce qui atteste que les résultats sont suffisamment précis pour permettre une discussion.



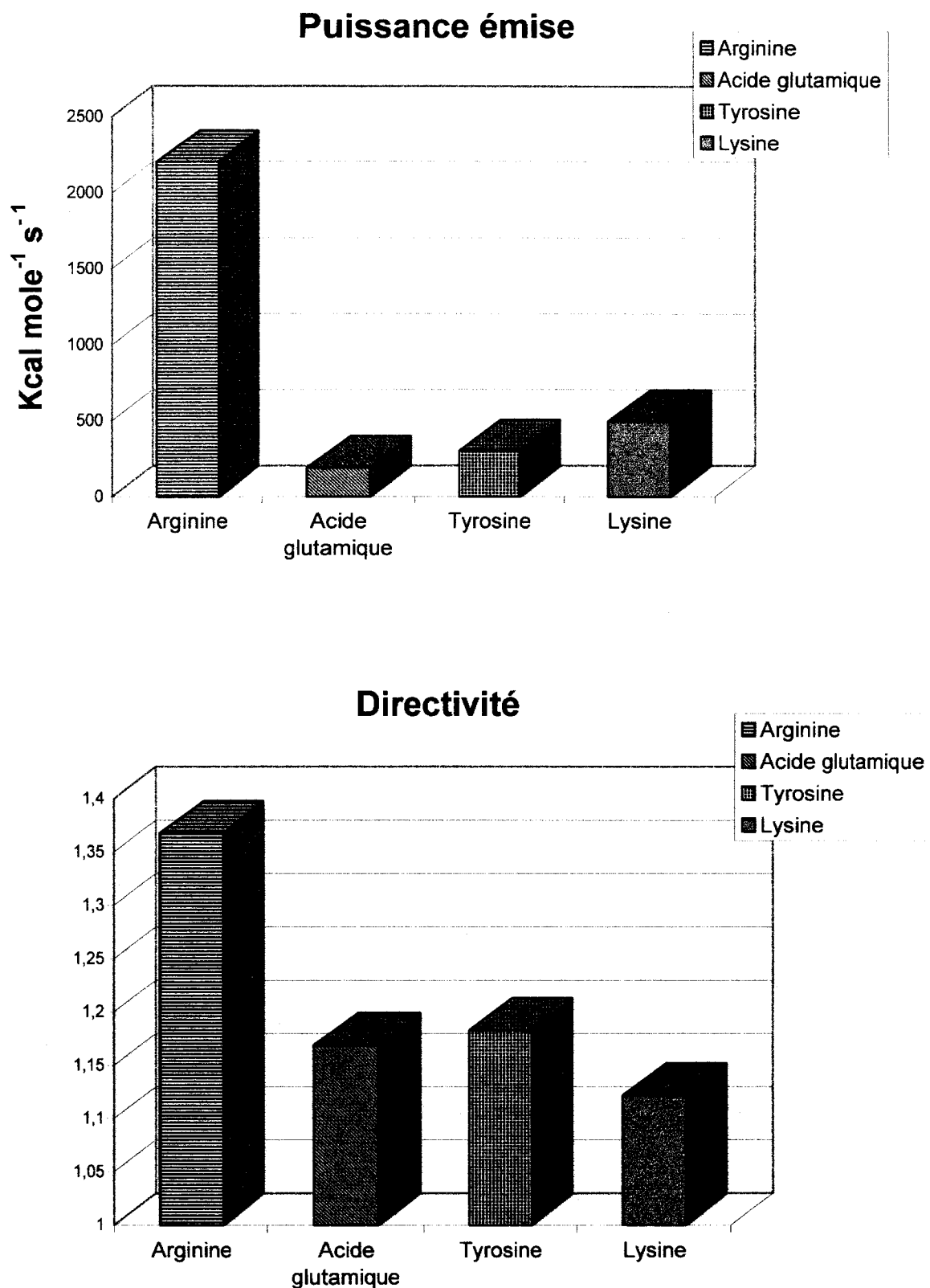


fig 5-11 - Puissance émise et directivité des quatre acides aminés étudiés

L'arginine possède parmi les 4 acides aminés le plus grand pouvoir émetteur, près de  $2204 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , de plus son coefficient de directivité est le plus élevé, 1,368 (tab 5-3, fig 5-11).

La lysine intervient en seconde position au niveau de la puissance émise,  $496 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  avec une directivité de 1,122.

En troisième se place la tyrosine avec  $300 \text{ kcal mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$  avec une directivité de 1,183 puis enfin l'acide glutamique avec  $198 \text{ kcal mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$  et 1,169 de directivité.

De façon générale on constate que la puissance émise dans les  $4\pi \text{r}^2$  stéradians de l'espace est considérable. Elle est de plusieurs centaines de  $\text{kcal mole}^{-1} \text{ s}^{-1}$  pour l'acide glutamique, la tyrosine et la lysine et plus de deux milles pour l'arginine.

Nous pouvons établir un classement de ces 4 acides aminés en fonction de la puissance émise où la première place est occupée par l'arginine suivie de la lysine, la tyrosine puis l'acide glutamique.

En ce qui concerne la directivité l'acide aminé dont l'émission est la plus dirigée est encore l'arginine suivi de la tyrosine puis l'acide glutamique et la lysine.

## 5-7 - CONCLUSION

On peut noter que l'arginine tient un rôle prépondérant puisque son pouvoir émetteur est 4 à 10 fois supérieur aux autres acides aminés étudiés. De plus son coefficient de directivité indique que l'émission se fait dans une direction particulière. On peut rapprocher ces résultats du fait que l'arginine est très flexible et chargée. Avec un peu plus d'audace, on peut rapprocher ces caractéristiques du fait que l'arginine est particulièrement active au niveau des processus de reconnaissance biomoléculaire [108-113].

La puissance émise par les 4 acides aminés est d'une façon générale importante et nous pensons qu'elle peut induire des interactions à longue portée. En effet la surface de captation d'une antenne est donnée par l'équation [114]:

$$S = \frac{\lambda^2}{4\pi} D$$

On peut calculer la surface minimum de captation en prenant un coefficient de directivité de 1 ( $D$ ) et une longueur d'onde courte correspondant à  $4000 \text{ cm}^{-1}$ . La surface minimum de captation correspond environ à un cercle de rayon 4000 Angströms. Cette surface est grande et une partie importante de l'énergie électromagnétique rayonnée peut être captée à plusieurs centaines d'Angströms.

# CONCLUSION GENERALE

A partir d'une simulation de dynamique moléculaire et du calcul des charges partielles, notre étude avait pour but de calculer le champ électromagnétique émis par une molécule.

Dans un premier temps nous avons réalisé une série de calcul *ab initio* de façon à établir comment les charges partielles évoluent avec la conformation. Ces calculs ont été réalisés avec la base 6-31G\* qui est adaptée à ce type d'investigation [35, 45, 46, 47]. Nos calculs ont porté sur les molécules de N-méthylacétamide et N-acétyl-L-arginine-N-méthylamide. On constate que les charges évoluent peu avec la conformation ( tab 1-3 ) et que la perception par la molécule de son environnement par le champ électrostatique est quasiment la même quelle que soit la conformation dans laquelle on a calculé les charges ( fig 1-17 ). Dans ces conditions nous avons considéré les charges partielles fixes pour l'ensemble de notre étude.

A travers le second chapitre il apparaît que le dipôle oscillant est le système émetteur d'ondes électromagnétiques le plus simple. Notre recherche s'est donc orientée vers la caractérisation du dipôle lors d'une simulation de dynamique moléculaire.

Cette simulation de dynamique moléculaire s'appuie sur la fonction énergie potentielle empirique SPASIBA dont les caractéristiques sont adaptées à notre étude. Ce champ est l'hybride d'un champ de mécanique moléculaire et d'un champ spectroscopique, cette particularité lui confère la qualité de balayer

l'espace conformationnel de façon cohérente ; il reproduit les pourcentages des différents conformères [110].

Nous avons mis au point une première méthode qui consiste à effectuer une transformée de Fourier de l'espace conformationnel. Une série de calculs est réalisée sur 4 acides aminés, arginine, acide glutamique, lysine et tyrosine. La première observation importante est que la transformée de Fourier présente des pics qui indiquent qu'il y a émission d'ondes électromagnétiques de fréquences faibles. La suite de nos investigations nous permet de déterminer comment évoluent ces fréquences avec l'environnement. Nous avons simulé un milieu biologique en ajustant la constante diélectrique à 4. Ceci a pour effet de relever le fond des courbes, les fréquences sont plus faibles et de plus grandes amplitudes. Cela nous a permis d'établir que les mouvements sont ralentis et plus amples dans un milieu biologique que dans le vide.

Nous avons constaté que lorsque l'on met en présence deux acides aminés, par exemple la lysine avec l'acide glutamique, les fréquences sont moins élevées. Ceci peut être rapproché du fait que nous avons un ensemble moléculaire plus important et donc moins mobile. Par ailleurs nous constatons que les amplitudes augmentent, ceci peut être interprété par un phénomène d'interaction de résonance.

La dernière partie de notre travail a consisté en la réalisation d'un logiciel, BIO-ANTENNE 97, qui permet la comparaison d'une molécule biologique et

d'une antenne émettrice. Les calculs ont porté sur nos 4 acides aminés et ont mis en évidence que la comparaison était judicieuse puisque l'on obtient une puissance émise importante ainsi qu'un coefficient de directivité pour chacun des acides aminés.

La première méthode nous a permis de caractériser les basses fréquences et d'observer leurs évolutions avec l'environnement. La seconde méthode permet d'obtenir une comparaison quantifiée entre une molécule et une antenne émettrice. Ces méthodes permettent de modéliser la champ électromagnétique émis par une molécule, ce qui correspond à l'objectif que nous nous étions fixé.

Selon la philosophie, la finalité de toute science est le classement. On peut imaginer par la suite une étude systématique de tous les acides aminés et un classement suivant leur puissance émise ou leur directivité. D'autre part la puissance émise est élevée et l'on peut penser qu'elle induit des interactions à longue portée. Cette piste devra être explorée en modélisant le caractère réceptif d'un acide aminé.

Les moyens et méthodes développés ainsi que les résultats obtenus ouvrent un champ d'exploration nouveau qu'on pourrait appeler :

“ la communication électromagnétique biomoléculaire ”.

## REFERENCES

- 1 - E. Del Giudice, G. Preparata and G. Vietiello, Phys.Rev.Let, 61(1988) 1085-1088.
- 2 - D.R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc., 24 (1928) 111.
- 3 - V. Fock, Z. Physik, 61 (1930) 126.
- 4 - J. P. Daudel and J. P. Malrieu, Modern Aspects of Quantum Chemistry (carbo ed., 1981) Lec. Phys. Theor. Chem. 21 (1982) 35.
- 5 - J. L. Rivail, Elements de chimie quantique à l'usage des chimistes (Paris : Ed. Du CNRS, 1989).
- 6 - N. H. March and J. F. Mucci, Chemical Physics of Free Molecular (NY : Plenum Press, 1993), Chap. IV.
- 7 - W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer and J. A. Pople, *ab initio* Molecular Orbital Theory, Wiley, New-York, (1986)
- 8 - G. Rauhut and T. Clark, J. Comput. Chem. 14 (1993) 503-509
- 9 - Z. Su, J. Comput. Chem. 14 (1993) 1036-1041
- 10 - S. W. Rick, S. J. Stuart, and B. J. Berne, J. Chem. Phys 101 (1994) 6141-6156
- 11 - S. R. Gadre and I. H. Shrivastava, chem. Phys. Let. 204 (1993) 350-358
- 12 - K. B. Wiberg and P. R. Rablen, J. Comput. Chem. 14 (1993) 1504-1518
- 13 - R. S. Mulliken, J. Chem. Phys., 36 (1962) 3428.
- 14 - R. S. Mulliken, Phys. Rev., 32 (1928) 186.
- 15 - R. S. Mulliken, Phys. Rev., 32 (1929) 761.
- 16 - R. S. Mulliken, Phys. Rev., 33 (1929) 730.



- 17 - A. E. Reed, R. B. Weinstock, and F.A. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 83 (1985) 735.
- 18 - A. E. Reed, F. Weinhold, and L. A. Curtiss, *Chem. Rev.*, 88 (1988) 899.
- 19 - R. G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
- 20 - F. L. Hirshfeld, *Theor. Chim. Acta.*, 44 (1977) 129.
- 21 - J. P. Ritchie, *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 1829.
- 22 - J. P. Ritchie and S. M. Bachrach, *J. Comp. Chem.*, 8 (1987) 499
- 23 - R. F. W. Bader, *Atoms in molecules. A quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford, UK, 1990
- 24 - R. F. W. Bader, *Acc. Chem. Res.*, 18 (1985) 9
- 25 - F. W. Biegler-König, R. F. W. Bader, and T. H. Tang, *J. Comp. Chem.*, 3 (1982) 317
- 26 - R. F. W. Bader, T. H. Tang, Y. Tal, and F. W. Biegler-König, *J. Am. Chem. Soc.*, 104 (1982) 946
- 27 - C. M. Breneman and K. B. Wiberg, *J. Comp. Chem.*, 11 (1990) 361
- 28 - L. E. Chirlian and M. M. Francl, *J. Comp. Chem.*, 8 (1987) 894
- 29 - W. T. King, G. B. Mast, and P. P. Blanchette, *J. Chem. Phys.*, 56 (1972) 4440
- 30 - W. T. King, G. B. Mast, *J. Chem. Phys.*, 80 (1976) 2521
- 31 - W. B. Person and J. H. Newton, *J. Chem. Phys.*, 61 (1974) 1040
- 32 - J. H. Newton and W. B. Person, *J. Chem. Phys.*, 64 (1976) 3036
- 33 - J. Cioslowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 8333

- 
- 34 - C. Alhambra, F. J. Luque and M. Orozco, *J. Comput. Chem.*, 15 (1994) 12-22
- 35 - M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Horsley, and J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3902
- 36 - M. J. S. Dewar and W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 4899
- 37 - J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.* 10 (1989) 209
- 38 - G. G. Ferenczy, C. A. Reynolds, and W. G. Richards, *J. Comp. Chem.*, 11 (1990) 159
- 39 - M. Orozco and F. J. Luque, *J. Comp. Chem.*, 11 (1990) 909
- 40 - F. J. Luque, F. Illas, and M. Orzco, *J. Comp. Chem.*, 11 (1990) 416
- 41 - F. J. Luque and M. Orzco, *Chem. Phys. Lett.*, 168 (1990) 269
- 42 - C. Aleman, F. J. Luque, and M. Orozco, *J. Comp. Chem.*, 14 (1993) 799
- 43 - P. C. Hariharan and J. A. Pople, *Theor. Chem. Acta.*, 28 (1972) 213
- 44 - L. E. Chirlan and M. E. Francl., *J. Comp. Chem.*, 8 (1987) 894
- 45 - C. Aleman, F. J. Luque, and M. Orozco, *J. Comput. Chem*, 14 (1993) 799-808
- 46 - B. Wang and G P. Ford, *J. Comp. Chem.*, 15 (1993) 200-207
- 47 - J. J. Urban and G. R. Famani, *J. Comp. Chem.*, 14 (1993) 353-362
- 48 - U. Dinur and A. T. Hagler, *J. Comp. Chem.*, 16 (1995) 154-170
- 49 - C. Chipot, B. Maigret, J. L. Rivail and H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, 96 (1992) 10276-10284
- 50 - C. Chipot, J. G. Angyan, B. Maigret, and H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* 97 (1993) 9788-9796

- 51 - C. Chipot, J. G. Angyan, B. Maigret and H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, 97 (1993) 9797-9807
- 52 - F. Hamzaoui and F. Baert, *acta cryst.* 50 (1994) 757-759
- 53 - M. Hulin et J. P. Maury, *Les bases de l'électromagnétisme*, ed Dunod, 1991
- 54 - M. Hulin, N. Hulin et D. Perrin, *Equations de maxwell et ondes électromagnétiques*, ed dunod, 1993
- 55 - Alonso et Finn, *Physique générale, Champs et ondes électromagnétiques*, Interéditions, 1995
- 56 - P. Lorrain et D. R. Corson, ed Armand-Colin-Collection U, 1979
- 57 - J. A. Pople and G.A. Segal, *J. Chem. Phys.* 44 (1966) 3298
- 58 - J. A. Pople, D. L. Beveridge, and P. A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*,47 (1967) 2026
- 59 - J. A. Pople, *Transact. Faraday Soc.*,49 (1953) 1375
- 60 - S. Diner, J. P. Malrieu, P. Claverie and F. Jordan, *Chem. Phys. Lett.*,2 (1968) 319
- 61 - J. P. Malrieu, In *semi-empirical methods of electronic structure calculation*, Chap 3, Part B, A. Gerald, Ed. Plenum Publishing corporation, (1977).
- 62 - R. C. Bingham, M. J. S. Dewar, and D. H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975)1285
- 63 - M. J. S. Dewar and W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 4899
- 64 - M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, and J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 3902
- 65 - J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10 (1989) 209-220
- 66 - Mokrane A. , *Thèse de doctorat, Nancy 1*, 1997

- 67 - H. C. Urey and A. Bradley Jr., Phys. REW., 38 (1931) 1969
- 68 - T. Shimanouchi, Pure Appl. Chem., 7 (1963) 131
- 69 - P. Derreumaux, Thèse d'état, Université de Lille II, (1988)
- 70 - M. Clark, R. D. Cramer and Opdenbosch NV, J. Comput. Chem., 10 (1989) 982
- 71 - S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. J. Nguyen and D. A. Case, J. Comput. Chem., 7 (1986) 230
- 72 - M. Levitt, J. Mol. Biol., 168 (1983) 595
- 73 - M. Levitt, J. Mol. Biol., 168 (1983) 621
- 74 - L. Nilsson and M. Karplus, J. Comput. Chem., 7 (1986) 591
- 75 - N. Allinger, Y. H. Yuh and J. H. Lii, J. Am. Chem. Soc., 111 (1989) 8551
- 76 - W. F. van Gunsteren and H. J. C. Berendsen, Gromos Manual, University of Groningen : Groningen, The Netherlands, (1987)
- 77 - Discover Molecular Modeling System, BIOSYM Technologies, Inc., 10065 Barnes Canyon Road, Suite A, San diego, CA 92121
- 78 - 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
- 79 - N. L. Allinger, Adv. Phys. Org. Chem., 13 (1976) 1-82
- 80 - M. Levitt, Annu. Rev. Biophys. Bioeng., 11 (1982) 251
- 81 - K. Wilberg, J. Am. Chem. Soc., 87 (1965) 1070
- 82 - J. William, P. Strag and P. Schleyer, Am. Rev. Phys. Chem., 19 (1968) 531
- 83 - W van Gunsteren and M. Karplus, Macromolécules, 15 (1982) 1528

- 84 - G. Stillinger and A. Rahman, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 5705
- 85 - P. Ahlstrom, O. Teleman and B. Jonsson, *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 4198
- 86 - E. Egberts, S. J. Marrink and H. J. C. Berendsen, *Eur. Biophys. J.*, 22 (1994) 423-436
- 87 - H. Heller, M. Shaefer and K. Shulten, *J. Phys. Chem.*, 97 (1993) 8343-8360
- 88 - 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
- 89 - W. F. van Gunsteren and H. J. C. Berendsen, *Mol. Phys.*, 34 (1977) 1311
- 90 - 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
- 91 - M. P. Allen and D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press, Oxford, 1987.
- 92 - S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T Nguyen and D. A. Case, *J. Comput. Chem.*, 7 (1986) 230
- 93 - T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem.*, 7 (1963) 131
- 94 - V. Daggett, P. A. Kollman and I. D. Kuntz, *Biopolymers*, 31 (1991) 285
- 95 - J. E. Lennard-Jones, *Proc. R. Soc. Lond. A*, 106 (1924) 463
- 96 - A. D. Buckingham and B. D. Utting, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 21 (1970) 287
- 97 - N. J. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 1723
- 98 - J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7653
- 99 - H. C. Urey and C. A. Bradley, *Phys. Rev.* 38 (1931) 1969

- 100 - T. Shimanouchi, *J. Chem. Phys.*, 17 (1949) 245
- 101 - Onishi, T. Shimanouchi, *Spectrochim. Acta*, 20 (1964) 325
- 102 - C. Lanczos, *The vibrational principles of Mechanics*, Toronto Press, 1970
- 103 - M. Chhiba, P. Derreumaux and G. Vergoten, *J. Mol. Struct.*, 317 (1994) 171-184
- 104 - M. Chhiba and G. Vergoten, *J. Mol. Struct.*, 326 (1994) 35-58
- 105 - P. Desrumaux, M. Dauchez and G. Vergoten, *J. Mol. Struct.*, 295 (1993) 203
- 106 - P. Derreumaux, G. Vergoten, *J. Chem. Phys.* ; 102 (1995) 8586-8605
- 107 - P. Derreumaux, P. Lagant and G. Vergoten, *J. Mol. Struct.*, (1993)
- 108 - P. Derreumaux, G. Vergoten, *J. Mol. Struct.*, 286 (1993) 55-64
- 109 - M. Chhiba and G. Vergoten, *J. Mol. Struct.*, 384 (1996) 55-71
- 110 - M. Chhiba, thèse de doctorat, Lille 1, 1995
- 111 - V. Daggett, P.A. Kollman, I. D. Kuntz, *Biopolymers*, 31 (1991) 285-304
- 112 - M. Levitt, C. Sander, P. S. Stern, *J. Mol. Biol.*, 181 (1985) 423-447
- 113 - L. Chiche, C. Gaboriaud, A. Heitz, J.P. Mornon, B. Castro and P. Koolman, *Proteins Struc. Funct. Genet.* 6 (1989) 405
- 114 - V. Nikolski, *Electrodynamique et propagation des ondes radio-électriques*, Editions de Moscou

