

UNIVERSITÉ DES SCIENCES
ET TECHNOLOGIES DE LILLE
59655 Villeneuve d'Ascq Cedex



ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES
POUR L'INGENIEUR DE LILLE :
LABORATOIRE DE GLYCOBIOLOGIE
STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE
UMR 8576

Thèse présentée pour le grade de
Docteur de l'Université des Sciences et Technologies de Lille
Par
Kicho Denis Yapo

Mention : Instrumentation et Analyses Avancées

**CONTRIBUTION A LA MODELISATION DES COMPLEXES
FER-TANNINS**

Jury :

- | | |
|--|--------------------|
| Mr. M. DAUCHEZ, Professeur, Université Reims Champagne Ardenne | Rapporteur |
| Mr. J. P. HUVENNE, Professeur, Université Lille 1 | Examineur |
| Mr. P. LAGANT, Chargé de Recherche CNRS, Université Lille 1 | Examineur |
| Mr. J. C. MICHALSKI, Directeur de Recherche INSERM, Université Lille 1 | Examineur |
| Mr. A. N'GUESSAN, Maître de Conférence, Polytech'Lille | Examineur |
| Mr. G. SURPATEANU, Professeur, Université du Littoral, Dunkerque | Rapporteur |
| Mr. G. VERGOTEN, Professeur, Université Lille 1 | Directeur de Thèse |

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier profondément le professeur Gérard VERGOTEN pour m'avoir accueilli dans son Laboratoire et pour m'avoir suivi au cours de cette thèse. Je tiens à lui exprimer l'expression de ma profonde gratitude.

Je remercie le professeur Manuel DAUCHEZ de l'Université Reims Champagne Ardenne d'avoir accepté d'être Rapporteur du jury de cette Thèse.

Je dis également merci au Professeur George SURPATEANU de l'Université du Littoral à Dunkerque pour avoir voulu être Rapporteur. Je tiens à leur dire merci pour l'intérêt à eux porter au travail.

Grand merci au Professeur Jean Pierre HUVENNE de l'Université Lille 1 pour avoir accepté d'être Examineur de ce travail. Je tiens à lui signifier ma gratitude pour m'avoir permis de m'inscrire à cette filière.

A Monsieur Jean Claude MICHALSKI, Directeur de Recherche INSERM de l'Université Lille 1, je dis merci pour avoir accepté volontiers être Examineur dans ce jury.

Remerciements à Monsieur Philippe LAGANT, Chargé de Recherche CNRS de l'Université Lille 1 pour sa participation au jury de cette Thèse en tant que Examineur et pour ses conseils avisés tout au long de ce travail.

Je remercie Monsieur Assi N'GUESSAN, Maître de Conférence à Polytech'Lille pour avoir accepté d'être Examineur de mon travail. Je lui exprime, ainsi qu'à sa famille, une grande reconnaissance pour avoir permis mon séjour à Lille.

Remerciements à tous mes collègues du laboratoire pour leurs aides.

A mes Amis de Lille et de la Côte d'Ivoire, je tiens à exprimer ma reconnaissance pour leur soutien moral.

LISTE DES ABBREVIATIONS

- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **LCAO** : Linear Combinaison of Atomic Orbitals
- **OM** : Orbitale Moléculaire.
- **OA** : Orbitale Atomique.
- **SCF** : Self Consistent Field.
- **DFT** : Density Functional Theory
- **CNDO** : Complete Neglect of Differential Overlap
- **NDDO** : Neglect of Diatomic of Differential Overlap
- **AM1** : Austin Model 1
- **PM3** : Parametric Method 3
- **SPASIBA** : Spectroscopic Potential Algorithm for SIMulating Biomolecular conformational Adaptability
- **B3LYP** : Becke's 3 Lee, Yang et Parr (fonctionnelle hybride Becke's 3 Lee, Yang et Parr)
- **RMSD** : Root Mean Square deviation (déviation quadratique moyenne)
- **PED** : Potential Energy Distribution (distribution d'énergie potentielle)
- **ns** : nanoseconde
- **°K** : degré Kelvin.
- **ps** : picoseconde
- ΔE_p : variation de l'énergie potentielle
- E_T : Energie Totale
- E_p : Energie Potentielle
- E_c : Energie Cinétique

SOMMAIRE

	<u>Pages</u>
Introduction	1
<u>Chapitre I</u> : Revue Bibliographique	2
I- Les Tannins	3
1- Structures	3
2- Propriétés biologiques	7
II- Le Fer	8
- Propriétés biologiques	8
III- Formation de complexes Fer-Tannins	9
- Problématique	10
<u>Chapitre II</u> : Méthodes de calculs	14
I- Méthodes quantiques	16
1- Méthodes Ab initio	16
2- Théorie de la Fonctionnelle de Densité	18
3- Méthodes Semi-empiriques	19
II- Méthodes empiriques	20
1- La Mécanique Moléculaire	21
- La Fonction Energie Potentielle Empirique	22
- Paramétrisation	24
- Minimisation	25
- Méthodes aux dérivées premières de l'énergie	25
- Méthodes aux dérivées premières et secondes de l'énergie	26
2- La Dynamique Moléculaire	26
- Principe	27
- Algorithmes	27
- Mise en Œuvre	27

- Analyse	28
3- Dynamique stochastique	28
4- Dynamique Monte Carlo	28

Chapitre III : Paramétrisation du Champ de Forces SPASIBA associé au fer non hémique (Fe^{2+} , Fe^{3+}) 29

I- Champ de Forces SPASIBA	31
1- Définition	31
2- Procédure de calcul	36
II- Paramétrisation du champ de forces SPASIBA associé au Fe^{3+} et au Fe^{2+}	37
1- Paramétrisation de Fe^{3+}	41
- Modèle $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$	41
- Modèle $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_6]^{-1}$	49
2- Paramétrisation de Fe^{2+}	58
- Modèle $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	58
- Modèle $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_6]^{-2}$	64

Chapitre IV : Simulation par dynamique moléculaire des Complexes Fer non hémique (Fe^{2+} , Fe^{3+})-Procyanidine B2 à l'aide du champ de forces SPASIBA

	74
I- Méthodologie	79
II- Dynamique Moléculaire du Procyanidine B2.	80
- Caractéristiques conformationnelles	80
III- Dynamique Moléculaire des complexes avec Fe^{3+}	88
1- Complexes de type : Procyanidine B2- $\text{Fe}(3+)$	88
- En phase gaz ($\epsilon=1$)	88
- Caractéristiques énergétiques	88
- Caractéristiques conformationnelles	89

- En milieu biologique ($\epsilon=4$)	92
- Caractéristiques énergétiques	92
- Caractéristiques conformationnelles	93
- En milieu implicite d'eau ($\epsilon=80$)	97
- Caractéristiques énergétiques	97
- Caractéristiques conformationnelles	97
- En milieu explicite d'eau (boîte d'eau)	101
- Caractéristiques conformationnelles	101
2- Complexes de type : Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2	105
- En phase gaz	105
- Caractéristiques énergétiques	105
- Caractéristiques conformationnelles	106
- En milieu biologique	111
- Caractéristiques énergétiques	111
- Caractéristiques conformationnelles	112
- En milieu implicite d'eau	116
- Caractéristiques énergétiques	116
- Caractéristiques conformationnelles	117
- En milieu explicite d'eau	122
- Caractéristiques conformationnelles	122
- Conclusion	127
IV- Dynamique Moléculaire des complexes avec Fe²⁺	129
1- Complexes de type : Procyanidine B2-Fe(2+)	129
- En phase gaz	129
- Caractéristiques énergétiques	129
- Caractéristiques conformationnelles	130
- En milieu biologique	133
- Caractéristiques énergétiques	133
- Caractéristiques conformationnelles	134
- En milieu implicite d'eau	138
- Caractéristiques énergétiques	138

- Caractéristiques conformationnelles	138
- En milieu explicite d'eau	142
- Caractéristiques conformationnelles	142
2- Complexes de type : Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2	145
- En phase gaz	145
- Caractéristiques énergétiques	145
- Caractéristiques conformationnelles	146
- En milieu biologique	152
- Caractéristiques énergétiques	152
- Caractéristiques conformationnelles	153
- En milieu implicite d'eau	157
- Caractéristiques énergétiques	157
- Caractéristiques conformationnelles	158
- En milieu explicite d'eau	163
- Caractéristiques conformationnelles	163
- Conclusion	169

Chapitre V : Optimisation de la Biodisponibilité du Fer et des tannins condensés

171

I- Optimisation de la Biodisponibilité du Fer et des tannins condensés.

172

II- Modélisation du Procyanidine B2

173

1- Caractéristiques énergétiques

177

2- Caractéristiques conformationnelles

178

- Conclusion

183

- Conclusion générale et perspectives

184

- Références Bibliographique

185

INTRODUCTION

L'anémie ferriprive constitue un problème de santé publique d'autant plus qu'elle touche aujourd'hui environ un tiers de la population mondiale selon l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé) [ACC/SCN., 1992, www.sustaintech.org].

Bien que l'insuffisance de nutriments tels que les vitamines A, B2, B6, B12 et E, l'acide folique, le cuivre et des protéines soient en cause dans l'anémie, le déficit en fer dans l'organisme demeure la cause prédominante. Il trouve son explication en grande partie dans l'insuffisance de l'absorption du fer issu de l'alimentation. Dix à vingt milligrammes de fer issu de l'alimentation sont quotidiennement ingérés par l'Homme en moyenne. En conditions normales, c'est-à-dire un statut en fer normal, 10% sont absorbés par l'organisme pour pallier les pertes quotidiennes qui sont de 1 à 2 mg en moyenne [ACC/SCN., 1992, www.sustaintech.org]. On parle d'insuffisance d'absorption lorsque moins de 10% du fer des aliments est biodisponible. Entre autres raisons qui conduisent à cet état de fait, nous pouvons citer la formation de complexes stables et insolubles entre le fer et des tannins qui sont des molécules végétales contenues dans les aliments [Cook J. D. et al., 1995, E. D., 1990, Bruneton J., 1999]. Ces complexes ainsi formés ne sont pas biodisponibles et privent donc l'organisme de nutriments très importants [Fernandez J. et al., 1992, Spencer C.M. et al., 1998].

En effet, le fer est un élément essentiel pour sa participation à plusieurs fonctions vitales [www.sustaintech.org]. Les tannins en particulier et les polyphénols en général présentent, quant à eux, des vertus bienfaitrices pour l'organisme telles que leurs effets protecteurs contre les maladies cardio-vasculaires [Kontek A. et al., 1994].

L'une des voies à explorer afin d'optimiser la biodisponibilité du fer et des tannins consiste en une recherche d'alternatives à la complexation fer-tannins. Celles-ci nécessitent au préalable, la compréhension des mécanismes de formation de ces complexes.

Cette problématique nous amène au cours de ce travail, à étudier par Modélisation Moléculaire Empirique à l'aide du champ de forces SPASIBA, la complexation du fer inorganique (Fe^{3+} , Fe^{2+}) avec une molécule de tannin : Le Procyanidine B2, puis de proposer par la suite des solutions visant à optimiser la biodisponibilité du fer et des tannins apportés par l'alimentation.

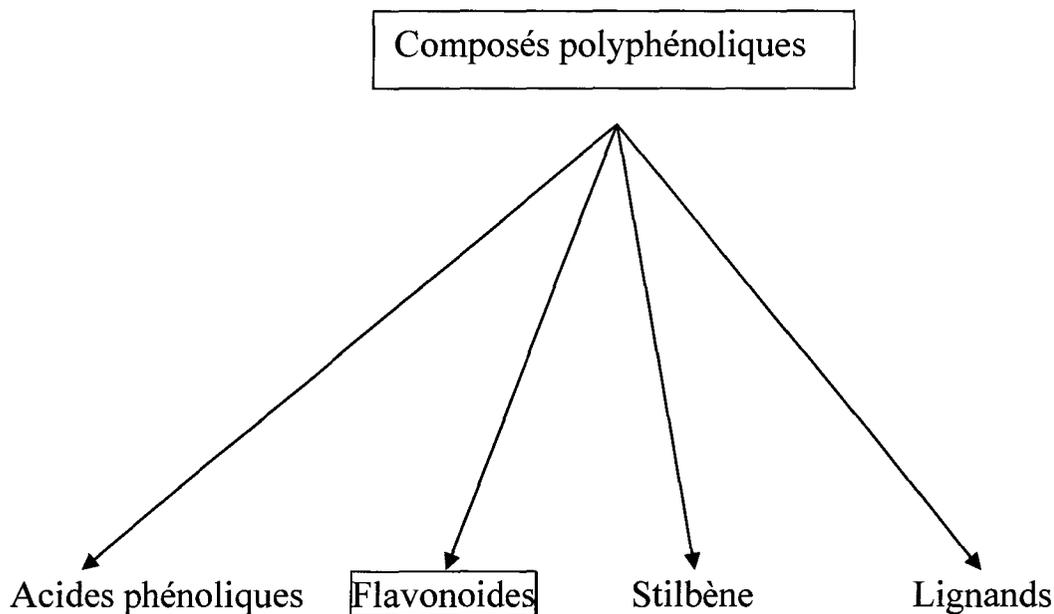
CHAPITRE I: Revue bibliographique

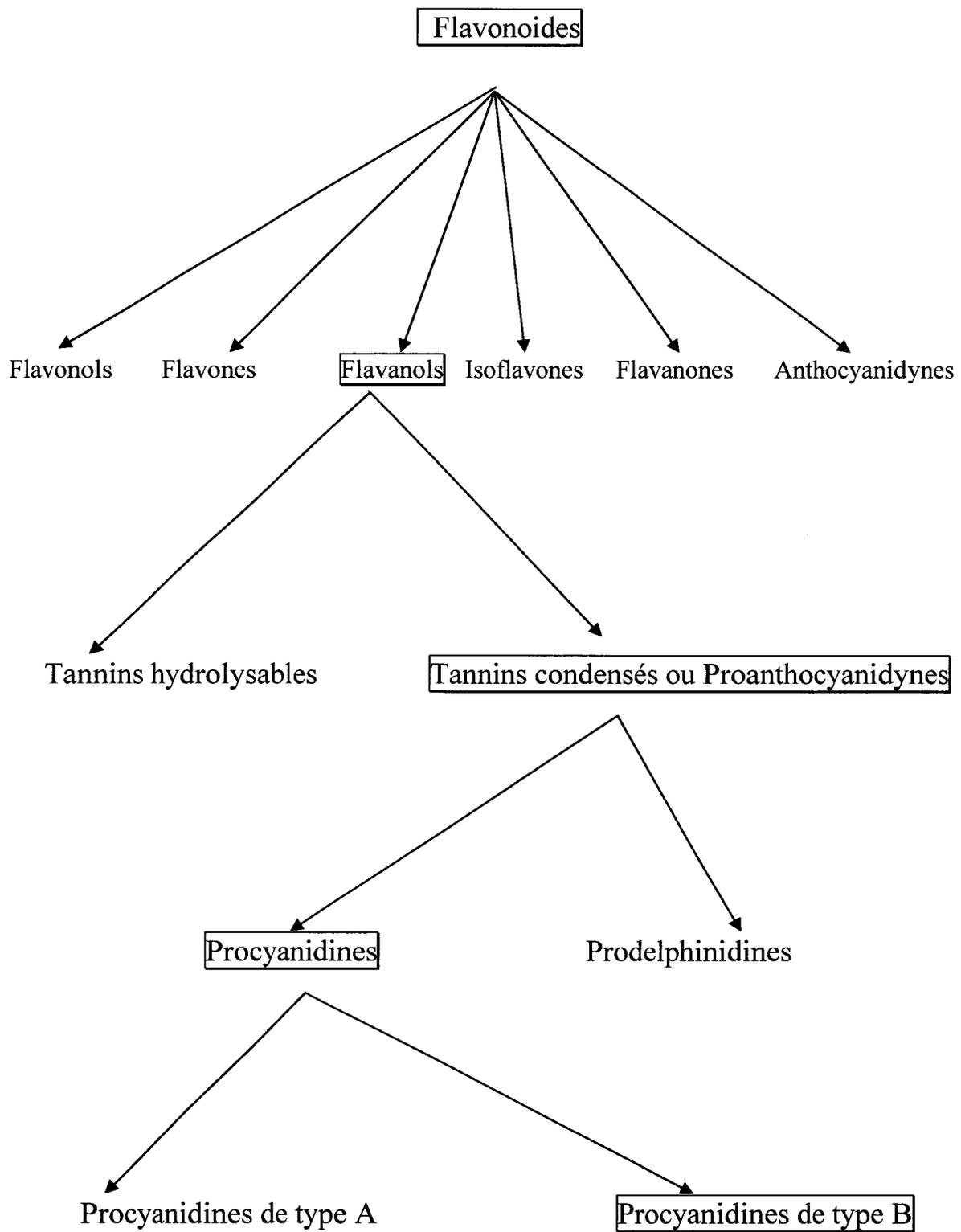
I- LES TANNINS

Les Tannins sont des composés polyphénoliques d'origine végétale de haut poids moléculaire. Leurs structures moléculaires possèdent plusieurs groupements hydroxyles sur les cycles aromatiques [Manach C. et al., 2004, De Freitas V. A. P. et al., 1998, Tapiero H. et al., 2002]. On les trouve depuis les racines jusqu'aux fruits. Les polyphénols naturels sont des métabolites secondaires. Ce qui signifie qu'ils n'exercent pas de fonctions directes au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal comme la croissance ou la reproduction. Ils sont plutôt impliqués dans la défense contre les radiations ultraviolettes ou les agressions par des pathogènes. Plusieurs milliers de polyphénols ont été identifiés chez les plantes en général et plusieurs centaines en ce qui concerne les plantes comestibles [Manach C. et al., 2004].

1- Structures

Pour parvenir aux structures spécifiques des tannins, nous donnons au préalable une classification sommaire généralisée des polyphénols.





Organigramme des polyphénols

Comme le montre l'arborescence ci-dessus, les tannins sont des dérivés des flavonoïdes qui se subdivisent en deux groupes :

- Les tannins hydrolysables (figure 1) : Ce sont des oligo ou des polyesters de sucre ou de polyol apparenté, d'un nombre variable d'acides phénols. Le sucre est généralement le glucose. L'acide phénol est soit l'acide gallique dans le cas des tannins galliques, soit l'acide hexahydroxydiphénique (HHDP).

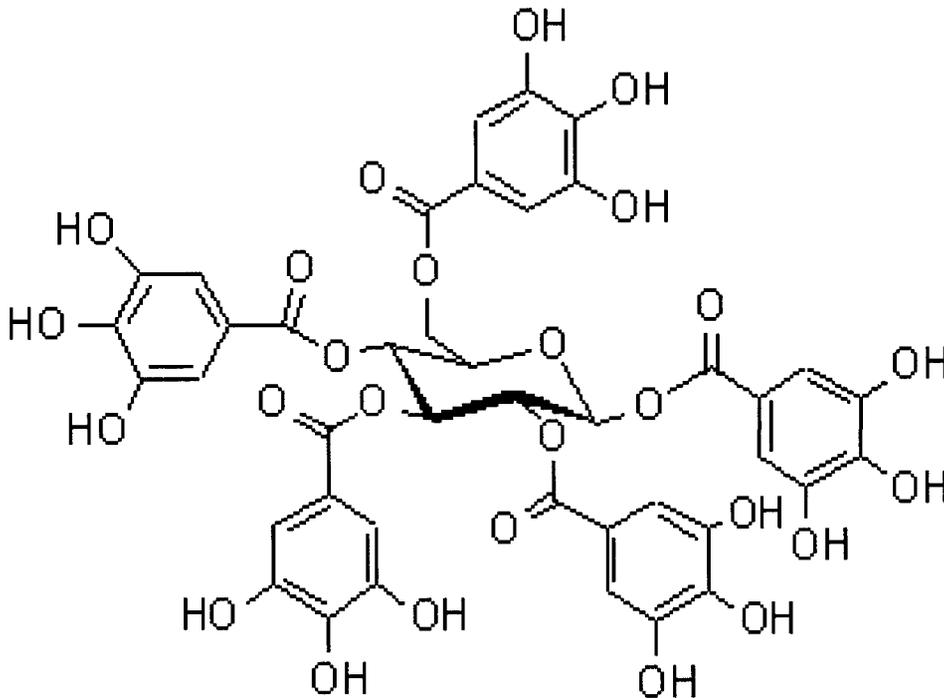
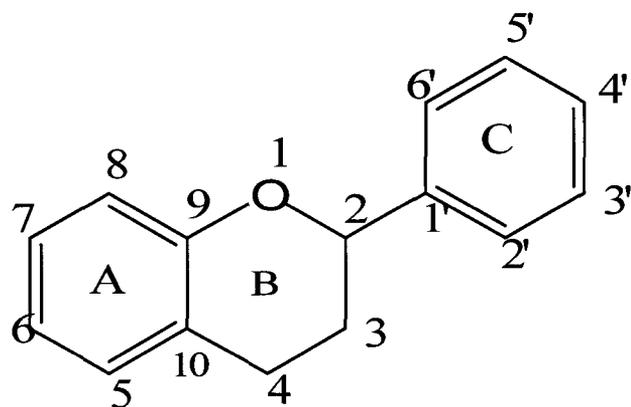


Figure 1 : Exemple de tannins hydrolysables : le penta-O-galloyl-β-D-glucose.

- Les tannins condensés ou proanthocyanidines, que nous étudierons dans le cadre de ce travail, sont des composés phénoliques hétérogènes capables de libérer des anthocyanidines lorsqu'ils sont traités à chaud en milieu acide. Les oligomères et polymères ont généralement le flavan-3-ol comme unité structurale de base (figure 2).



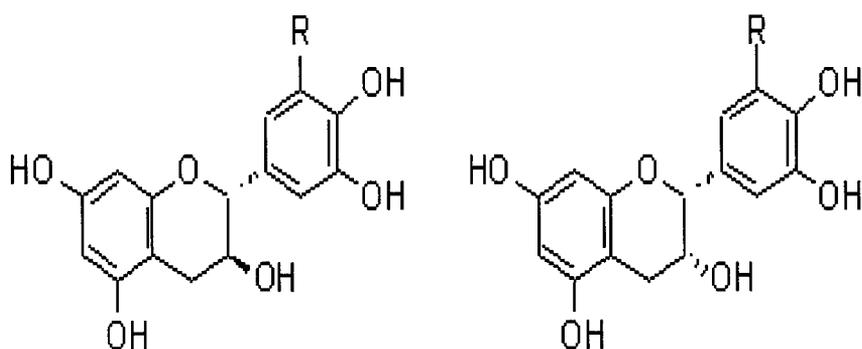
A: cycle phloroglucinol.

B: cycle catéchol pour les procyanidines ou cycle pyrogalloyl dans les prodéphinidines

C: cycle pyrane.

Figure 2 : Squelette structural de base des proanthocyanidines.

Les deux groupes majeurs des proanthocyanidines sont les procyanidines et les prodéphinidines [Bors W. et al., 2000]. Leurs monomères constitutifs sont la catéchine et l'épicatéchine pour les procyanidines, la gallocatéchine et l'épigallocatéchine pour les prodéphinidines (figure 3). Ces molécules se distinguent par la position de l'hydroxyle de l'hétérocycle oxygéné, 2,3-trans pour la catéchine et la gallocatéchine, 2,3-cis pour l'épicatéchine et l'épigallocatéchine.



1- R=H catéchine

2- R=H épicatechine

3- R=OH gallocatéchine

4- R=OH épigallocatéchine

Figure 3 : Monomères de proanthocyanidines.

Lorsque la polymérisation des procyanidines se fait par des liaisons $C_2 \rightarrow O \rightarrow C_7$ entre les monomères, on parle de procyanidines de type A. Quand elle se fait par des liaisons $C_4 \rightarrow C_6$ ou $C_4 \rightarrow C_8$, on parle de procyanidines de type B (figure 4).

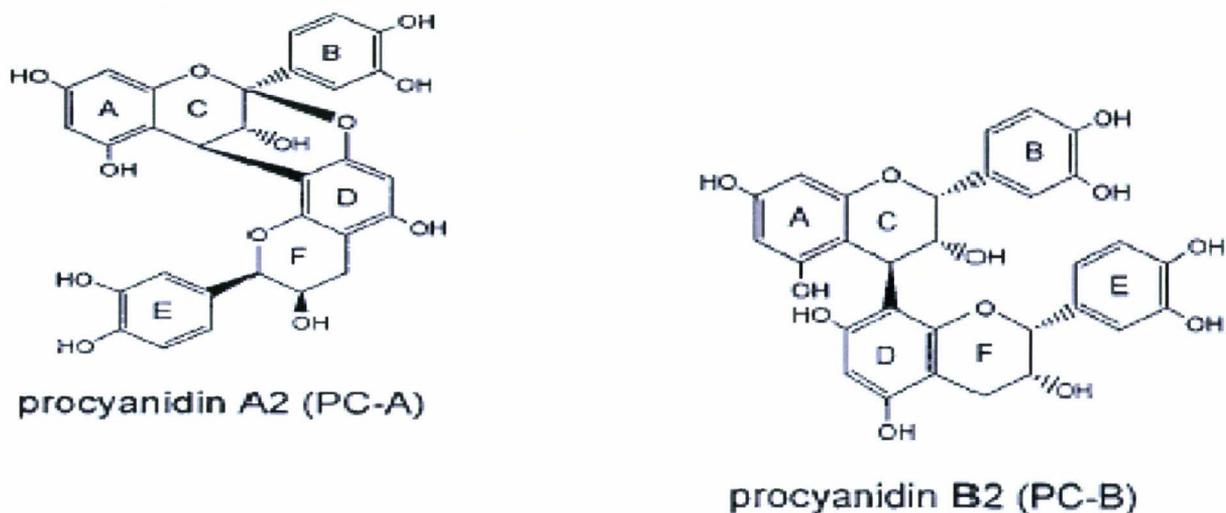


Figure 4 : Exemples de procyanidines de type A et B.

2- Propriétés biologiques

On entend par propriétés biologiques, les bienfaits qu'apportent les tannins issus de l'alimentation à l'organisme humain. En cela, de nombreuses études contribuent à leur connaissance. En autres propriétés, nous pouvons citer :

Le pouvoir antioxydant des tannins, c'est à dire leur capacité à piéger et à neutraliser les radicaux libres qui sont des espèces extrêmement réactives, et donc très destructrices, qui submergent les défenses naturelles de nos cellules [Frankel E. N. et al., 1993, Anner J. et al., 1994, Renaud S. et al., 1992]. L'étude des proanthocyanidines du vin rouge, du chocolat et bien d'autres aliments, a révélé leur très grande capacité antioxydant. Elle est largement supérieure à celle des autres antioxydants tels que la vitamine E, la vitamine C, les caroténoïdes, le cuivre, apportés par les aliments. Ce pouvoir antioxydant permet aux tannins de jouer un rôle protecteur accru contre les maladies cardio-vasculaires, par régulation de la pression artérielle, et les maladies de vieillissement dont la maladie d'Alzheimer en particulier, d'autant plus qu'ils constituent les antioxydants les plus abondants dans nos régimes alimentaires [Fitzpatrick D. F. et al., 1993]. Nous consommons quotidiennement

environ un gramme de polyphénols dont 50 mg en moyenne de tannins [Rios L. Y. et al., 2002].

La probable activité anti VIH des tannins condensés a été signalée par Hu et al, Kashiwada et al et Mahmood et al [Hu C. Q. et al., 1994, Kashiwada Y. et al., 1992, Mahmood N. et al., 1993].

Kashiwada et son équipe, ainsi que d'autres chercheurs, ont étudié leurs activités antitumorale, anti-inflammatoire et antiagrégant [Kashiwada Y. et al., 1992, Ching L. M. et al., 1994, De Oliveira M. M. et al., 1972, Kashiwada Y. et 1993].

Gordon et al et Steele et al, quant à eux, ont investi l'activité d'inhibition du stade d'initialisation du cancer des proanthocyanidines [Gordon M. H., 1996, Steele V. E., 2000].

Diker et son équipe ont étudié leur activité antibactérienne [Diker K. S., 1994].

L'activité anticariogénique des tannins condensés a été explorée par Otake et al et Sakanaka et al [Otake S., 1991, Sakanaka S., 1990].

II- LE FER

Propriétés biologiques

Le Fer, l'un des métaux les plus abondants de la croûte terrestre, est un élément de trace essentiel pour bon nombre d'organismes vivants en général et pour l'organisme humain en particulier.

Il est généralement apporté par l'alimentation. Dans celle-ci, le fer se présente sous les formes organique ou fer héminique et inorganique ou fer ferreux (Fe^{2+}), fer ferrique (Fe^{3+}) [Davies et al., 1982]. Le fer héminique provient de l'hémoglobine et de la myoglobine des aliments tels que la viande, le poisson et la volaille. 40% de la teneur en fer de ces aliments apparaît sous cette forme. Le fer non héminique est issu des produits laitiers, des œufs, des aliments d'origine végétale etc.

Le fer est partie intégrante de l'hémoglobine qui assure le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone au niveau du sang (2/3 du fer dans le corps s'y trouve) [Davies et al., 1982, Baynes et al., 1990]. Il entre dans la composition des cytochromes nécessaires aux cycles de production énergétique et des enzymes intervenants dans le système immunitaire. Le fer assure une fonction anticariogène (consolidation de la structure dentaire). Il participe à de nombreux métabolismes, par le biais d'enzymes mitochondriales dans lesquels il est un élément constitutif, ou à des activités d'oxydoréduction nécessaires à la respiration cellulaire et à la production d'énergie biologique. Une déficience en fer limite le transport de l'oxygène

aux cellules et provoque une grande fatigue, une diminution des performances au travail, une altération du système immunologique etc [Institute of Medicine, 2001, Haas J. D., et al., 2001, Bhaskaram P., 2001].

III- FORMATION DE COMPLEXES FER-TANNINS

Les polyphénols en général et les tannins en particulier sont connus pour leurs effets inhibiteurs de l'absorption intestinale du fer non hémérique issu de l'alimentation. Ces effets ont été identifiés pour la première fois par Disler et son équipe [Brune M. et al., 1989, Disler et al 1975a, Disler et al 1975b, Disler et al 1975c]. Ces études ont montré qu'il y avait une réduction drastique d'environ 60% de l'absorption du fer issu d'aliments consommés tel que la viande juste après la prise d'une tasse de thé de 200 à 250 ml [Disler et al 1975a, Disler et al 1975b, Disler et al 1975c, Gillooly et al., 1984, Rossander et al., 1979, Morck et al., 1983]. L'absorption du fer issu du pain ou d'une soupe de légumes est respectivement réduite du tiers ou du quart lorsqu'ils sont servis avec du thé en lieu et place d'eau [Disler et al 1975a, Disler et al 1975b]. L'absorption du fer du petit déjeuner des pays occidentaux est réduite de 56% lorsqu'ils sont accompagnés d'une tasse de 2,5 g de thé dissout dans 150 ml d'eau [Rossander et al., 1979]. La réduction est de 64% pour un hamburger consommé avec une tasse de 1,75 g de thé dissout dans 200 ml d'eau [Morck et al., 1983]. Elle est de 45% pour des flocons de maïs consommés avec une tasse de 5 g de thé dissout dans 150 ml d'eau [Derman et al., 1977]. Ces effets d'inhibition sont dus à la formation de complexes insolubles entre les hydroxyles phénoliques des tannins et le fer non hémérique apportés par l'alimentation [Brune M., et al., 1989]. Ce phénomène de complexation se produit généralement au niveau du duodénum [http://sickle.bwh.harvard.edu/iron_absorption.html].

L'inhibition est proportionnelle à la quantité de tannins consommée avec les aliments et la teneur en fer non hémérique de ceux-ci [Derman et al., 1977, Siegenberg et al., 1991]. Ce phénomène concerne les tannins de tous types d'aliments d'origine végétale [Rios L. Y., 2002, http://ecsoc2.hcc.ru/DP_TOP2/dp066/dp066.htm].

PROBLEMATIQUE

Pour mieux cerner le phénomène de complexation Fer-Tannins, nous allons indiquer le trajet du fer et des tannins des aliments consommés de la bouche jusqu'au duodénum où a lieu la formation des complexes.

- Le Fer

Rappelons que dans les aliments, le fer existe sous les formes organique et inorganique [Davies et al., 1982].

Fer organique : Fer héminique.

Dans les aliments, le fer organique se trouve exclusivement dans l'hémoglobine et la myoglobine des tissus animaux et restent en l'état de la bouche jusqu'au duodénum. A ce niveau, il est libéré par des enzymes pancréatiques et absorbé sous forme de métalloporphyrine [Conrad M. E. et al., 2000, Conrad M. E. et al., 1966, Conrad M. E. et al., 1967]. Le fer héminique ne forme donc pas de complexes avec les tannins mais ne représente que 10 à 15% soit 1 à 1,5 mg des 10 à 20 mg de fer apporté quotidiennement par l'alimentation. Son absorption effective par l'organisme représente en moyenne 0,5 mg soit environ le quart des besoins de l'homme par jour [ACC/SCN., 1992, www.sustaintech.org]. Le reste doit être comblé par le fer non héminique dont le taux réellement absorbé est d'environ 10 %.

Fer inorganique : Fer non héminique.

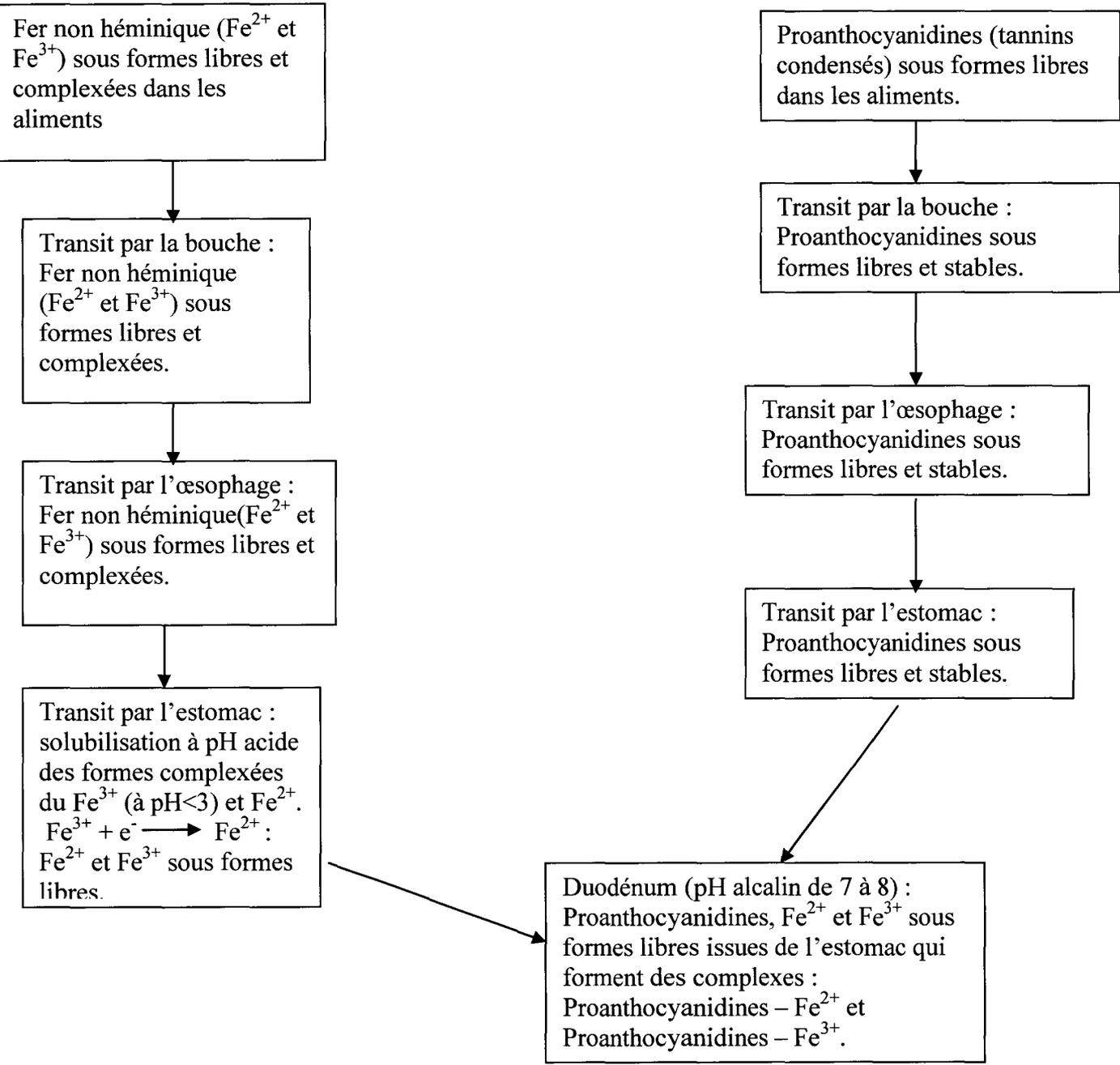
Dans les aliments, le fer non héminique, se retrouve sous formes libres ou en complexes avec divers composés. Ils passent en l'état de la bouche jusqu'à l'estomac. A ce niveau, l'environnement acide va permettre la solubilisation de la plupart des complexes pour libérer sous formes libres le fer ferreux et le fer ferrique [Van Dokkum et al., 1992]. Notons que la solubilisation des complexes de fer ferrique pour la libération du Fe^{3+} , forme majoritaire du fer dans les aliments, n'a lieu dans l'estomac qu'en condition spécifique de pH inférieur à trois [Layrisse M., et al., 1974]. En présence d'agents réducteurs comme l'acide ascorbique, 75 à 98 % du fer ferrique vont se réduire en fer ferreux [Forth et al., 1973]. Par la suite, le Fe^{2+} et le Fe^{3+} vont passer dans le duodénum. Un pH alcalin de 7 à 8 dans cet environnement va favoriser la réformation de complexes insolubles entre le fer ferreux,

ferrique, avant absorption, et des inhibiteurs tels que les tannins [Brune M. et al., 1989, Disler et al 1975a, Disler et al 1975b, Disler et al 1975c].

- Les Tannins

Nous nous intéresserons, spécifiquement pour notre étude, aux tannins condensés ou proanthocyanidines, d'autant plus qu'ils constituent l'une des classes de polyphénols les plus nombreux dans les aliments avec des propriétés biologiques meilleures [Manach C. et al., 2004, Tapiero H. et al., 2002, Bors W. et al., 2000]. Les tannins condensés se présentent en général sous formes libres dans les aliments [Scalbert A. et al., 2002]. Ils restent en l'état dans la bouche, en passant par le milieu gastrique où ils sont stables, jusqu'au duodénum. A ce niveau, ils forment des complexes stables et insolubles en présence de fer non héminique qui les empêchent d'atteindre l'intestin grêle pour leur métabolisme et absorption [Rios L. Y. et al., 2002, Brune M. et al., 1989, Disler et al 1975a, Disler et al 1975b, Disler et al 1975c]. Ces observations expliquent en partie leur faible taux d'absorption malgré leur présence majoritaire [Manach C. et al., 2004, Rios L. Y. et al., 2002].

Le trajet du fer non héminique et des proanthocyanidines des aliments de la bouche jusqu'au lieu de formation des complexes est illustré par l'organigramme ci-dessous.



Organigramme du trajet du fer non héminique et des Proanthocyanidines

Bien que les phénomènes de complexation du fer non héminique avec des molécules de tannins condensés soient établis, nous n'avons que très peu de renseignements sur les mécanismes les régissant [Rios L. Y. et al., 2002, Brune M. et al., 1989, Disler et al 1975a, Disler et al 1975b, Disler et al 1975c]. Sous quelles géométries ces complexes se forment ils? Quels groupements hydroxyles des tannins condensés interviennent-ils? Quels sont les arrangements de ces complexes? Etc.

Pour tenter de répondre à ces questions et afin d'élucider les mécanismes, nous avons décidé, au cours de ce travail, de modéliser la complexation du fer non héminique avec l'une des molécules les plus abondantes des proanthocyanidines dans l'alimentation : Le Procyanidine B2 (voir figure 4) [Tapiero H. et al., 2002].

La modélisation moléculaire empirique utilisant le champ de forces SPASIBA, défini au chapitre suivant, va être l'outil principal nous permettant de réaliser cette étude.

CHAPITRE II : Méthodes de calculs

La Modélisation Moléculaire se définit comme un ensemble de méthodes de calcul théorique utilisant l'outil informatique. Elle permet de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer ses propriétés physico-chimiques. La modélisation Moléculaire permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées [Szabo A. et al., 1986, Szabo A. et al., 1989, Allinger N. L. et al., 1987].

Une molécule est un ensemble d'atomes constitués de noyaux autour desquels gravitent des électrons qui sont disposés dans une structure tridimensionnelle. Pour chaque conformation considérée de la molécule, il est alors possible de lui associer une énergie moléculaire interne qui en est une caractéristique primordiale. Cette énergie est en principe obtenue par résolution exacte de l'équation de Schrödinger.

Lorsque celle-ci est établie sans introduction de données expérimentales autres que les constantes fondamentales, on parle de méthodes de mécanique quantique. Elles sont très coûteuses en temps de calcul et demandent beaucoup d'espace mémoire d'ordinateur. Ceci limite les études aux systèmes moléculaires de taille relativement réduite de l'ordre de quelques dizaines d'atomes [Boyd D. B., 1986, Davidson E. R., 1990].

Si, par contre, des informations additionnelles sont introduites pour la résolution de l'équation de Schrödinger, sous forme de données expérimentales connues, on parlera alors de méthodes de mécanique quantique semi-empiriques. L'objectif visé est la réduction du nombre d'intégrales en particulier celui des intégrales biélectroniques. La taille des systèmes moléculaires est de l'ordre de centaines d'atomes.

La détermination de l'énergie des systèmes macromoléculaires de l'ordre de milliers d'atomes nécessite l'emploi d'autres méthodologies. Leur principale propriété est de ne pas considérer de façon explicite les électrons, mais plutôt les déplacements nucléaires dans le champ moyen qu'ils créent. Ces méthodes sont dites empiriques. Elles se basent sur la connaissance de la fonction énergie potentielle moléculaire. Ces méthodes peuvent être classées en deux catégories suivant les types de calculs qu'elles font intervenir :

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

Les calculs de dynamique moléculaire : Ils introduisent une dimension supplémentaire qui est le temps et fournissent une description additionnelle qui est le mouvement. Ils

permettent de déterminer les propriétés dynamiques du système à partir de la résolution des équations de mouvements de Newton.

Dans ce chapitre, les méthodes de mécanique quantique et semi-empiriques seront présentées brièvement. L'accent sera mis sur les méthodes empiriques.

I- METHODES QUANTIQUES

1- Ab Initio

La chimie quantique est la détermination des différentes propriétés de la matière en utilisant comme base, les principes de la mécanique quantique [Slater J. C., 1930]. L'équation centrale dans la mécanique quantique est l'équation de Schrödinger, qui s'écrit pour les états stationnaires,

$$H\Psi = E\Psi$$

1

Où H est l'hamiltonien qui incorpore tous les termes d'énergie aussi bien ceux apportés par les noyaux (énergie cinétique et potentielle) que ceux apportés par les électrons. Ψ est la fonction d'onde du système, fonction des coordonnées des noyaux, des électrons et contient toute l'information du système. E est l'énergie totale. Les valeurs propres de H sont les valeurs observables de cette énergie et les fonctions d'onde correspondantes sont les fonctions propres associées. Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont : La géométrie moléculaire, les stabilités relatives des conformères, les spectres vibrationnels, les moments dipolaires et quadrupolaires, les spectres électroniques ainsi que des fonctions descriptives de la réactivité, telles que les charges atomiques. Toutefois, la précision avec laquelle on peut espérer calculer ces quantités est très variable selon la nature de ces propriétés

Cette équation ne pouvant être résolue exactement pour les systèmes moléculaires, on doit donc effectuer un certain nombre d'approximations :

- Approximation de Born Oppenheimer.

Elle permet de séparer les mouvements des noyaux de ceux des électrons. Ceci est rendu possible car les électrons sont beaucoup plus légers que les noyaux et peuvent ajuster rapidement leur distribution lorsque les noyaux, plus lourds, changent leurs positions. Cela

revient donc à résoudre les mouvements des électrons dans un champ de noyaux fixes. L'équation (1) devient

$$H_{el}\Psi_{el}(r,R) = E_{eff}(R)\Psi_{el}(r,R)$$

2

Où H_{el} est l'hamiltonien électronique, $\Psi_{el}(r,R)$ la fonction d'onde électronique qui dépend des coordonnées des électrons r et des noyaux R . E_{eff} est l'énergie effective qui dépend des coordonnées des noyaux, R . L'hamiltonien défini dans l'équation (3) pour une molécule contenant n électrons ayant une masse m_e et N noyaux avec les indices i et α respectivement comme indices de sommation sur tous les électrons et les noyaux, s'exprime par l'équation suivante :

$$H^{el} = -\sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{8\pi^2 m_e} - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z_\alpha e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{i\alpha}} + \sum_{i<j} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}$$

3

*E cinétique
Electrons*

*Attraction
noyaux électrons*

*Répulsion
électrons - électrons*

Le dernier terme empêchant la séparation de l'équation de Schrödinger en n équations à un électron qui seraient plus simples à résoudre, l'équation (3) peut s'exprimer d'une façon plus simple en introduisant les unités atomiques.

$$H^{el} = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}} + \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}}$$

4

- Approximation de Hartree-Fock

On l'appelle aussi approximation des électrons indépendants [Hartree D. R., 1928, Flock V. et al., 1930, Daudel J. P. et al., 1982, Rivail J. L., 1989]. 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.

- Approximation L. C. A. O (Linear Combination of Atomic Orbitals)

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

- Approximation de troncature

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

Sur la base de ces approximations, l'équation de Schrödinger se résout par une méthode itérative appelée SCF (Self Consistent Field ou Champ Auto Cohérent). Les itérations sont répétées jusqu'à l'obtention de la convergence [March N. H. et al., 1993]. Lors de la résolution du problème, le calcul d'un certain nombre d'intégrales, dites mono-électroniques et bi-électroniques est nécessaire.

Limitations des méthodes quantiques *Ab Initio*

Ces méthodes utilisent le plus souvent le modèle des orbitales atomiques obtenu à partir du développement de fonctions gaussiennes et nécessite le calcul de toutes les intégrales électroniques. Elles demandent des moyens de calculs importants et permettent de travailler actuellement sur des systèmes de l'ordre de dix à quelques dizaines d'atomes lourds. L'avantage de ces méthodes réside dans la qualité des résultats obtenus.

2- Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT)

Le fondement de cette théorie repose sur le théorème de Kohn et Sham [Li Y. S. et al., 1993, Delley B., 1990, Ragot S. et al., 2004]. Elle permet de déterminer la structure électronique d'une molécule en remplaçant les fonctions d'ondes électroniques des méthodes *Ab Initio* par la densité électronique en tant qu'entité physique fondamentale. Kohn et Sham ont démontré que toutes les propriétés d'un système dans un état fondamental non dégénéré sont complètement déterminées par sa densité électronique. La mise en œuvre de cette théorie implique la disponibilité d'expressions approchées de la fonctionnelle énergie échange-corrélation et la précision des résultats que l'on obtient dépend, dans une large mesure, de la qualité de ces approximations. La partie échange de cette fonctionnelle pouvant être traitée exactement, il est clair que l'élaboration d'approximations performantes de la partie corrélation constitue un enjeu majeur de la théorie.

3- Méthodes semi-empiriques

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

Approximations

L'objectif commun de ces méthodes est de réduire dans une proportion importante, le nombre d'intégrales à calculer et en particulier, celui des intégrales biélectroniques. Elles utilisent une autre approche fondée sur les approximations suivantes [Daudel R. et al., 1971] :

- La base d'orbitales atomiques (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. Un certain nombre d'intégrales biélectroniques à un ou deux centres sont également négligés.

- Les termes diagonaux de la matrice du cœur sont estimés au moyen de relations empiriques.

- La plupart des intégrales mono et biélectroniques à un centre est estimée à partir de données tirées de spectres électroniques des atomes.

- Les intégrales électroniques sont soit calculées analytiquement à partir des orbitales de SLATER, soit calibrées par la méthode de type «moindre carré» de façon à reproduire le mieux possible les données expérimentales.

Comme méthodes semi-empiriques, nous pouvons sommairement citer :

- CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) [Pople J. A. et al., 1966].

- NDDO (Neglect of Diatomic of Differential Overlap) [Pople J. A., 1953].

- AM1 (Austin Model 1) [Dewar M. J. S. et al., 1985].

- PM3 (Parametric Method 3) [Stewart J. J. P. et al., 1990, Marcus W. J. et al., 1994].

Ces méthodes sont moins précises que *l'ab initio* et la DFT. Le nombre considérable d'approximations et de simplifications amène à des résultats dont la précision et la fiabilité peuvent être discutables.

II- METHODES EMPIRIQUES

La description théorique des systèmes biologiques est un enjeu majeur. De tels systèmes présentent un niveau de complexité qui dépasse de loin d'autres formes de la matière. La taille des macromolécules, le nombre de leur degré de liberté interne et l'étendue de l'espace conformationnel qu'elles occupent, posent des problèmes qui nous poussent aux limites des possibilités de calcul.

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

Les méthodes empiriques ont pour principale propriété de ne pas considérer de façon explicite les électrons mais plutôt les déplacements nucléaires dans un champ moyen créé par les électrons. Elles visent à étudier des systèmes macromoléculaires avec une modélisation fondée sur la mécanique classique en utilisant les approximations suivantes :

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

Le développement des méthodes empiriques a permis d'appréhender les systèmes macromoléculaires dans leur comportement statique (mécanique moléculaire) et dynamique (dynamique moléculaire), seuls ou dans leur environnement. Ces méthodes sont essentiellement fondées sur la connaissance de la fonction énergie potentielle empirique. Celle-ci est fonction des déplacements atomiques des systèmes moléculaires autour de leur position d'équilibre. L'ensemble des paramètres permettant l'ajustement de l'hypersurface d'énergie potentielle calculée aux données expérimentales ou dérivant de la mécanique quantique est appelé champ de forces moléculaire. Le plus souvent, un champ de forces décrit les molécules à l'aide de coordonnées internes pour décrire les liaisons chimiques. Depuis les travaux d'Urey-Bradley dans les années 1930, de nombreuses études théoriques ont été

menées afin de modéliser une fonction énergie potentielle moléculaire adéquate [Urey H. C. et al., 1931]. Cela a entraîné une multitude de fonctions avec des expressions analytiques différentes et par conséquent des paramètres différents. Celles-ci excellent à des degrés différents dans la reproduction des données expérimentales. De cet ensemble de fonctions énergie potentielle empirique émerge deux familles :

- Le champ de forces spectroscopique Urey-Bradley-Shimanouchi (U. B. S.) [Shimanouchi T., 1963]. Les paramètres intra ou intermoléculaires sont obtenus par simple comparaison des fréquences théoriques et des fréquences observées, Infrarouge ou Raman, pour une molécule isolée ou dans le cristal. Il est souvent admis qu'un champ de forces spectroscopique est performant lorsqu'il est capable de reproduire toute fréquence de vibration expérimentale avec une déviation standard de l'ordre de 10% [Derreumaux P., 1988].

- Le champ de forces de mécanique moléculaire [Clark M. et al., 1989, Weiner S. J. et al., 1986]. Il permet la détermination des structures et énergies moléculaires des états stables, ainsi que les différentes caractéristiques macroscopiques et microscopiques. La méthode accédant à ces informations est la mécanique moléculaire. Elle couvre les calculs statiques faits sur les systèmes. La méthode recouvrant les calculs d'exploration du comportement en fonction du temps est donnée par la dynamique moléculaire.

Notons toute fois que la fiabilité et la précision des résultats des méthodes empiriques sont directement liées à l'expression analytique de la fonction énergie potentielle moléculaire et aux paramètres utilisés. Les données théoriques ne peuvent être validées que par comparaison avec des données expérimentales.

1- Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est basée sur la connaissance de la fonction énergie potentielle moléculaire empirique et des paramètres qui l'accompagnent. Elle est habituellement limitée à la détermination de la géométrie de la molécule isolée, des grandeurs thermodynamiques et quelque fois des propriétés vibrationnelles. En général, la détermination à lieu à l'état gazeux et à la température du zéro absolu.

Les étapes de mécanique moléculaire sont :

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

Les champs de forces de mécanique moléculaire couramment utilisés sont AMBER [Kollman P. A. et al., 1986], CHARMM [Nilsson L. et al., 1986], MM3 [Allinger N. L. et al., 1989], GROMOS [Van Gunsteren W. F. et al., 1987], TRIPOS [Clark M. et al., 1989] et DISCOVER [BIOSYM Technologies, Inc.]. Ils se basent tous sur des fonctions potentielles utilisant des expressions analytiques différentes et par conséquent des paramètres différents.

- Fonction énergie potentielle empirique

La fonction énergie potentielle empirique 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 se définit comme suit :

$$E_T = E_{\text{liantes}} + E_{\text{non liantes}}$$

Les interactions liantes sont en général la somme des termes des liaisons, d'angles de valence, d'angles dièdres ou torsions et des déformations hors du plans ou torsions impropres.

$$E_{\text{liantes}} = E_{\text{liaisons}} + E_{\text{angles}} + E_{\text{torsions}} + E_{\text{impropres}}$$

$$E_{\text{liaisons}} = E(r) = \frac{1}{2} \sum K_r (r - r_0)^2 \text{ avec :}$$

K_r : Constante de force de liaison.

r : Longueur instantanée de la liaison.

r_0 : Longueur d'équilibre (énergie potentielle minimum).

$$E_{\text{angles}} = E(\theta) = \frac{1}{2} \sum K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \text{ avec :}$$

K_θ : Constante de force d'angles.

θ : Valeur instantanée de l'angle.

θ_0 : Valeur de l'angle à l'équilibre.

Les formes du potentiel de torsion sont variées. AMBER, CHARMM et GROMOS possèdent un potentiel sinusoïdal d'ordre 2 ou 3 (série de Fourier) [Kollman P. A. et al., 1986, Nilsson L. et al., 1986, Van Gunsteren W. F. et al., 1987].

$$E_{\text{torsions}} = E(\tau) = \frac{1}{2} \sum V_{\tau} [1 + \cos(n\Phi - \gamma)] \text{ avec :}$$

V_{τ} : Barrière de rotation interne.

n : Multiplicité ou nombre de minima.

Φ : Angle de rotation.

γ : Phase ou valeur minimale de la variable Φ .

L'expression du potentiel de la déformation hors du plan ou torsion impropre est identique dans AMBER, CHARMM et GROMOS [Kollman P. A. et al., 1986, Nilsson L. et al., 1986, Van Gunsteren W. F. et al., 1987].

$$E_{\text{impropre}} = E(\omega) = \frac{1}{2} \sum K_{\omega} (\omega - \omega_0)^2 \text{ avec :}$$

K_{ω} : Constante de force.

ω : Valeur d'angle impropre entre une liaison et le plan formé par les deux autres liaisons d'une configuration de quatre atomes en Y.

ω_0 : Valeur d'angle à l'équilibre.

Le potentiel des interactions liantes devient donc :

$$E_{\text{liantes}} = \frac{1}{2} \sum K_r (r - r_0)^2 + \frac{1}{2} \sum K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 + \frac{1}{2} \sum V_{\tau} [1 + \cos(n\Phi - \gamma)] + \frac{1}{2} \sum K_{\omega} (\omega - \omega_0)^2.$$

Le potentiel des interactions non liantes se définit, quant à lui, comme suit :

$$E_{\text{non liantes}} = E_{\text{LJ}} + E_{\text{H}} + E_{\text{ES}}$$

où E_{LJ} est le terme des interactions de types Lennard-Jones ou terme 6-12 [Lennard-Jones J. E., 1949].

$$E_{\text{LJ}} = \frac{A_{i,j}}{R_{i,j}^{12}} - \frac{B_{i,j}}{R_{i,j}^6} \text{ où } A_{i,j} \text{ et } B_{i,j} \text{ sont des constantes et } R_{i,j} \text{ la distance entre atomes } i \text{ et } j.$$

- E_{H} est le terme des liaisons hydrogènes ou terme 10-12.

$$E_H = \frac{C_{i,j}}{R_{i,j}^{12}} - \frac{D_{i,j}}{R_{i,j}^{10}} \text{ où } C_{i,j} \text{ et } D_{i,j} \text{ sont des constantes et } R_{i,j} \text{ la distance entre atomes } i \text{ et } j.$$

E_{ES} est le terme des interactions électrostatiques.

$$E_{ES} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon R_{i,j}} \text{ où } \epsilon \text{ est la constance diélectrique, } q_i \text{ et } q_j \text{ sont les charges résiduelles}$$

des atomes i et j . $R_{i,j}$ est la distance entre les atomes i et j . ϵ est la constante diélectrique du milieu.

Le potentiel des interactions non liantes devient donc :

$$E_{\text{non liantes}} = \sum \left(\frac{A_{i,j}}{R_{i,j}^{12}} - \frac{B_{i,j}}{R_{i,j}^6} \right) + \sum \left(\frac{C_{i,j}}{R_{i,j}^{12}} - \frac{D_{i,j}}{R_{i,j}^{10}} \right) + \sum \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon R_{i,j}}$$

- Paramétrisation

Les structures simulées et les propriétés calculées dépendent essentiellement de la fonction énergie potentielle et des paramètres utilisés. La fiabilité du champ de forces de mécanique moléculaire est liée à sa capacité à 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 large domaine d'applications. L'étape de paramétrisation permet d'obtenir un tel champ de forces. La détermination de l'ensemble des constantes de forces se fait par comparaison avec des valeurs expérimentales en rapport avec la structure (liaisons, angles, paramètres du réseau cristallin...), les énergies, la thermodynamique (chaleur de formation ou de sublimation), les électrons (moment dipolaire) etc. A défaut de grandeurs expérimentales, la comparaison peut se faire avec des valeurs théoriques calculées par mécanique quantique telles que différence d'énergie ΔE , moment dipolaire μ

Les fréquences de vibration sont ici utilisées comme moyen de vérification de la validité du champ de forces. Cependant, les écarts moyens produits entre les valeurs calculées et observées peuvent être de l'ordre de 30 à 100 cm^{-1} , écart significatif pour un spectroscopique d'une inadéquation dans le champ de forces.

- Minimisation

Une fois qu'il est possible de calculer l'énergie totale de la molécule à partir de la fonction énergie potentielle décrite précédemment, la structure recherchée doit correspondre à la géométrie d'équilibre pour laquelle l'énergie est minimale. Cette procédure de minimisation est l'une des premières utilisations des champs de forces pour des systèmes macromoléculaires obtenus par la RMN, la diffraction des rayons X.... afin de corriger les principaux défauts tels que les mauvais contacts de Van Der Waals, les liaisons, les angles ou les 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 de système ayant un nombre important de degré 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 [Allinger L., 1976, Levitt M., 1982].

Les méthodes de minimisation sont de deux ordres :

- Les méthodes dites aux dérivées premières

Elles permettent l'élimination rapide des mauvais contacts. Les plus utilisées sont :

La méthode de la plus grande pente (Steepest descent)

Les modifications de structures s'effectuent dans une direction opposée au gradient de l'énergie, direction vers laquelle $E(r)$ diminue localement le plus rapidement [Wiberg K., 1965]. 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

La méthode est la même que pour la précédente mais on tient également compte des itérations précédentes pour déterminer la direction de minimisation [William J. et al., 1968, Van Gunsteren W et al., 1982]. Elle est plus coûteuse en temps de calcul que la première. Elle est utilisée généralement après quelques itérations de la première méthode sous peine de ne pas converger.

- Les méthodes dites aux dérivées secondes

Elles offrent la possibilité d'augmenter le taux de convergence, lorsque la fonction énergie potentielle est une fonction quadratique du déplacement à partir du minimum. Les algorithmes les plus utilisés sont ceux de "Newton-Raphson" et "Adapted Basis set Newton-Raphson" [Boyd G., 1970, Brooks B. et al., 1983]. Elles utilisent la matrice hessienne, matrice des constantes de forces, nécessaire également pour le calcul des modes normaux des systèmes macromoléculaires.

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

2- Dynamique moléculaire

Le but de la dynamique moléculaire est de balayer l'espace conformationnel des molécules. Ces molécules comportent un grand nombre de degrés de liberté, fonction de leur complexité. Les méthodes expérimentales qui fournissent des données dynamiques sont la diffraction des rayons X qui renseigne sur les fluctuations isotropes dans le cristal, la diffusion des neutrons qui renseigne sur les mouvements moléculaires, la RMN qui renseigne sur la labilité des hydrogènes et les distances interatomiques en solution, la RPE qui renseigne sur la fluctuation des atomes lourds et les spectroscopies IR, Raman qui renseignent sur les modes de vibrations. Cependant, ces méthodes ne permettent qu'un accès incomplet aux mouvements moléculaires. Il est intéressant, grâce aux ressources informatiques actuelles, de simuler des mouvements moléculaires sur des durées atteignant quelquefois plusieurs nanosecondes. L'espace conformationnel d'un système peut être exploré et les grandeurs thermodynamiques associées calculées.

Principe

La dynamique moléculaire est basée sur l'intégration des équations du mouvement de Newton : $-\text{grad}(E(r)) = \sum_i m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2}$. La solution de cette équation décrit les mouvements de la molécule dans l'espace et le temps. La température du système est alors calculé par : $E_{\text{cinétique}} = \frac{1}{2} \sum_i m_i \left(\frac{dr_i}{dt}\right)^2 = \frac{3}{2} NkT$ et n'a aucune signification réelle mais représente plutôt, les barrières énergétiques que la molécule est autorisée à franchir. Si le système est isolé, $E_{\text{totale}} = C^{\text{te}}$. Nous avons donc affaire à un ensemble microcanonique ou NVE [Reichl L. E., 1983]. Si par contre, il existe un échange d'énergie avec l'extérieur du système, les molécules sont soumises à une force aléatoire moyenne qui est nulle dans le temps. L'équation complète s'écrit alors : $m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} + \beta_i \frac{dr_i}{dt} = F_i - f_i(t)$ où $f_i(t)$ est la force aléatoire, β_i un coefficient de friction appliqué à chaque atome. Le système peut aussi être simulé dans le vide ou dans une boîte remplie de solvant, c'est-à-dire à volume constant. Dans le cas où la simulation s'effectue à température constante, nous avons un ensemble dit canonique ou NVT. Les vitesses des atomes sont étalonnées à chaque pas de simulation pour conserver une énergie cinétique constante.

Algorithmes

Les algorithmes de dynamique moléculaire sont équivalents mais diffèrent par l'ordre des différentes étapes de calcul. L'algorithme le plus utilisé est celui de Verlet qui est récurrent et d'ordre 2 [Verlet L., 1967]. Il conserve la quantité de mouvement et l'énergie en permettant une bonne précision de calcul. Un autre algorithme utilisé est celui de "Leap Frog" [Van Gunsteren W. et al., 1977].

Mise en œuvre

Il faut tout d'abord choisir une structure de départ, proche de la structure expérimentale. Viennent ensuite quatre étapes principales :

- La minimisation de la structure où les "mauvais contacts" sont éliminés par les méthodes précédemment citées.

- La thermalisation où le système est amené à la température de simulation. Les équations du mouvement sont alors intégrées afin d'élever régulièrement la température.

Généralement, la thermalisation est atteinte au bout d'une dizaine de picosecondes de simulation.

- L'équilibrage où on stabilise le système à la température de simulation. Il y a un échange entre l'énergie cinétique et l'énergie potentielle du système.

- La phase dynamique proprement dite où sont sauvegardées toutes les picosecondes par exemple, les différentes structures et vitesses pour rendre compte de l'histoire de la dynamique moléculaire.

- Enfin, l'analyse de la dynamique qui conduit à des données statistiques en fonction du temps des différentes propriétés de la molécule.

Analyse

Les données statistiques en fonction du temps permettent de faire l'historique des fluctuations structurales (torsions, angles, distances), thermodynamiques et énergétiques des systèmes moléculaires pendant la dynamique moléculaire. Comparées aux grandeurs expérimentales, les valeurs théoriques ainsi obtenues renseignent sur le comportement donc la viabilité des systèmes dans un environnement donné en phase gaz ou dans un solvant.

Comme autres méthodes de dynamiques, nous pouvons citer :

3- Dynamique stochastique

La caractéristique essentielle de cette méthode est le fractionnement du système moléculaire en plusieurs régions selon leur intérêt [Berkowitz M. et al., 1984, Brunger A. et al., 1984]. Elle est utilisée quand l'intérêt est limité à une portion d'un grand système et les détails moléculaires du reste du système ne sont pas concernés.

4- Dynamique Monte Carlo

N'importe quel système qui peut être simulé avec les algorithmes de dynamique peut l'être avec la technique Monte Carlo. Elle est généralement utilisée pour évaluer numériquement par le moyen de la recherche aléatoire, les intégrales multidimensionnelles qui sont assez difficiles à résoudre par les méthodes analytiques [Clementi E. et al., 1989].

Après ce tour d'horizon des différentes méthodes de modélisation moléculaire, nous allons pouvoir caractériser les complexes fer non hémistique - tannins condensés avec une méthode développée dans notre laboratoire. Il s'agit du champ de forces empirique SPASIBA. Au préalable, nous allons procéder, dans le chapitre suivant, à la paramétrisation de ce champ de forces associé au fer non hémistique.

CHAPITRE III : Paramétrisation du Champ de Forces SPASIBA associé au fer non hémistique (Fe^{3+} , Fe^{2+}).

Depuis de nombreuses années, la mécanique moléculaire s'est imposée comme étant un outil performant pour l'étude de la structure de systèmes moléculaires et de ses propriétés dérivées. Les champs de forces tels AMBER, CHARMM, MM3, GROMOS, TRIPOS ont été depuis étendus à de nombreuses fonctions chimiques [Weiner S. J. et al., 1986, Nilsson L. et al., 1986, Allinger N. L. et al., 1989, Van Gunsteren W. F. et al., 1987, Clark M. et al., 1989]. Par contre, aucun d'entre eux ne donne une bonne représentation du spectre de vibration. Alors, si l'on considère la dynamique moléculaire comme l'application souhaitée, il est impératif que le champ de forces reproduise au moins les structures et les propriétés vibrationnelles d'un système moléculaire pour espérer étudier le comportement dynamique de celui-ci.

La seule chose qui soit réellement importante en modélisation moléculaire empirique est la qualité du champ de forces que l'on utilise. De lui dépend essentiellement la qualité des résultats, leur fiabilité et la confiance qu'on peut leur accorder. Le champ de forces SPASIBA développé au laboratoire, a été conçu pour reproduire dans le même temps, les structures moléculaires, les énergies conformationnelles et les fréquences de vibration.

Les fonctions chimiques déjà paramétrées concernent les alcanes, les alcènes, les acides carboxyliques, les acides aminés aliphatiques, les esters carboxyliques, les groupements phosphates, les fonctions éther, alcool et acétal [P. Derreumaux et al., 1993, M. Chhiba et al., 1996, F. Tristram et al., 1997]. Ces différents paramètres ont permis l'étude de protéines, de lipides et de saccharides [Derreumaux P. et al., 1993, Chhiba M. et al., 1996, Tristram F. et al., 1997].

Cette liste ci-dessus nous indique clairement que la paramétrisation par SPASIBA du fer inorganique (Fe^{2+} , Fe^{3+}) n'a jusqu'à présent pas encore été faite. Pour espérer étudier les mécanismes de formation de complexes du fer non hémique avec les tannins condensés par le champ de forces SPASIBA, il nous faut donc, au préalable, établir les paramètres relatifs aux interactions du Fe^{2+} , Fe^{3+} avec l'oxygène. Ceci d'autant plus que la formation des complexes a lieu entre le fer inorganique et les hydroxyles phénoliques des tannins condensés [Brune M. et al., 1989].

Dans ce chapitre, nous allons définir en premier lieu, la forme analytique de la fonction empirique énergie potentielle moléculaire du champ de forces SPASIBA, puis la procédure de calcul. Elle sera suivie, en deuxième partie, de la méthode de paramétrisation des interactions du fer non hémique avec l'oxygène.

I- CHAMP DE FORCES SPASIBA

1- Définition

La fonction énergie potentielle empirique SPASIBA ou Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability est une combinaison du potentiel AMBER et du potentiel Urey-Bradley-Shimanouchi [Weiner S. J. et al., 1986, Shimanouchi T., 1963].

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

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

L'expression de la partie du potentiel provenant d'AMBER (V_{AM}) est la suivante :

$$\begin{aligned}
 V_{AM} = & \sum_{\text{dièdres}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\Phi - \gamma)] + \sum_{\text{nonliés}} \left(\frac{A_{i,j}}{12} - \frac{B_{i,j}}{6} \right) \\
 & \frac{1}{r_{i,j}^2} \\
 & \text{(I)} \qquad \qquad \qquad \text{(II)} \qquad \qquad \text{(2)} \\
 & + \sum_{\text{nonliés}} \left(\frac{q_i q_j}{\epsilon_{i,j}} \right) + \sum_{\text{liaisonsH}} \left(\frac{C_{i,j}}{12} - \frac{D_{i,j}}{10} \right) \\
 & \frac{1}{r_{i,j}^2} \\
 & \text{(III)} \qquad \qquad \qquad \text{(IV)}
 \end{aligned}$$

Le premier terme (I) correspond au potentiel de torsion qui est un simple potentiel sinusoïdal d'ordre 2 ou 3 dépendant de la symétrie de la rotation considérée. Les paramètres V_n , Φ , n et γ sont respectivement la barrière de rotation, l'angle dièdre relatif à l'axe de rotation, l'ordre ou la multiplicité (nombre de minima) et la phase. Il est important de noter que la barrière de rotation dépend du nombre de coordonnées internes de torsion définies autour de l'axe de rotation. Cette même expression est utilisée pour les déformations angulaires hors du plan ou torsions impropres.

Les termes II, III et IV représentent les interactions entre atomes non liés. Le terme II rend compte de l'énergie potentielle d'origine répulsive (premier terme de II) qui provient des interactions dipôle-dipôle induites par la charge d'un atome en présence d'un autre atome. Le second terme de II rend compte de l'énergie potentielle d'origine dispersive due aux répulsions nucléaires et électroniques. A_{ij} et B_{ij} sont les paramètres de Lennard-Jones pour chaque type de paire d'atomes i et j . Le terme III rend compte de l'énergie potentielle d'origine électrostatique associée à une paire d'atomes i et j non liés séparés par une distance r_{ij} et porteurs de charges résiduelles atomiques q_i et q_j . ϵ est la constante diélectrique du milieu, égale à 1 pour les calculs réalisés en phase gaz ou en solution avec des molécules d'eau explicites. Elle peut dépendre de la distance ou avoir une forme sigmoïdale [Daggett V. et al., 1991].

Ces termes II et III correspondent respectivement à des interactions de Van Der Waals et de Coulomb. Ils reflètent la répulsion à courte distance (premier terme de II), l'attraction à longue distance (second terme de II) et des interactions électrostatiques (terme III). 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. C_{ij} et D_{ij} sont des constantes spécifiques à chaque type de liaison hydrogène.

Le potentiel de Lennard-Jones, représentant le terme II, peut être remplacé par un potentiel de Buckingham qui est fonction exponentielle de r_{ij} [Lennard-Jones, 1949, Buckingham A. D. et al., 1970]. De même, le terme électrostatique III tient parfois compte des interactions multipolaires [Allinger N. L., 1983]. D'autres auteurs ont amélioré le terme IV afin de tenir compte de la dépendance angulaire de la liaison hydrogène [Dunitz J. D., 1985].

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

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

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

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

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

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

La combinaison des potentiels V_1 , V_2 et V_3 est appelée champ Urey-Bradley [Urey H. C. et al., 1931]. Il contient le potentiel associé aux mouvements d'élongation (V_1), de déformation angulaire (V_2) et le potentiel de répulsion 1-3 (V_3) entre deux atomes liés à un même atome central. Dans ces expressions, r_{ij0} , θ_{ij0} et q_{ij0} sont les valeurs à l'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). K ($\text{kcal.mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$), H ($\text{kcal.mol}^{-1} \text{ .rad}^{-2}$) et F ($\text{kcal.mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$) sont les constantes de forces quadratiques. K' , H' et F' sont les termes linéaires correspondants. Le potentiel V_3 défini par Urey-Bradley vient de la relation entre la variable q , les liaisons et l'angle de valence [Urey H. C. et al., 1931]. D'après Shimanouchi, les constantes de forces K' , H' et F' sont liées par les relations suivantes [Shimanouchi T., 1963] :

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

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

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

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

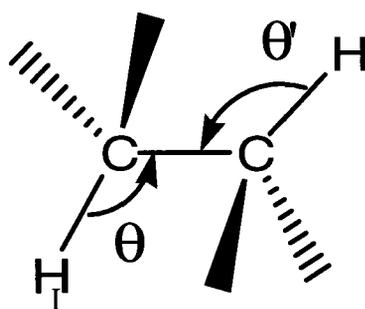
Le potentiel V_4 est composé de F_{red} ainsi que de deux termes d'énergie d'interaction (V_{1-4tg} et V_L) caractéristiques des groupements méthyle CH_3 et méthylène CH_2 . F_{red} traite la redondance liaison-angle qui apparaît quand un atome central est lié à quatre autres atomes dans l'espace (tous les six angles autour d'un atome central ne peuvent croître en même temps). Selon Shimanouchi, ce terme F_{red} a la forme suivante [Shimanouchi T., 1963] :

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

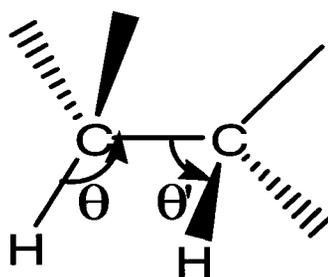
où les coefficients a_{ij} , b_{ij} , c_{ij} , et d_{ij} sont calculés [Derreumaux P. et al., 1993].

Le potentiel d'interaction $V_{1-4\text{tg}}$ et le terme d'interaction angulaire V_L sont deux termes croisés entre liaisons et angles. $V_{1-4\text{tg}}$ est caractéristique des groupements CH_3 et CH_2 , mais peut être aussi défini pour un atome d'hydrogène comme dans le cas par exemple des deux anomères du glucose [Lanczos C., 1970].

Auparavant, dans les calculs de spectroscopie vibrationnelle, le potentiel $V_{1-4\text{tg}}$ était inclus uniquement lorsque l'angle dièdre θ_{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. Elle est plus simple que la modulation cosinus couramment utilisée pour les termes en question. La forme analytique du potentiel $V_{1-4\text{tg}}$ est donc la suivante :

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

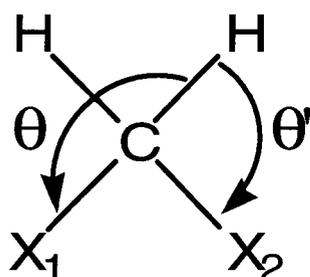
où la constante de force f est égale à t ou g dans les domaines cités précédemment, mais celle-ci décroît linéairement vers zéro avec l'angle dièdre variant par pas de dix degrés. A titre d'exemples :

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

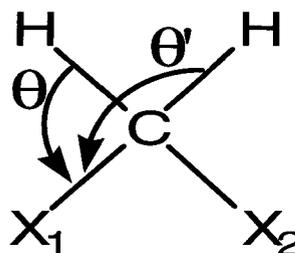
$$f = t(\theta - 200)/10 \quad \text{entre } 190 \text{ et } 200^\circ$$

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

Le potentiel d'interaction V_L est seulement utilisé dans le cas du groupement méthylène ($X_1 - C(H_1, H_2) - X_2$).



$$1\Delta\theta \Delta\theta'$$



$$-1\Delta\theta \Delta\theta'$$

Son expression est :

$$V_L = \sum_{i=1}^2 l(\theta_{X_i C H_i} - \theta_0)(\theta_{X_j C H_j} - \theta_0) - \sum_{j=1}^2 l(\theta_{X_j C H_1} - \theta_0)(\theta_{X_j C H_2} - \theta_0) \quad (12)$$

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

Comme nous l'avons vu, la fonction énergie potentielle V_{UBS} est plus complexe que la plupart des fonctions de mécanique moléculaire couramment utilisées, qui prennent en compte uniquement les termes harmoniques d'élongation des liaisons et de déformation angulaire en ce qui concerne le potentiel intramoléculaire. Notons que les distances

d'équilibre des liaisons sont introduites dans les termes d'énergies des angles de valence pour améliorer la transférabilité des constantes de forces.

Un grand nombre de calculs de modes normaux ont souligné l'intérêt des potentiels V_{1-4tg} , V_L 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, des calculs précédents de spectroscopie vibrationnelle montrent la nécessité des termes donnés dans l'équation 12 pour simultanément augmenter la fréquence de rotation (rocking) de CH_2 et diminuer la fréquence de balancement (wagging) de CH_2 .

Notons enfin que l'efficacité d'un champ de forces tient en l'idée que les constantes de force de ce dernier peuvent être transférées à des systèmes moléculaires portant la même fonction chimique. Cette propriété de transférabilité constitue l'une des qualités premières du champ de forces SPASIBA.

2- Procédure de calcul

La méthodologie d'optimisation des constantes de forces pour obtenir le champ de forces SPASIBA de systèmes moléculaires se définit comme suit :

- La géométrie d'énergie minimale du système moléculaire, en accord avec la structure observée expérimentalement, est calculée. Les fréquences vibrationnelles théoriques obtenues sont comparées aux valeurs expérimentales ou aux valeurs obtenues théoriquement à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de densité en cas de données observables non disponibles. Cette étape fournit principalement les constantes géométriques du champ de forces.

- Les paramètres du champ de forces sont, par la suite, optimisés par minimisation de la déviation moyenne entre les structures, les différences d'énergies conformationnelles et de l'écart type entre les fréquences vibrationnelles calculées et observées, ainsi que d'autres quantités prédites (moment dipolaire, moment d'inertie, etc.).

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

Ces étapes nous indiquent clairement que la reproduction des fréquences vibrationnelles est une partie fondamentale de la paramétrisation de la fonction énergie potentielle SPASIBA.

II- PARAMETRISATION DU CHAMP DE FORCES SPASIBA ASSOCIE AU Fe³⁺ ET AU Fe²⁺

La détermination de la fonction énergie potentielle SPASIBA du fer non hémique en interaction avec l'oxygène des groupements hydroxyles phénoliques des tannins condensés va nous conduire à déterminer un certain nombre de paramètres. Il s'agit de [M. Brune et al., 1989] :

- Paramètres intramoléculaires relatifs aux liaisons Fe-O ($v_{\text{Fe-O}}$), aux angles de liaisons O-Fe-O, Fe-O-H, Fe-O-C ($\delta_{\text{O-Fe-O}}$, $\delta_{\text{Fe-O-H}}$, $\delta_{\text{Fe-O-C}}$) et aux angles de torsion de la liaison Fe-O ($\tau_{\text{Fe-O}}$).

- Paramètres intermoléculaires relatifs aux interactions de Van der Waals, aux interactions électrostatiques et aux liaisons hydrogène.

Pour y parvenir, nous sommes partis de quatre modèles de complexes faisant intervenir le fer inorganique (Fe²⁺, Fe³⁺), l'oxygène de molécules d'eau et de molécules de catéchols. Ces modèles sont :

- L'hexaaqua Fe(III) ($[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$) dans lequel le fer ferrique (Fe³⁺) octaédrique forme un premier niveau d'hydratation par coordination avec six molécules d'eau (figure 1) [Jarzecki A. A. et al., 2004].

- Le dipyrocatecholato Fe(III) ($[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$), dérivé des complexes catécholato-Fer inorganique, dans lequel le fer ferrique octaédrique est en coordination avec deux molécules d'eau et deux molécules de catéchol (figure 2) [Yamahara R. et al., 2002].

- L'hexaaqua Fe(II) ($[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$) dans lequel le fer ferreux (Fe²⁺) octaédrique forme un premier niveau d'hydratation par coordination avec six molécules d'eau (figure 3) [Jarzecki A. A. et al., 2004].

- Le dipyrocatecholato Fe(II) ($[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$), dérivé des complexes catécholato-Fer inorganique, dans lequel le fer ferreux octaédrique est en coordination avec deux molécules d'eau et deux molécules de catéchol (figure 4) [Yamahara R. et al., 2002].

Tous ces complexes ont été construits à partir du modèle idéal du fer inorganique qui est sous forme octaédrique avec des angles plats (O-Fe-O) de 180° et des angles droits (O-Fe-O) de 90° [Grecias J-P. et al., 2000].

Le choix des modèles $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$, $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ et $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$ se justifie par la disponibilité de données expérimentales de cristallographie et de

spectroscopie vibrationnelle surtout pour les hexaaqua Fe(III) et Fe(II) [Jarzecki A. A. et al., 2004, Yamahara R. et al., 2002].

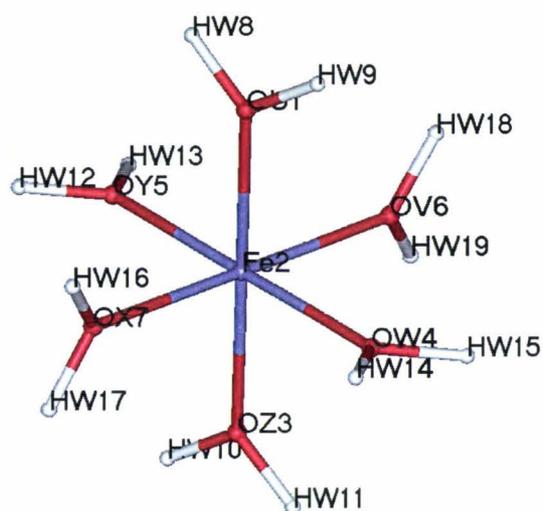


Figure 1: Hexaaqua Fe(III) ($[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$)

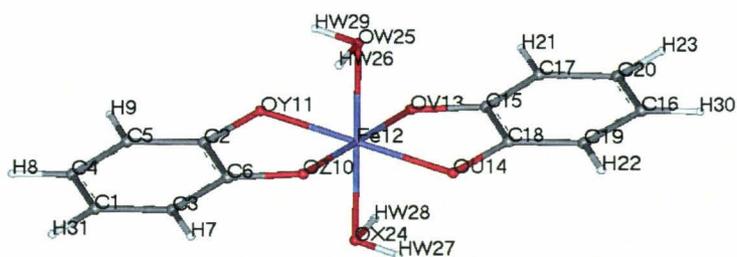


Figure 2: Dipyrrocatecholato Fe(III) ($[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$)

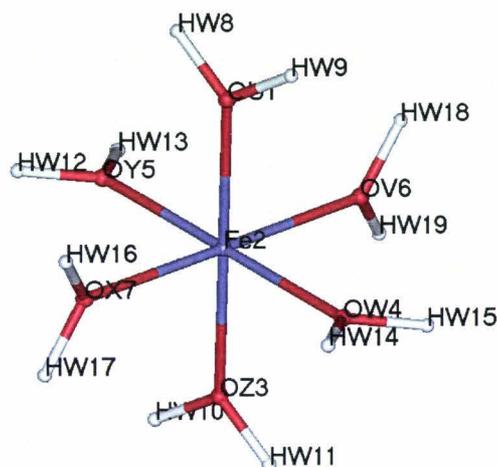


Figure 3: Hexaaqua Fe(II) ($[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$)

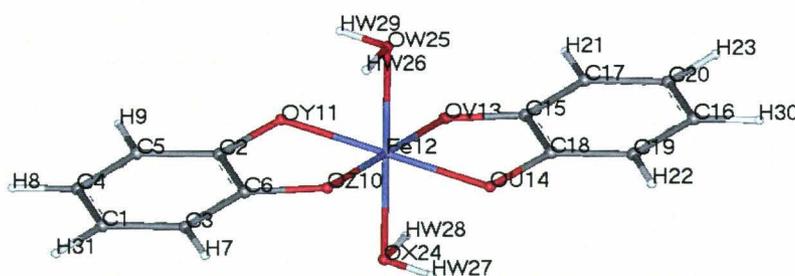


Figure 4: Dipyrrocatecholato Fe(II) ($[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$)

Pour disposer de données supplémentaires pour la paramétrisation, en plus des données expérimentales disponibles, nous avons effectué des calculs de mécanique quantique utilisant la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) en phase gaz [Jarzecki A. A. et al., 2004, Yamahara R. et al., 2002, Li Y. S. et al., 1993, Delley B., 1990, Ragot S. et al., 2004]. La fonctionnelle choisie est la méthode hybride B3LYP pour la bonne qualité de ses approximations et la fiabilité dans la reproduction des structures et des fréquences de

complexes variés de métaux de transition [Wong M. W., 1996]. Celle-ci est la combinaison des paramètres hybrides de la partie d'échange qui est la fonctionnelle de Becke's trois (B3) et de la partie de corrélation de Lee, Yang et Parr (LYP). Parmi les bases de calcul utilisées, on trouve la lacvp** qui est une base de valence double zêta avec polarisation sur les atomes lourds et les hydrogènes. Elle est appropriée aux métaux de transition dans le programme de calcul utilisé [Kozuch S. et al., 2004, Jaguar 4.0, 2000]. Elle décrit l'ion fer avec un potentiel de coeur effectif et une base de valence double zêta alors que les atomes restants sont décrits avec la base 6-31G de Pople [Pople J. A. et al., 1966]. Pour certains complexes, une combinaison de bases a été utilisée pour avoir une meilleure convergence vers l'état fondamental avec des fréquences de vibrations correspondantes positives. Les aqua ions et les complexes catécholato-Fer inorganique étant connus à haut spin, les calculs ont été effectués dans cet état [Jarzecki A. A. et al., 2004, Yamahara R. et al., 2002]. La station de calcul utilisée au laboratoire est une station SGI octane (Silicon Graphics Incorporated). Les détails de calcul pour chaque type de complexe sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1: Paramètres de calcul DFT.

Complexes	Méthodes de calcul	Bases de calcul	Multiplicité (état de spin)	Charges
$[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$	B3LYP	6-31g(tm) ^{***} / Lacvp ^{**}	6 (haut spin)	+3
$[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$	B3LYP	3-21g*	6 (haut spin)	-1
$[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	B3LYP	6-31g(tm) ⁺ / 6-31g(tm) ^{***}	5 (haut spin)	+2
$[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$	B3LYP	Lacvp ^{**}	5 (haut spin)	-2

NB : tm = métaux de transition.

Ces calculs vont nous permettre d'avoir, pour chaque type de complexe, des données structurales et des fréquences de vibration qui seront utilisées à titre de comparaison.

1- Paramétrisation de Fe^{3+}

- Complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$

Ce complexe permettra la détermination des paramètres intramoléculaires que sont les constantes de forces K, H, F et V_n , relatives aux liaisons Fe-O ($v_{\text{Fe-O}}$), aux angles de liaisons O-Fe-O, Fe-O-H ($\delta_{\text{O-Fe-O}}$, $\delta_{\text{Fe-O-H}}$) et aux angles de torsion de la liaison Fe-O ($\tau_{\text{Fe-O}}$) associés au fer ferrique (Fe^{3+}). Ils sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2: Paramètres du champ de forces SPASIBA pour le complexe ($[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$).

Liaisons	K (kcal.mol ⁻¹ Å ⁻²)	R ₀ (Å)	
Fe-OU	117.0	2.00	
Fe-OV	117.0	2.00	
Fe-OW	117.0	2.00	
Fe-OX	117.0	2.00	
Fe-OY	117.0	2.00	
Fe-OZ	117.0	2.00	
OU-HW	511.0	0.98	
HW-OV	511.0	0.98	
HW-OW	511.0	0.98	
HW-OX	511.0	0.98	
HW-OY	511.0	0.98	
HW-OZ	511.0	0.98	
Angles de liaisons	H (kcal.mol ⁻¹ .rad ⁻²)	θ_0 (degré)	F (kcal.mol ⁻¹ Å ⁻²).
OU-Fe-OV	10.0	91.0	09.0
OU-Fe-OW	10.0	89.0	09.0
OU-Fe-OX	10.0	89.0	09.0
OU-Fe-OY	10.0	91.0	09.0
OU-Fe-OZ	10.0	179.0	09.0
HW-OU-HW	33.0	107.0	91.0
HW-OU-Fe	20.0	120.0	0.0
HW-OV-Fe	20.0	120.0	0.0
HW-OW-Fe	20.0	120.0	0.0
HW-OX-Fe	20.0	120.0	0.0
HW-OY-Fe	20.0	120.0	0.0
HW-OZ-Fe	20.0	120.0	0.0
OV-Fe-OW	10.0	89.0	09.0
OV-Fe-OX	10.0	179.0	09.0
OV-Fe-OY	10.0	91.0	09.0
OV-Fe-OZ	10.0	89.0	09.0
HW-OV-HW	33.0	107.0	91.0
OW-Fe-OX	10.0	91.0	09.0
OW-Fe-OY	10.0	179.0	09.0
OW-Fe-OZ	10.0	91.0	09.0
HW-OW-HW	33.0	107.0	91.0
OX-Fe-OY	10.0	89.0	09.0
OX-Fe-OZ	10.0	91.0	09.0

Angles de liaisons	H (kcal.mol ⁻¹ .rad ⁻²)	θ ₀ (degré)	F (kcal.mol ⁻¹ Å ⁻²).
HW-OX-HW	33.0	107.0	91.0
OY-Fe-OZ	10.0	89.0	09.0
HW-OY-HW	33.0	107.0	91.0
HW-OZ-HW	33.0	107.0	91.0
Torsions	Vn/2 (kcal.mol ⁻¹)	γ (degré)	n
X -OU-Fe-X	0.045	0.0	3
X -OV-Fe-X	0.045	0.0	3
X -OW-Fe-X	0.045	0.0	3
X -OX-Fe-X	0.045	0.0	3
X -OY-Fe-X	0.045	0.0	3
X -OZ-Fe-X	0.045	0.0	3

Dans ce cas-ci ainsi que pour tous les autres complexes, les types d'atomes OU, OV, OW, OX, OY et OZ sont identiques comme le montre la figure 1 en rappel ci-dessous. Cette spécification dans la nomination a été adoptée pour faciliter la paramétrisation. Les liaisons OU-HW, HW-OV, HW-OW, HW-OX, HW-OY et HW-OZ sont identiques à la liaison OW-HW d'une molécule d'eau. Les angles de liaisons HW-OU-HW, HW-OV-HW, HW-OW-HW, HW-OX-HW, HW-OY-HW et HW-OZ-HW sont identiques à l'angle de liaison HW-OW-HW d'une molécule d'eau. Les différentes liaisons OU-HW, HW-OV, HW-OW, HW-OX, HW-OY, HW-OZ et angles de liaisons HW-OU-HW, HW-OV-HW, HW-OW-HW, HW-OX-HW, HW-OY-HW, HW-OZ-HW n'ont pas été paramétrées au cours de ce travail. Ces paramètres ont été directement tirés de la base de données SPASIBA. Les paramètres intermoléculaires que sont les liaisons de Van der Waals, les interactions de Coulomb et les liaisons hydrogènes sont également issus de la base de données de paramètres SPASIBA et de la littérature [Shimanouchi T., 1963, Chhiba M. et al., 1996]. Ils n'ont donc pas été paramétrés au cours de cette étude.

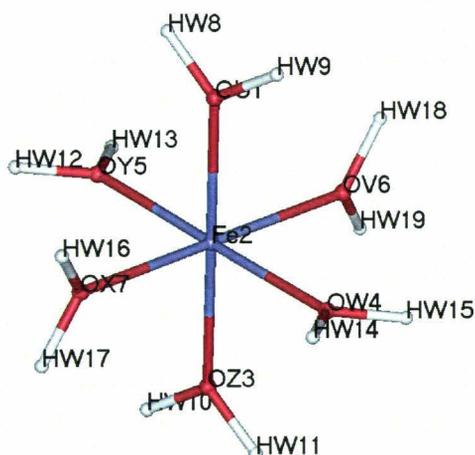


Figure 1 (rappel): Hexaaqua Fe (III) ([Fe(H₂O)₆]³⁺)

Les caractéristiques structurales du complexe dérivant de ces paramètres sont reportées dans le tableau 3. Elles sont comparées aux valeurs DFT et expérimentales pour juger de la qualité et de la fiabilité de notre champ de forces.

Tableau 3: Paramètres structuraux du complexe ($[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$).

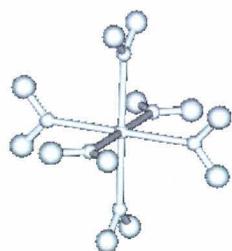
Paramètres	Mesures Expérimentales	DFT	SPASIBA
Fe-O	1.994-2.002Å ^a	2.052Å (0.000) ^b	2.003Å (0.001) ^b
O-H	0.995-1.002Å ^a	0.978Å (0.000) ^b	0.996Å (0.000) ^b
O-Fe-O (Angle droit)	90.5-90.9 ^{oa}	90.00° (0.041) ^b	90.00° (1.098) ^b
O-Fe-O (Angle plat)	180 ^{oa}	179.95° (0.024) ^b	179.51° (0.021) ^b
Fe-O-H	-	126.40° (0.036) ^b	129.94° (0.372) ^b
H-O-H	108.0°-110.4 ^{oa}	107.20° (0.020) ^b	100.08° (0.178) ^b

a: références : Tristram F. et al., 1997, Jarzecki A. A. et al., 2004, Grecias J-P. et al., 2000, Funabiki T. et al., 1999, Torrens F., 2003, Magini, 1978 et Best S. P., 1990.

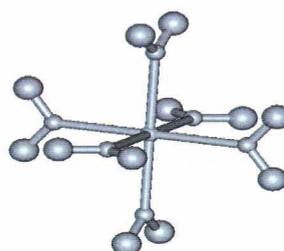
b: RMSD. (Root Mean Square deviation ou déviation quadratique moyenne).

Pour le complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, des données cristallographiques concernant le sulfate de césium $[\text{CsFe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$ et le sélénate $[\text{CsFe}(\text{SeO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$ sont disponibles pour comparaison [Jarzecki A. A. et al., 2004, Best S. P., 1990]. Le tableau 3 relate les caractéristiques structurales SPASIBA, obtenues avec le module ‘MIN’, et DFT, obtenues après optimisation géométrique, du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ comparées aux données expérimentales. Ainsi, on peut constater que la distance Fe-O de 2.003Å est en accord avec les valeurs DFT (2.052Å) et expérimentales (1.994-2.002Å). La déviation quadratique moyenne au niveau des six distances Fe-O pour SPASIBA (0.001) et pour la DFT (0.000), indique que celles-ci sont équivalentes pour chaque structure, ce qui respecte la configuration électronique d^5 du Fe^{3+} et sa symétrie sphérique [Jarzecki A. A. et al., 2004]. Les angles droits et plats O-Fe-O de la structure SPASIBA de 90.00° et 179.51° sont plus ou moins en accord avec les valeurs obtenues par la méthode de la fonctionnelle de densité (90.00° et 179.95°) et expérimentales (90.5-90.9° et 180°). Les valeurs des angles Fe-O-H au niveau de SPASIBA (129.94°) sont acceptables comparées à celles de la méthode DFT (126.40°). Au niveau des six molécules d’eau du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, on constate que les distances O-H de la structure SPASIBA (0.996Å) sont en accord avec celles de la DFT (0.978Å) et de

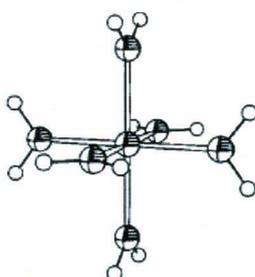
l'expérimental (0.995-1.002Å). La différence notable se situe au niveau des angles H-O-H. On obtient des valeurs de 100.08° au niveau de la structure SPASIBA tandis que celles de la méthode DFT et de l'observation sont respectivement de 107.20° et de 108.0°-110.4°. Néanmoins, nous pouvons conclure que la structure globale du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ obtenue à partir du champ de forces SPASIBA est en accord avec celle obtenue par DFT et cristallographie [Jarzecki A. A. et al., 2004, Best S. P., 1990]. Tout comme le complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ dans l'édifice cristallographique du sulfate de césium $[\text{CsFe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$ et celui déduit de la DFT, le champ de forces conduit à un complexe octaédrique FeO_6 avec un arrangement, en symétrie T_h , des atomes d'hydrogènes des molécules d'eau comme le montre la figure 5 [Jarzecki A. A. et al., 2004, Best S. P., 1990].



Symétrie T_h du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ obtenue avec le champ de forces SPASIBA.



Symétrie T_h du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ obtenue avec la DFT.



Symétrie T_h du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ de l'édifice cristallographique du sulfate de césium $[\text{CsFe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$.

Figure 5: complexes $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ en symétrie T_h .

Le champ de forces ayant fourni une structure en accord avec celles déduites à la fois de la méthode DFT et de l'observation, nous allons le valider à l'aide des fréquences de vibration obtenues par ces deux méthodes.

Les fréquences de vibration caractérisent les fluctuations des coordonnées internes que sont les élongations des liaisons, les déformations angulaires et les déformations des angles dièdres d'un système moléculaire. Elles donnent une vue dynamique du système étudié. Sa reproduction est un critère d'évaluation de la fiabilité du champ de forces. Si les fréquences sont bonnes, celui-ci peut être appliqué en toute confiance à des études de dynamique moléculaire.

Le tableau ci-dessous donne les fréquences de vibration dérivées du champ de forces SPASIBA ainsi que celles issues de la DFT et de l'observation.

Tableau 4: fréquences calculées et observées du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ en cm^{-1} .

Expériment. ^a	DFT (calc.)	SPASIBA (calc.)	Attributions et P.E.D. (Distribution de l'Energie Potentielle)
-	117.7	55.6	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	117.8	99.1	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	118.0	112.8	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	167.7	131.2	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	167.8	140.2	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	167.9	186.6	$\tau\text{Fe-O}$ (95%)
-	179.7	196.6	$\tau\text{Fe-O}$ (93%)
-	179.9	200.5	$\tau\text{Fe-O}$ (92%), $\delta\text{O-Fe-O}$ (8%)
-	180.1	240.3	$\tau\text{Fe-O}$ (96%)
306/304	275.6	247.7	$\delta\text{O-Fe-O}$ (53%), $\tau\text{Fe-O}$ (47%)
312	276.1	250.2	$\delta\text{O-Fe-O}$ (53%), $\tau\text{Fe-O}$ (47%)
332	325.4	271.7	$\tau\text{Fe-O}$ (52%), $\delta\text{O-Fe-O}$ (48%)
-	325.6	282.3	$\tau\text{Fe-O}$ (97%)
-	349.2	299.6	$\nu\text{Fe-O}$ (13%), $\delta\text{O-Fe-O}$ (19%), $\tau\text{Fe-O}$ (68%)
-	349.3	335.0	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
475	349.8	371.0	$\nu\text{Fe-O}$ (100%)
-	404.3	371.1	$\nu\text{Fe-O}$ (100%)
-	404.7	391.8	$\nu\text{Fe-O}$ (100%)
-	404.7	433.7	$\delta\text{Fe-O-H}$ (90%)
-	407.5	434.5	$\delta\text{Fe-O-H}$ (90%)
-	476.0	436.1	$\delta\text{Fe-O-H}$ (90%)
-	491.5	461.7	$\tau\text{Fe-O}$ (93%)
-	492.1	470.0	$\tau\text{Fe-O}$ (91%)
523/505	493.0	481.2	$\nu\text{Fe-O}$ (66%), $\tau\text{Fe-O}$ (26%)
-	516.5	504.4	$\tau\text{Fe-O}$ (84%), $\delta\text{Fe-O-H}$ (15%)
-	516.9	509.4	$\tau\text{Fe-O}$ (70%), $\delta\text{Fe-O-H}$ (27%)
-	517.4	511.4	$\tau\text{Fe-O}$ (75%), $\delta\text{Fe-O-H}$ (24%)
-	641.1	663.2	$\tau\text{Fe-O}$ (91%)
721	641.5	672.0	$\tau\text{Fe-O}$ (80%), $\delta\text{Fe-O-H}$ (18%)
-	641.6	676.7	$\tau\text{Fe-O}$ (49%), $\delta\text{Fe-O-H}$ (48%)
-	645.5	678.0	$\tau\text{Fe-O}$ (78%), $\delta\text{Fe-O-H}$ (20%)
742	646.0	681.7	$\delta\text{Fe-O-H}$ (57%), $\tau\text{Fe-O}$ (41%)
746	646.1	690.6	$\delta\text{Fe-O-H}$ (58%), $\tau\text{Fe-O}$ (40%)
-	1641.9	1627.9	$\delta\text{H-O-H}$ (95%)
-	1642.2	1629.8	$\delta\text{H-O-H}$ (95%)
-	1642.7	1632.2	$\delta\text{H-O-H}$ (95%)
-	1644.8	1633.9	$\delta\text{H-O-H}$ (95%)
-	1645.7	1635.8	$\delta\text{H-O-H}$ (95%)
-	1654.0	1666.5	$\delta\text{H-O-H}$ (97%)
-	3645.7	3627.9	$\nu_{\text{s}}\text{O-H}$ (100%)
-	3645.9	3628.6	$\nu_{\text{s}}\text{O-H}$ (100%)

Expériment. ^a	DFT(calc.)	SPASIBA(calc.)	Attributions et P.E.D. (Distribution de l'Énergie Potentielle)
-	3647.6	3629.1	v _s O-H(100%)
-	3647.6	3629.2	v _s O-H(99%)
-	3648.0	3629.7	v _s O-H(96%)
-	3680.8	3680.6	v _s O-H(98%)
-	3734.1	3751.2	v _a O-H(100%)
-	3734.6	3751.8	v _a O-H(100%)
-	3734.7	3756.6	v _a O-H(100%)
-	3734.7	3757.2	v _a O-H(100%)
-	3735.3	3757.5	v _a O-H(100%)
-	3735.4	3784.8	v _a O-H(100%)

a: références : Jarzecki A. A. et al., 2004, Schauble E. A. et al., 2001, Stephen Best. P., 1980, P. Stephen Best., 1984, Sharma S. K., 1974, Piszczek P., 2003 et Vladimir Marinov S., 2002.

τ , Torsions; δ , déformation angulaire; ν , élongation; ν_s , élongation symétrique; ν_a , élongation antisymétrique

Le premier enseignement qu'on peut tirer est que toutes les fréquences de vibrations des structures SPASIBA et DFT du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ sont positives, témoignant donc de la stabilité des structures dérivées de ces méthodes.

Les fréquences permettent une attribution complète des modes de vibration et de la distribution de l'énergie potentielle associée aux coordonnées internes (P. E. D.). Celles dérivées de la structure SPASIBA ont été obtenues avec le module "Nmode" (dynamique harmonique). Les fréquences de la méthode DFT sont obtenues avec le module "Redong" avec un facteur d'échelle de 1. Idem pour tous les complexes de cette étude.

Ainsi, la région des basses fréquences SPASIBA (55.6-240.3 cm^{-1}) correspond principalement aux mouvements de torsion de la liaison Fe-O du complexe dérivé. Ils impliquent les mouvements de torsion (twisting) des molécules d'eau comme le montre la figure 6 [Jarzecki A. A. et al., 2004]. En comparant aux fréquences DFT obtenues à 117.7-180.1 cm^{-1} et en l'absence de données expérimentales, nous pouvons dire que ces valeurs sont acceptables.

Les modes de déformations angulaires O-Fe-O de la structure SBASIBA, couplés aux mouvements de torsions $\tau_{\text{Fe-O}}$, sont compris dans le domaine 247.7-271.7 cm^{-1} . Ils forment un bon compromis avec les fréquences DFT à 275.6-325.4 cm^{-1} , les fréquences Raman à 306-332 cm^{-1} et Infrarouge à 304 cm^{-1} du cristal de sulfate de césium $[\text{CsFe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$ [Stephen Best P., 1980 et al., 1980, Stephen Best P. et al., 1984].

Les mouvements d'élongation Fe-O du complexe SBASIBA se situent dans la région 371-391.8 cm^{-1} et à 481.2 cm^{-1} . Ils sont acceptables, comparés aux données DFT à 349.8-404.7 cm^{-1} et à 493 cm^{-1} , Raman à 475, à 523 cm^{-1} et Infrarouge (505 cm^{-1}) [Stephen Best P., 1980 et al., 1980, Stephen Best P. et al., 1984].

Les déformations des angles Fe-O-H traduisent les mouvements de balancement (wagging) et de rotation (rocking) des molécules d'eau par rapport au plan FeOH₂ (figure 6) [Jarzecki A. A. et al., 2004]. Ainsi, les domaines 433.7-436.1 cm⁻¹ et 504.4-511.4 cm⁻¹, correspondants aux mouvements angulaires Fe-O-H de la structure SPASIBA, traduisent respectivement le balancement prépondérant et la rotation des molécules d'eau hors du plan FeOH₂ couplés aux mouvements de torsions $\tau_{\text{Fe-O}}$. En l'absence de valeurs observables, la méthode DFT, dont les régions de vibration se situent entre 404.7-476.0 cm⁻¹ et 516.5-517.4 cm⁻¹, nous indique que la description des modes donnée par SPASIBA est acceptable. Dans la structure SPASIBA, la rotation des molécules d'eau dans le plan FeOH₂, couplée aux mouvements de torsion $\tau_{\text{Fe-O}}$, et matérialisée par les déformations angulaires Fe-O-H, se situe dans la région 672-690.6 cm⁻¹. Ces valeurs sont à rapprocher aux valeurs de la DFT à 641.5-646.1 cm⁻¹ et celles données par la spectroscopie Raman à 721-746 cm⁻¹ pour le cristal de sulfate de césium [Stephen Best P. et al., 1984].

Les vibrations des molécules d'eau du complexe [Fe(H₂O)₆]³⁺ se produisent dans les régions de hautes fréquences. Ainsi, les mouvements angulaires H-O-H de la structure SPASIBA se situent dans le domaine 1627.9-1666.5 cm⁻¹. Ils sont en accords avec les vibrations obtenues à partir de la DFT à 1641.9-1654.0 cm⁻¹ à défaut de données expérimentales.

Les mouvements d'élongation symétrique O-H des structures SPASIBA (3627.9-3680.6 cm⁻¹) et DFT (3645.7-3680.8 cm⁻¹) sont en correspondance. On obtient de même un accord pour l'élongation antisymétrique O-H entre les structures SPASIBA (3751.2-3784.8 cm⁻¹) et DFT (3734.1-3735.4 cm⁻¹).

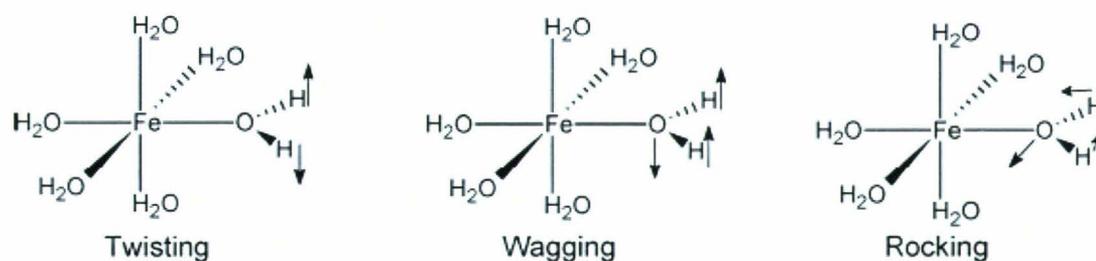


Figure 6: Représentation schématique des mouvements de torsion (twisting), de balancement hors du plan FeOH₂ (wagging) et de rotation dans le plan FeOH₂ (rocking) des molécules d'eau.

Le tableau 4 montre un bon accord entre les fréquences de vibration dérivées de la structure SPASIBA et celles dérivées de la structure DFT avec une erreur moyenne d'environ 24 cm⁻¹. On notera cependant des erreurs moyennes importantes dans la description de la

participation des coordonnées internes aux fréquences vibrationnelles observées et celles calculées par SPASIBA ou par DFT. Ainsi, on a:

60 et 30 cm^{-1} entre les modes de déformation angulaire O-Fe-O des structures obtenues par SPASIBA, DFT et ceux de la structure expérimentale [Stephen Best P., 1980 et al., 1980, Stephen Best P. et al., 1984].

72 et 77 cm^{-1} pour les modes d'élongation Fe-O entre les complexes obtenus par SPASIBA, DFT et ceux du cristal sulfate de césium [Stephen Best P., 1980 et al., 1980, Stephen Best P. et al., 1984].

55 et 92 cm^{-1} entre les déformations des angles Fe-O-H, traduisant les mouvements de rotation des molécules d'eau dans le plan FeOH₂ [Jarzecki A. A. et al., 2004, Stephen Best P., 1980 et al., 1980, Stephen Best P. et al., 1984].

Ces différences s'expliquent surtout par les conditions environnementales des structures cristallographiques prises en modèles [Stephen Best P., 1980 et al., 1980, Stephen Best P. et al., 1984]. En effet, la base, le niveau de théorie et le facteur d'échelle ont très peu d'influence sur les résultats des calculs théoriques [Jarzecki A. A. et al., 2004, Diaz-Acosta et al., 2001]. Elles sont plutôt dues aux forces du cristal agissant sur les modes de vibration non prises en compte dans les calculs, ceci, d'autant plus que les fréquences d'aqua ions dans le cristal présentent des différences de l'ordre de 20 à 30 cm^{-1} supérieures avec celles de ces mêmes aqua ions en solution [Jarzecki A. A. et al., 2004, Best et al., 1992, Kanno et al., 1988].

Nous pouvons donc conclure à la bonne qualité du champ de forces SPASIBA associé au fer ferrique impliqué dans le complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ d'autant plus qu'il reproduit assez bien les caractéristiques structurales et vibrationnelles observées [Jarzecki A. A. et al., 2004, Best S. P. et al., 1990, P. Stephen Best, 1980 P. et al., 1980, Stephen Best P. et al., 1984].

- Complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$

Ce complexe va essentiellement nous permettre de déterminer les paramètres intramoléculaires de la déformation angulaire Fe-O-C associés au fer ferrique (voir tableau 5).

Tableau 5: Paramètres du champ de forces SPASIBA pour le complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$

Liaisons	K (kcal.mol ⁻¹ Å ⁻²)	R ₀ (Å)	
OU-CA	315.0	1.41	
OU-Fe	117.0	2.00	
CA-CA	290.0	1.40	
CA-HA	380.0	1.10	
CA-OV	315.0	1.41	
OV-Fe	117.0	2.00	
Fe-OW	117.0	2.00	
Fe-OX	117.0	2.00	
Fe-OY	117.0	2.00	
Fe-OZ	117.0	2.00	
OW-HW	511.0	0.98	
HW-OX	511.0	0.98	
CA-OY	315.0	1.41	
CA-OZ	315.0	1.41	
Angles de liaisons	H (kcal.mol ⁻¹ .rad ⁻²)	θ ₀ (degré)	F kcal.mol ⁻¹ Å ⁻² .
OU-CA-CA	34.0	120.0	85.0
OU-Fe-OV	10.0	89.0	09.0
OU-Fe-OW	10.0	91.0	09.0
OU-Fe-OX	10.0	89.0	09.0
OU-Fe-OY	10.0	179.0	09.0
OU-Fe-OZ	10.0	91.0	09.0
CA-CA-HA	32.0	120.0	0.0
CA-CA-CA	45.0	120.0	30.0
CA-CA-OV	34.0	120.0	85.0
CA-OU-Fe	41.0	109.0	19.0
CA-OV-Fe	41.0	109.0	19.0
OV-Fe-OW	10.0	91.0	09.0
OV-Fe-OX	10.0	89.0	09.0
OV-Fe-OY	10.0	91.0	09.0
OV-Fe-OZ	10.0	179.0	09.0
Fe-OW-HW	20.0	120.0	0.0
Fe-OX-HW	20.0	120.0	0.0
CA-OY-Fe	41.0	109.0	19.0
CA-OZ-Fe	41.0	109.0	19.0
OW-Fe-OX	10.0	179.0	09.0
OW-Fe-OY	10.0	89.0	09.0
OW-Fe-OZ	10.0	89.0	09.0
HW-OW-HW	33.0	107.0	91.0
OX-Fe-OY	10.0	91.0	09.0
OX-Fe-OZ	10.0	91.0	09.0
HW-OX-HW	33.0	107.0	91.0
CA-CA-OY	34.0	120.0	85.0
OY-Fe-OZ	10.0	89.0	09.0
CA-CA-OZ	34.0	120.0	85.0
Torsions	Vn/2 (kcal.mol ⁻¹)	γ (degré)	n
X -CA-CA-X	3.925	180.0	2.0
X -OV-Fe-X	0.045	0.0	3.0
X -Fe-OW-X	0.045	0.0	3.0
X -Fe-OX-X	0.045	0.0	3.0
X -Fe-OY-X	0.045	0.0	3.0
X -Fe-OZ-X	0.045	0.0	3.0
X -OU-Fe-X	0.045	0.0	3.0
X -CA-OV-X	1.80	180.0	2.0

Torsions	Vn/2 (kcal.mol ⁻¹)	γ (degré)	n
X -OU-CA-X	1.80	180.0	2.0
X -CA-OZ-X	1.80	180.0	2.0
X -CA-OY-X	1.80	180.0	2.0
Improperes	Vn/2 (kcal.mol ⁻¹)	γ(degré)	n
X -X -CA-OU	2.0	180.0	2.0
X -X -CA-OV	2.0	180.0	2.0
X -X -CA-OY	2.0	180.0	2.0
X -X -CA-OZ	2.0	180.0	2.0
X -X -CA-HA	1.1	180.0	2.0
X -X -CA-CA	0.1	180.0	2.0

Comme le montre le tableau ci-dessus, les paramètres intramoléculaires relatifs aux liaisons Fe-O, O-H, aux angles de liaisons O-Fe-O, Fe-O-H, H-O-H et aux angles de torsion de la liaison Fe-O, ont été tirés du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ (tableau 2). Tous les paramètres concernant les angles, les liaisons, les torsions et les torsions impropres relatifs au groupement benzénique des molécules de catéchol sont tirés de la base de données SPASIBA [Derreumaux P. et al., 1993, Chhiba M. et al., 1996, Tristram F. et al., 1997]. Ils permettront de vérifier, par la même occasion, la propriété de transférabilité du champ de forces SPASIBA.

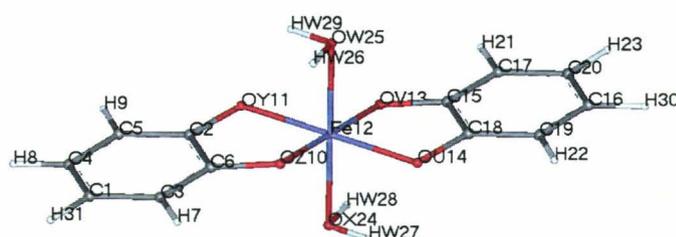


Figure 2 (rappel) : Dipyrrocatecholato Fe (III) ($[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$)

Les caractéristiques structurales du complexe dérivant de ces paramètres sont établies dans le tableau 6. Elles sont comparées aux valeurs DFT et expérimentales pour juger de la qualité du champ de forces.

Tableau 6: Paramètres structuraux du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$.

Paramètres	Mesures Experimentales	DFT	SPASIBA
Fe-O	2Å ^a	2.038Å (0.105) ^b	1.957Å (0.029) ^b
O-H	0.96Å ^a	0.950Å (0.000) ^b	0.977Å (0.000) ^b
CA-CA	1.398Å ^a	1.405Å (0.011) ^b	1.404Å (0.003) ^b
CA-O	1.364Å ^a	1.340Å (0.001) ^b	1.413Å (0.001) ^b
CA-H	1.086Å ^a	1.088Å (0.000) ^b	1.100Å (0.001) ^b
CA-O-Fe	-	109.51° (0.036) ^b	107.54° (0.021) ^b
CA-CA-CA	120° ^{oa}	120.00° (0.282) ^b	120.00° (0.548) ^b
CA-CA-H	120° ^{oa}	119.99° (0.903) ^b	120.12° (0.477) ^b
CA-CA-O	120° ^{oa}	120.13° (4.593) ^b	119.63° (1.713) ^b
O-Fe-O (Angle droit)	90° ^{oa}	90.00° (5.190) ^b	90.00° (2.227) ^b
O-Fe-O (Angle plat)	180° ^{oa}	179.97° (0.000) ^b	179.51° (0.036) ^b
Fe-O-H	-	102.33° (0.014) ^b	110.00° (0.060) ^b
H-O-H	104.50° ^{oa}	104.20° (0.014) ^b	107.03° (0.007) ^b

a: références : Tristram F. et al., 1997, Grecias J-P. et al., 2000, Funabiki T. et al., 1999, Torrens F., 2003, Magini, 1978, Dimitrova Y., 2004, Merkel M. et al., 2002, Joseph M. et al., 2004, Chis V., 2004, Kagawa T. et al., 1976, Cabral B. J. C. et al., 1996.

b: RMSD

En l'absence de données expérimentales spécifiques au complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$, les paramètres calculés seront comparés aux différentes fonctions chimiques le composant [Tristram F. et al., 1997, Grecias J-P. et al., 2000, Funabiki T. et al., 1999, Torrens F., 2003, Magini, 1978, Dimitrova Y., 2004, Merkel M. et al., 2002, Joseph M. et al., 2004]. La valeur moyenne (2Å) de la liaison Fe-O, pour le fer ferrique, contribue à une énergie structurale expérimentale minimale [Funabiki T. et al., 1999, Torrens F., 2003]. La structure dérivée de SPASIBA, avec une distance Fe-O moyenne de 1.957Å, est en accord avec la valeur de la structure DFT de 2.038Å et en accord avec l'observation. Les angles droits et plats O-Fe-O de la structure SPASIBA (90° et 179.51°) sont en accords avec les valeurs de la DFT (90° et 179.97°) et expérimentales (90° et 180°). L'angle Fe-O-H de la structure SPASIBA nous donne une valeur de 110° alors que celle dérivée de la structure DFT est de 102.33° en moyenne, soit un écart d'environ 8°. La valeur de l'angle Fe-O-C de la structure SPASIBA (107.54°) est en accord acceptable avec celle de la structure DFT (109.51°). Les paramètres relatifs aux interactions des groupements fonctionnels des molécules de catéchol du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$ dérivés du champ de forces SPASIBA sont en bon accords avec ceux de la

DFT et de l'observation [Funabiki T. et al., 1999, Dimitrova Y., 2004, Merkel M. et al., 2002, Joseph M. et al., 2004]. Ainsi, la liaison carbone benzénique-carbone benzénique (CA-CA) de la structure SPASIBA, avec une valeur moyenne de 1.404Å, est du même ordre de grandeur que celles de la DFT (1.405Å) et de l'expérience (1.398Å). Les valeurs des liaisons CA-O, CA-H de la structure SPASIBA (1.413Å, 1.1Å) diffèrent légèrement de celles de la DFT (1.340Å, 1.088Å) et de l'observation (1.364Å, 1.086Å). Un meilleur accord entre les valeurs des angles CA-CA-CA, CA-CA-H, CA-CA-O de la structure SPASIBA (respectivement de 120°, 120.12°, 119.63°) et celles de la structure DFT (120°, 119.99°, 120.13°) et de l'observation (120°, 120°, 120°) peut être noté. Les paramètres des molécules d'eau (la liaison O-H, angle H-O-H) du complexe dérivé du champ de forces SPASIBA (0.977Å et 107.03°) correspondent à ceux obtenus à partir de la structure DFT (0.95Å et 104.20°) et de l'observation (0.96Å et 104.50°).

En utilisant les mêmes paramètres intramoléculaires, les liaisons Fe-O, O-H, les angles de liaisons O-Fe-O et H-O-H du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$ ont des valeurs globalement en accord avec celles du $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ à l'exception des angles Fe-O-H (tableaux 2, 3, 5 et 6). Cette exception pourrait s'expliquer par les mouvements des molécules d'eau, modifiant les valeurs de ces angles, qui diffèrent au niveau des deux complexes. De plus, ces mouvements ne respectent aucune symétrie au niveau du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$ et adoptent la symétrie T_h pour le complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ [Jarzecki A. A. et al., 2004].

La structure dérivée du champ de forces SPASIBA est en accord avec celle de la DFT tout en respectant les valeurs expérimentales des différentes fonctions chimiques composant le complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$. Le tableau 7 expose les fréquences de vibrations dérivées du champ de forces SPASIBA et validées par comparaison aux fréquences expérimentales et celles obtenues théoriquement par la DFT.

Tableau 7: fréquences calculées et observées du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$ en cm^{-1} .

Expériment. ^a	DFT (calc.)	SPASIBA (calc.)	Attributions et P.E.D. (Distribution de l'Energie Potentielle)
-	59.1	32.9	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	64.9	38.7	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	72.9	69.4	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	100.9	77.1	$\tau\text{Fe-O}$ (99%)
-	106.3	114.4	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	151.2	122.0	$\tau\text{Fe-O}$ (94%)
-	155.4	138.7	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	185.1	168.4	$\tau\text{Fe-O}$ (50%), $\tau\text{CA-CA}$ (47%)
-	198.8	184.7	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
244	216.3	207.0	$\tau\text{CA-CA}$ (90%)
-	231.5	223.5	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	236.4	238.0	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	258.8	274.7	$\tau\text{Fe-O}$ (50%)
309	326.3	299.5	$\tau\text{CA-CA}$ (85%), $\tau\text{CA-O}$ (12%)
-	338.9	319.9	$\tau\text{CA-CA}$ (70%), $\delta\text{O-Fe-O}$ (23%)
-	347.2	325.7	$\tau\text{CA-CA}$ (75%), $\tau\text{Fe-O}$ (22%)
332	357.3	330.1	$\delta\text{O-Fe-O}$ (40%), $\tau\text{Fe-O}$ (32%)
-	381.6	405.9	$\tau\text{CA-CA}$ (68%), $\delta\text{O-Fe-O}$ (19%), $\tau\text{CA-O}$ (12%)
475	390.7	406.1	$\nu\text{Fe-O}$ (60%), $\delta\text{CA-CA-O}$ (12%)
-	402.0	433.5	$\tau\text{Fe-O}$ (60%), $\tau\text{CA-CA}$ (30%)
503	415.8	441.3	$\tau\text{CA-CA}$ (90%)
-	458.5	441.5	$\tau\text{Fe-O}$ (94%)
523/505	467.5	495.6	$\nu\text{Fe-O}$ (90%), $\delta\text{Fe-O-H}$ (10%)
-	516.5	523.3	$\tau\text{Fe-O}$ (46%), $\delta\text{CA-CA-O}$ (20%)
527	525.8	525.0	$\tau\text{CA-CA}$ (50%), $\delta\text{CA-CA-CA}$ (32%)
-	535.0	550.3	$\tau\text{CA-CA}$ (70%), $\tau\text{Fe-O}$ (18%)
-	541.6	574.8	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
-	565.0	584.7	$\tau\text{CA-CA}$ (95%)
-	568.4	591.6	$\tau\text{CA-CA}$ (58%), $\delta\text{CA-CA-CA}$ (26%), $\tau\text{CA-O}$ (8%)
-	600.1	627.7	$\tau\text{Fe-O}$ (58%), $\delta\text{CA-CA-CA}$ (28%)
-	619.5	648.3	$\tau\text{Fe-O}$ (83%)
619	624.9	656.3	$\delta\text{CA-CA-CA}$ (70%), $\delta\text{CA-CA-H}$ (17%)
-	638.3	665.3	$\tau\text{CA-CA}$ (85%), $\tau\text{Fe-O}$ (11%)
686	727.9	706.3	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
-	728.4	725.0	$\delta\text{CA-CA-CA}$ (25%), $\tau\text{Fe-O}$ (69%)
-	740.4	725.8	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
751	744.7	731.3	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
-	746.1	736.2	$\tau\text{Fe-O}$ (67%), $\delta\text{Fe-O-CA}$ (12%)
-	774.8	736.7	$\tau\text{CA-CA}$ (70%), $\delta\text{Fe-O-CA}$ (17%)
817	783.9	762.6	$\nu\text{CA-CA}$ (15%), $\delta\text{CA-CA-CA}$ (15%)
823	787.1	772.0	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
881	790.7	789.9	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
-	815.8	790.2	$\nu\text{CA-CA}$ (25%), $\delta\text{CA-CA-CA}$ (10%)
-	822.3	845.2	$\nu\text{CA-CA}$ (75%), $\delta\text{CA-CA-CA}$ (11%)
-	825.5	846.1	$\nu\text{CA-CA}$ (50%), $\tau\text{Fe-O}$ (28%), $\nu\text{CA-O}$ (6%)
958	856.6	865.8	$\delta\text{CA-CA-CA}$ (60%), $\nu\text{CA-O}$ (11%)
-	867.8	889.7	$\delta\text{Fe-O-H}$ (100%)

Expériment. ^a	DFT (calc.)	SPASIBA (calc.)	Attributions et P.E.D. (Distribution de l'Énergie Potentielle)
-	879.7	904.9	δ Fe-O-H (50%), δ CA-CA-CA (30%)
-	882.5	905.9	δ Fe-O-H (80%)
-	914.0	935.2	δ Fe-O-H (65%), τ Fe-O (32%)
1026	914.2	937.7	δ Fe-O-H (97%)
1072	1002.4	1037.3	vCA-CA (66%), δ CA-CA-H (27%)
-	1015.2	1037.4	vCA-CA (67%), δ CA-CA-H (28%)
1151	1092.3	1076.2	vCA-CA (48%), δ CA-CA-H (47%)
1169	1093.4	1076.4	δ CA-CA-H (57%), vCA-CA (49%)
1177	1135.3	1151.1	vCA-CA (40%), δ CA-CA-H (38%), vCA-O (20%)
-	1139.1	1152.3	vCA-CA (40%), δ CA-CA-H (39%), vCA-O (20%)
1272	1217.8	1192.3	vCA-O (48%), δ CA-CA-CA (35%)
1275	1223.3	1192.6	vCA-O (48%), δ CA-CA-CA (30%)
-	1269.9	1237.2	δ CA-CA-H (43%), vCA-O (30%), vCA-CA (15%)
-	1273.9	1250.6	δ CA-CA-H (43%), vCA-O (32%), vCA-CA (15%)
-	1275.2	1299.8	δ CA-CA-H (56%), vCA-CA (17%), vCA-O (11%)
1343	1278.2	1302.3	δ CA-CA-H (57%), vCA-CA (8%)
-	1327.6	1354.3	vCA-CA (63%), δ CA-CA-H (28%)
-	1343.6	1364.8	vCA-CA (64%), δ CA-CA-H (28%)
-	1457.1	1420.5	δ CA-CA-H (90%), vCA-CA (9%)
1472	1460.0	1420.8	δ CA-CA-H (90%), vCA-CA (9%)
1501	1469.7	1439.3	δ CA-CA-H (78%), vCA-CA (22%)
-	1475.7	1439.7	δ CA-CA-H (78%), vCA-CA (22%)
1603	1579.4	1543.0	δ CA-CA-H (66%), vCA-CA (34%)
1610	1582.9	1563.2	δ CA-CA-H (62%), vCA-CA (34%)
-	1585.2	1595.1	δ CA-CA-H (62%), vCA-CA (34%)
-	1590.5	1595.8	δ CA-CA-H (62%), vCA-CA (34%)
3027	1630.6	1619.2	δ H-O-H (90%)
3049	1633.6	1620.6	δ H-O-H (77%)
-	3087.4	3115.0	vCA-H (99%)
-	3087.6	3115.0	vCA-H (99%)
-	3101.8	3115.2	vCA-H (99%)
3070	3102.1	3115.3	vCA-H (99%)
3075	3114.9	3118.3	vCA-H (100%)
3086	3114.9	3118.3	vCA-H (100%)
-	3121.4	3121.3	vCA-H (100%)
-	3127.1	3121.3	vCA-H (100%)
-	3650.7	3666.7	v _s O-H (100%)
-	3653.8	3668.3	v _s O-H (100%)
-	3725.6	3728.4	v _a O-H (100%)
-	3726.5	3759.5	v _a O-H (100%)

a: références : Tristram F. et al., 1997, Jarzecki A. A. et al., 2004, Stephen Best P., 1980, Stephen Best P., 1984, Vladimir Marinov S., 2002, Dimitrova Y., 2004, Chis V., 2004, Cabral et al., 1996, Sánchez-Cortés S. et al., 2000.

Le tableau 7 montre que les fréquences SPASIBA et DFT sont en accord avec une erreur moyenne de 20 cm⁻¹. L'examen de la distribution de l'énergie potentielle associée aux coordonnées internes révèle un fort couplage des modes de vibration. Cela est probablement

du à la délocalisation permanente des électrons des carbones du cycle benzénique des noyaux des molécules de catéchol [<http://gfev.univ-tln.fr/Aromatiques/benzeniques.htm>].

Les modes de vibration des mouvements de torsion de la liaison Fe-O dans les structures SPASIBA et DFT, se situent principalement aux basses fréquences à 32.9-274.7 cm^{-1} pour SPASIBA et à 59.1-258.8 cm^{-1} pour la DFT. Ils sont donc en accord.

Comparées aux fréquences vibrationnelles expérimentales de la liaison Fe-O et de l'angle de liaison O-Fe-O, celles dérivées des structures SPASIBA et DFT du complexe donnent des valeurs acceptables [Stephen Best P., 1980, Stephen Best P., 1984]. Ainsi, à 330.1 cm^{-1} pour SPASIBA et à 357.3 cm^{-1} pour la DFT, on retrouve le principal mode de vibration de l'angle de liaison O-Fe-O en accord à l'observation à 332 cm^{-1} . Les principaux mouvements d'élongation Fe-O des structures SPASIBA et DFT se situent respectivement à 406.1 cm^{-1} , 495.6 cm^{-1} et à 390.7 cm^{-1} , 467.5 cm^{-1} . Ils sont à rapprocher des valeurs expérimentales c'est-à-dire, 475 cm^{-1} et 523/504 cm^{-1} .

L'angle de liaison Fe-O-CA de la structure SPASIBA donne lieu à deux bandes de faible contribution qui s'établissent à 736.2 et 736.7 cm^{-1} . En absence de données observables, nous pouvons dire qu'il y a un bon accord avec celles de la DFT qui se situent à 746.1 et 774.8 cm^{-1} .

Les principaux modes de vibration de l'angle Fe-O-H des structures SPASIBA et DFT concordent (à défaut de données expérimentales) d'autant plus qu'ils se situent principalement dans les régions 889.7-937.7 cm^{-1} pour SPASIBA et 867.8-914.2 cm^{-1} pour la DFT.

Les fréquences des modes de vibration relatifs aux molécules d'eau concernant l'angle de liaison H-O-H et la liaison O-H sont identiquement décrites par SPASIBA et la DFT.

Ainsi, les modes de la déformation angulaire $\delta_{\text{H-O-H}}$ se situent respectivement dans les domaines 1619.2-1620.6 cm^{-1} pour la structure SPASIBA et 1630.6-1633.6 cm^{-1} pour la structure DFT.

Les mouvements d'élongation symétrique $\nu_{\text{SO-H}}$ se trouvent dans les zones 3666.7-3668.3 cm^{-1} pour SPASIBA et 3650.7-3653.8 cm^{-1} pour la DFT. Les élongations antisymétriques $\nu_{\text{AO-H}}$ se situent, quant à elles, dans les régions 3728.4-3759.5 cm^{-1} pour SPASIBA et 3725.6-3726.5 cm^{-1} pour la DFT.

Le tableau 7 montre également une bonne corrélation entre les fréquences calculées et observées pour les groupements fonctionnels des molécules de catéchol [Dimitrova Y., 2004, Chis V., 2004, Cabral et al., 1996, Sánchez-Cortés S. et al., 2000].

La délocalisation permanente des électrons du noyau benzénique entraîne une prédominance des modes de vibration des fonctions chimiques des molécules de catéchol au niveau des spectres calculés du complexe.

Ainsi, on retrouve les principaux modes vibratoires des mouvements de torsion des liaisons CA-CA, à 207 cm^{-1} , 299.5-325.7 cm^{-1} , 405.9 cm^{-1} , 441.3 cm^{-1} , 525-591.6 cm^{-1} , 665.3-706.3 cm^{-1} , 725.8 cm^{-1} , 731.3 cm^{-1} , 736.7 cm^{-1} , 772 cm^{-1} , 789.9 cm^{-1} pour la structure SPASIBA et à 216.3 cm^{-1} , 326.3-347.2 cm^{-1} , 381.6 cm^{-1} , 415.8 cm^{-1} , 525.8-568.4 cm^{-1} , 638.3-727.9 cm^{-1} , 740.4 cm^{-1} , 744.7 cm^{-1} , 774.8 cm^{-1} , 787.1 cm^{-1} , 790.7 cm^{-1} pour la structure DFT. Comparés aux valeurs expérimentales obtenues à 244 cm^{-1} , 503 cm^{-1} , 686 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 823 cm^{-1} , 881 cm^{-1} , on peut dire qu'il y a un bon accord.

Les mouvements de torsion des liaisons CA-O donnent lieu à deux bandes de faible contribution à 299.5, 405.9 cm^{-1} pour SPASIBA et à 326.3, 381.6 cm^{-1} pour la DFT. Elles sont couplées à des vibrations impliquant de fortes contributions de la torsion $\tau_{\text{CA-CA}}$. La valeur expérimentale à 309 cm^{-1} nous donne un bon accord avec les fréquences calculées.

Les principaux modes de vibration relatifs à la déformation angulaire CA-CA-CA se situent à 656.3, 865.8 cm^{-1} pour la structure SPASIBA et à 624.9, 856.6 cm^{-1} pour la structure DFT. Les fréquences expérimentales correspondantes, se situant à 527, 619, 817 et 958 cm^{-1} , sont en accord avec la théorie.

Les mouvements de vibration de la déformation de l'angle CA-CA-O donnent lieu à deux bandes de faible contribution pour les structures SPASIBA à 406.1, 523.3 cm^{-1} et DFT à 390.7, 516.5 cm^{-1} .

Les principaux modes de vibration de l'angle de liaison CA-CA-H se situent à 1299.8, 1302.3, 1420.5-1595.8 cm^{-1} pour la structure SPASIBA et à 1275.2, 1278.2, 1457.1-1590.5 cm^{-1} pour la structure DFT. L'observation de bandes correspondantes à 1272, 1343, 1472 et 1501 cm^{-1} donne un bon accord avec la théorie.

Les mouvements d'élongation CA-CA des noyaux benzéniques s'effectuent principalement, pour la structure SPASIBA, à 845.2, 846.1, 1037.3-1076.2, 1354.3-1364.8 cm^{-1} , puis en couplage avec la déformation angulaire CA-CA-H à 1420.5-1595.8 cm^{-1} . La structure DFT, quant à elle, a des modes de vibration à 822.3, 825.5, 1002.4-1092.3, 1327.6-1343.6 cm^{-1} , puis toujours en couplage avec la déformation de l'angle CA-CA-H à 1420.5-1595.8 cm^{-1} . Les valeurs expérimentales à 1072, 1151, 1603 et 1610 cm^{-1} , montrent un certain accord avec les grandeurs théoriques.

Les élongations CA-O s'effectuent, avec des bandes de contributions moyennes, dans les régions 1151.1-1299.8 cm^{-1} pour la structure SPASIBA et 1135.3-1275.2 cm^{-1} pour la structure DFT. Comparée à la bande caractéristique expérimentale à 1275 cm^{-1} , nous pouvons en déduire que nos valeurs théoriques, autour de cette bande, sont en accord acceptables.

Les mouvements d'élongation CA-H s'effectuent, quant eux, dans les domaines 3115-3121.3 cm^{-1} pour la structure SPASIBA, 3087.4-3127.1 cm^{-1} pour la structure DFT et dans la région 3027-3086 cm^{-1} pour les valeurs expérimentales.

Nous pouvons donc affirmer que le champ de forces SPASIBA reproduit globalement les paramètres structuraux et vibrationnels. Ceux-ci approchent les paramètres des groupements fonctionnels des molécules de catéchol, malgré les environnements chimiques différents au niveau de l'observation et de la théorie [Dimitrova Y., 2004, Chis V., 2004, Cabral et al., 1996, Sánchez-Cortés S. et al., 2000].

Pour des paramètres intramoléculaires relatifs au Fe^{3+} identiques, les torsions $\tau_{\text{Fe-O}}$, les liaisons Fe-O, O-H et les angles de liaisons O-Fe-O, Fe-O-H, H-O-H du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$ ont des caractéristiques vibrationnelles globalement en accord avec celles du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, malgré l'environnement chimique du Fe^{3+} qui diffère au niveau des deux complexes (tableaux 2, 4, 5 et 7). Les écarts plus ou moins importants au niveau des angles Fe-O-H pourraient s'expliquer par les mouvements des molécules d'eau au niveau de chaque complexe.

Tout ceci nous amène à conclure à la fiabilité et la transférabilité du champ de forces SPASIBA relatif au Fer ferrique.

2- Paramétrisation de Fe^{2+}

- Complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$

Ce complexe va permettre la détermination des paramètres intramoléculaires, c'est-à-dire les constantes de forces K, H, F et V_n , relatives aux liaisons Fe-O, aux angles de liaisons O-Fe-O, Fe-O-H et aux angles de torsion de la liaison Fe-O, associés au fer ferreux (Fe^{2+}). Ces constantes sont résumées dans le tableau 8

Tableau 8: Paramètres du champ de forces SPASIBA pour le complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$.

Liaisons	K (kcal.mol ⁻¹ Å ⁻²)		R ₀ (Å)
Fe-OU	65.0		2.13
Fe-OV	65.0		2.13
Fe-OW	65.0		2.13
Fe-OX	65.0		2.13
Fe-OY	65.0		2.13
Fe-OZ	65.0		2.13
OU-HW	511.0		0.98
HW-OV	511.0		0.98
HW-OW	511.0		0.98
HW-OX	511.0		0.98
HW-OY	511.0		0.98
HW-OZ	511.0		0.98
Angles de liaisons	H (kcal.mol ⁻¹ .rad ⁻²)	θ ₀ (degré.)	F (kcal.mol ⁻¹ Å ⁻²).
OU-Fe-OV	04.0	91.0	02.0
OU-Fe-OW	04.0	89.0	02.0
OU-Fe-OX	04.0	89.0	02.0
OU-Fe-OY	04.0	91.0	02.0
OU-Fe-OZ	04.0	179.0	02.0
HW-OU-HW	33.0	107.0	91.0
HW-OU-Fe	18.0	120.0	0.0
HW-OV-Fe	18.0	120.0	0.0
HW-OW-Fe	18.0	120.0	0.0
HW-OX-Fe	18.0	120.0	0.0
HW-OY-Fe	18.0	120.0	0.0
HW-OZ-Fe	18.0	120.0	0.0
OV-Fe-OW	04.0	89.0	02.0
OV-Fe-OX	04.0	179.0	02.0
OV-Fe-OY	04.0	91.0	02.0
OV-Fe-OZ	04.0	89.0	02.0
HW-OV-HW	33.0	107.0	91.0
OW-Fe-OX	04.0	91.0	02.0
OW-Fe-OY	04.0	179.0	02.0
OW-Fe-OZ	04.0	91.0	02.0
HW-OW-HW	33.0	107.0	91.0
OX-Fe-OY	04.0	89.0	02.0
OX-Fe-OZ	04.0	91.0	02.0
HW-OX-HW	33.0	107.0	91.0
OY-Fe-OZ	04.0	89.0	02.0
HW-OY-HW	33.0	107.0	91.0
HW-OZ-HW	33.0	107.0	91.0
Torsions	Vn/2 (kcal.mol ⁻¹)	γ(degré)	n
X -OU-Fe-X	0.043	0.0	3
X -OV-Fe-X	0.043	0.0	3
X -OW-Fe-X	0.043	0.0	3
X -OX-Fe-X	0.043	0.0	3
X -OY-Fe-X	0.043	0.0	3
X -OZ-Fe-X	0.043	0.0	3

Les paramètres intramoléculaires relatifs aux liaisons O-H, aux angles de liaisons H-O-H sont identiques à ceux du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ et $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$ (tableau 2 et 5).

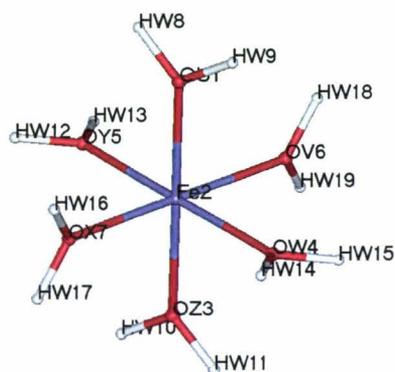


Figure 3 (rappel): Hexaaqua Fe(II) ($[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$)

Les caractéristiques structurales du complexe dérivant de ces paramètres sont données dans le tableau 9. Elles sont comparées aux valeurs DFT et expérimentales pour apprécier la qualité et la fiabilité du champ de forces.

Tableau 9: Paramètres structuraux du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$.

Paramètres	Mesures Expérimentales	DFT	SPASIBA
Fe-O	2.098 - 2.143 Å ^a	2.143 Å (0.001) ^b	2.077 Å (0.007) ^b
O-H	0.83 - 0.95 Å ^a	0.977 Å (0.000) ^b	0.990 Å (0.001) ^b
O-Fe-O (angle droit)	89.25 - 91.02 ° ^a	90.00 ° (1.993) ^b	89.96 ° (3.586) ^b
O-Fe-O (angle plat)	180 ° ^a	179.79 ° (0.091) ^b	179.35 ° (1.177) ^b
Fe-O-H	-	124.81 ° (0.539) ^b	127.92 ° (0.229) ^b
H-O-H	-	110.38 ° (0.014) ^b	103.93 ° (0.286) ^b

a : références : Tristram F. et al., 1997, Grecias J-P. et al., 2000, Funabiki T. et al., 1999, Hämäläinen R. et al., 1989, Scott R. A. et al., 1992, Cotton F. A. et al., 1993.

b : RMSD

Des données de rayons X relatives au sel d'ammonium $((\text{NH}_4)_2[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{SO}_4)_2)$ nous ont permis d'effectuer une comparaison avec les structures calculées du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ dérivées du champ de forces SPASIBA et de la DFT [Jarzecki A. A. et al., 2004, Cotton F. A. et al., 1993]. L'observation donne une distance Fe-O de 2.098 à 2.143 Å. Avec 2.077 Å, la structure SPASIBA présente un bon compromis avec l'expérimentation et la DFT (2.143 Å) d'autant plus que la distance entre un cation Fe^{2+} et un oxygène varie de 2,06 à 2,19

Å [Scott R. A. et al., 1992]. Les valeurs des angles droits et plats O-Fe-O obtenues pour la structure SPASIBA (89.96° et 179.35°) sont en accord avec celles de la DFT (90° et 179.79°) et de l'expérimentation (89.25-91.02° et 180°). En absence de données observables, les valeurs des angles Fe-O-H au niveau de SPASIBA (127.92°) sont plus ou moins acceptables comparées à celles de la DFT (124.81°). Au niveau des molécules d'eau du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, on constate que les distances O-H de la structure SPASIBA (0.990Å) sont plus ou moins en accord avec celles de la DFT (0.977Å) et de l'observation (0.83-0.95Å). La différence se situe au niveau des angles H-O-H. On trouve 103.93° comme valeur au niveau de la structure SPASIBA tandis que celle de la DFT est de 110.38°. Nous pouvons cependant affirmer que la structure globale du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ obtenue à partir du champ de forces SPASIBA est en accord avec celle obtenue à partir de la DFT et des rayons X [Jarzecki A. A. et al., 2004, Cotton F. A. et al., 1993].

La configuration électronique d^6 du Fe^{2+} confère aux structures calculées, une propension à adopter des édifices de symétrie de point Ci , comme le montre la figure 6, conformément au sel d'ammonium [Jarzecki A. A. et al., 2004, Cotton F. A. et al., 1993]. L'appariement de l'une des trois orbitales d_π conduit à une distorsion de type Jahn-Teller comme l'indique les RMSD du tableau 9 pour les angles droits et plats O-Fe-O des structures calculées [Jarzecki A. A. et al., 2004].

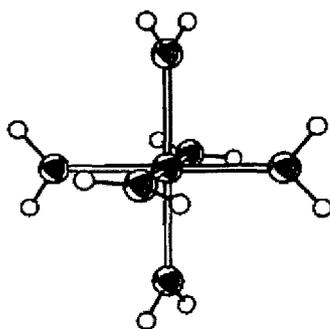


Figure 7: Edifice $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ en symétrie de point Ci .

Le champ de forces SPASIBA fournit une structure en accord avec celles de la DFT et de l'observation. Il sera validé à l'aide des fréquences de vibration dérivées par comparaison à celles de la DFT et de l'observation. Le tableau 10 donne ces différentes fréquences dérivées.

Tableau 10: fréquences calculées et observées du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ en cm^{-1} .

Expériment. ^a	DFT (calc.)	SPASIBA (calc.)	Attributions et P.E.D. (Distribution de l'Energie Potentielle)
-	94.4	68.0	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	97.1	79.4	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	97.3	93.1	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	106.0	117.4	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	111.9	124.3	$\delta\text{O-Fe-O}$ (16%), $\tau\text{Fe-O}$ (84%)
-	117.3	126.8	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
210	137.1	128.9	$\delta\text{O-Fe-O}$ (45%), $\tau\text{Fe-O}$ (55%)
231	139.8	132.3	$\delta\text{O-Fe-O}$ (43%), $\tau\text{Fe-O}$ (57%)
-	141.6	155.3	$\delta\text{O-Fe-O}$ (7%), $\tau\text{Fe-O}$ (93%)
-	144.0	158.1	$\delta\text{O-Fe-O}$ (11%), $\tau\text{Fe-O}$ (89%)
-	184.0	161.5	$\tau\text{Fe-O}$ (96%)
-	256.3	214.1	$\delta\text{O-Fe-O}$ (7%), $\tau\text{Fe-O}$ (91%)
-	258.7	228.8	$\nu\text{Fe-O}$ (12%), $\delta\text{O-Fe-O}$ (23%), $\tau\text{Fe-O}$ (65%)
-	292.6	245.8	$\tau\text{Fe-O}$ (96%)
-	295.6	282.5	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	303.3	291.3	$\nu\text{Fe-O}$ (100%)
-	326.3	292.8	$\nu\text{Fe-O}$ (100%)
296	345.1	333.7	$\nu\text{Fe-O}$ (100%)
-	349.1	336.5	$\nu\text{Fe-O}$ (6%), $\tau\text{Fe-O}$ (94%)
-	350.5	348.3	$\nu\text{Fe-O}$ (10%), $\tau\text{Fe-O}$ (90%)
-	442.1	444.7	$\delta\text{Fe-O-H}$ (80%), $\tau\text{Fe-O}$ (10%)
379	515.9	493.7	$\nu\text{Fe-O}$ (72%), $\tau\text{Fe-O}$ (25%)
-	523.0	499.3	$\delta\text{Fe-O-H}$ (92%)
-	524.4	509.1	$\delta\text{Fe-O-H}$ (73%), $\tau\text{Fe-O}$ (27%)
-	580.5	563.2	$\delta\text{Fe-O-H}$ (33%), $\tau\text{Fe-O}$ (67%)
-	580.7	565.8	$\delta\text{Fe-O-H}$ (30%), $\tau\text{Fe-O}$ (70%)
-	584.9	570.8	$\delta\text{Fe-O-H}$ (41%), $\tau\text{Fe-O}$ (59%)
-	670.3	631.9	$\delta\text{Fe-O-H}$ (62%), $\tau\text{Fe-O}$ (37%)
-	672.1	656.4	$\delta\text{Fe-O-H}$ (26%), $\tau\text{Fe-O}$ (73%)
-	674.6	667.3	$\delta\text{Fe-O-H}$ (30%), $\tau\text{Fe-O}$ (70%)
-	675.7	669.4	$\delta\text{Fe-O-H}$ (79%), $\tau\text{Fe-O}$ (20%)
-	680.5	673.0	$\delta\text{Fe-O-H}$ (61%), $\tau\text{Fe-O}$ (38%)
-	688.0	674.5	$\delta\text{Fe-O-H}$ (44%), $\tau\text{Fe-O}$ (55%)
1652	1685.8	1656.5	$\delta\text{H-O-H}$ (96%)
-	1685.9	1665.9	$\delta\text{H-O-H}$ (96%)
-	1686.4	1698.5	$\delta\text{H-O-H}$ (96%)
-	1686.8	1699.8	$\delta\text{H-O-H}$ (96%)
-	1687.9	1701.6	$\delta\text{H-O-H}$ (96%)
-	1695.8	1722.2	$\delta\text{H-O-H}$ (97%)
-	3643.9	3644.1	$\nu_{\text{as}}\text{O-H}$ (100%)
-	3644.1	3644.5	$\nu_{\text{as}}\text{O-H}$ (100%)
3527	3644.2	3655.0	$\nu_{\text{as}}\text{O-H}$ (100%)
3535	3644.5	3665.4	$\nu_{\text{as}}\text{O-H}$ (100%)
-	3644.8	3675.7	$\nu_{\text{as}}\text{O-H}$ (100%)
-	3646.6	3675.9	$\nu_{\text{as}}\text{O-H}$ (199%)
-	3762.3	3753.2	$\nu_{\text{a}}\text{O-H}$ (100%)

Expériment. ^a	DFT (calc.)	SPASIBA (calc.)	Attributions et P.E.D. (Distribution de l'Energie Potentielle)
-	3762.5	3758.2	ν_a O-H (100%)
-	3762.6	3775.0	ν_a O-H (100%)
-	3762.7	3775.6	ν_a O-H (100%)
-	3762.9	3777.6	ν_a O-H (100%)
-	3763.5	3791.4	ν_a O-H (100%)

a : références : Jarzecki A. A. et al., 2004, Jenkins T. E. et al., 1981.

La région des basses fréquences à 66-126.8 cm^{-1} correspond principalement aux mouvements de torsions $\tau_{\text{Fe-O}}$ du complexe dérivé du champ de forces SPASIBA. Ces mouvements impliquent des torsions ou twisting des molécules d'eau (figure 6) [Jarzecki A. A. et al., 2004]. Comparées aux fréquences de la DFT à 94.4-117.3 cm^{-1} , en l'absence de données expérimentales, ces valeurs sont acceptables.

Les modes de déformations angulaires O-Fe-O de la structure SBASIBA, couplés aux mouvements de torsions $\tau_{\text{Fe-O}}$, sont comprises dans le domaine 124.3-228.8 cm^{-1} . Ils sont à rapprocher des fréquences de la DFT à 111.9-258.7 cm^{-1} et de l'expérimentation à 210, 231 cm^{-1} obtenue sur le sel hexafluorosilicate ($\text{FeSiF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) [Jenkins T. E. et al., 1981].

Les mouvements d'élongation Fe-O du complexe SPASIBA se situent dans la région 291.3-333.7 cm^{-1} et 493.7 cm^{-1} . Ils sont acceptables, comparés aux données de la DFT à 303.3-345.1 cm^{-1} et 515.9 cm^{-1} et de l'observation à 296 cm^{-1} , 379 cm^{-1} .

Les déformations des angles Fe-O-H, traduisant les mouvements de balancements hors du plan ou wagging et de rotation dans le plan ou rocking des molécules d'eau par rapport au plan FeOH_2 , se produisent dans la zone 509.1-674.5 cm^{-1} pour la structure SPASIBA (figure 6) [Jarzecki A. A. et al., 2004]. Ces déformations sont couplées aux mouvements de torsion $\tau_{\text{Fe-O}}$. En absence de valeurs expérimentales, la DFT à 524.4-688 cm^{-1} indique que les modes SPASIBA sont acceptables.

Les molécules d'eau du complexe vibrent dans les régions de moyennes fréquences. Ainsi, les modes de la déformation angulaire H-O-H de la structure SPASIBA se situent dans la zone 1656.5-1722.5 cm^{-1} . Ils sont en accord avec ceux de la DFT à 1685.8-1695.8 cm^{-1} et observés à 1652 cm^{-1} .

Les mouvements d'élongation symétrique O-H des structures SPASIBA à 3644.1-3675.9 cm^{-1} , DFT à 3643.9-3646.6 cm^{-1} et observées à 3527, 3535 cm^{-1} sont aussi en accord [Jenkins T. E. et al., 1981]. Il en est de même pour l'élongation antisymétrique O-H des structures SPASIBA à 3753.2-3791.4 cm^{-1} et DFT à 3762.3-3763.5 cm^{-1} .

On remarque par ailleurs que les vibrations des molécules d'eau du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ s'effectuent de façon semblables à celles du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ et, à un degré moindre, à celles du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$ (tableau 4, 7 et 10).

A la vue du tableau 10, on trouve un accord acceptable entre les fréquences de vibration dérivées de la structure SPASIBA et celles dérivées de la structure DFT avec une erreur moyenne d'environ 16 cm^{-1} . Cependant, les fréquences calculées et observées des différentes coordonnées internes, présentent, comme dans le cas du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, des erreurs moyennes plus ou moins importantes. Ainsi, comme erreur moyenne, on peut signaler :

110 et 82 cm^{-1} entre les modes de déformation angulaire O-Fe-O des structures SBASIBA, DFT et ceux de la structure expérimentale [Jenkins T. E. et al., 1981].

76 et 93 cm^{-1} entre les modes d'élongation Fe-O des complexes SBASIBA, DFT et ceux du sel hexafluorosilicate [Jenkins T. E. et al., 1981].

129 et 113 cm^{-1} entre les modes d'élongation O-H des molécules d'eau des structures SBASIBA, DFT et ceux de l'observation [Jenkins T. E. et al., 1981].

Comme dans le cas du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, nous pouvons expliquer ces différences par les conditions environnementales de la structure expérimentale prise en modèle impliquant l'influence des forces du cristal sur les modes de vibration qui ne sont pas prises en compte dans les calculs [Jenkins T. E. et al., 1981, Jarzecki A. A. et al., 2004, Best et al., 1992, Kanno, 1988].

Nous pouvons donc conclure à la bonne qualité du champ de forces SPASIBA associé au fer ferreux à travers le complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ d'autant plus qu'il reproduit assez bien les caractéristiques structurales et vibrationnelles observées [Jarzecki A. A. et al., 2004, Cotton F. A. et al., 1993, Jenkins T. E. et al., 1981].

- Complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$

Ce complexe va, comme pour le complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$, permettre de déterminer les paramètres intramoléculaires de la déformation angulaire de l'angle de liaison Fe-O-C associés au fer ferreux (tableau 11).

Tableau 11: Paramètres du champ de forces SPASIBA pour le complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$

Liaisons	K (kcal.mol ⁻¹ Å ⁻²)	R ₀ (Å)	
OU-CA	315.0	1.41	
OU-Fe	65.0	2.13	
CA-CA	290.0	1.40	
CA-HA	380.0	1.10	
CA-OV	315.0	1.41	
OV-Fe	65.0	2.13	
Fe-OW	65.0	2.13	
Fe-OX	65.0	2.13	
Fe-OY	65.0	2.13	
Fe-OZ	65.0	2.13	
OW-HW	511.0	0.98	
OX-HW	511.0	0.98	
CA-OY	315.0	1.41	
CA-OZ	315.0	1.41	
Angles de liaisons	H(kcal.mol ⁻¹ .rad ⁻²)	θ ₀ (degré.)	F(kcal.mol ⁻¹ Å ⁻²)
OU-CA-CA	34.0	120.0	85.0
OU-Fe-OV	04.0	89.0	02.0
OU-Fe-OW	04.0	89.0	02.0
OU-Fe-OX	04.0	89.0	02.0
OU-Fe-OY	04.0	179.0	02.0
OU-Fe-OZ	04.0	89.0	02.0
CA-CA-HA	32.0	120.0	0.0
CA-CA-CA	45.0	120.0	30.0
CA-CA-OV	34.0	120.0	85.0
CA-OU-Fe	46.0	112.0	21.0
CA-OV-Fe	46.0	112.0	21.0
OV-Fe-OW	04.0	89.0	02.0
OV-Fe-OX	04.0	89.0	02.0
OV-Fe-OY	04.0	89.0	02.0
OV-Fe-OZ	04.0	179.0	02.0
OW-Fe-OX	04.0	179.0	02.0
OW-Fe-OY	04.0	89.0	02.0
OW-Fe-OZ	04.0	89.0	02.0
OX-Fe-OY	04.0	89.0	02.0
OX-Fe-OZ	04.0	89.0	02.0
HW-OW-Fe	18.0	120.0	0.0
HW-OX-Fe	18.0	120.0	0.0
CA-OY-Fe	46.0	112.0	21.0
CA-OZ-Fe	46.0	112.0	21.0
HW-OW-HW	33.0	107.0	91.0
HW-OX-HW	33.0	107.0	91.0
CA-CA-OY	34.0	120.0	85.0
OY-Fe-OZ	04.0	89.0	02.0
CA-CA-OZ	34.0	120.0	85.0

Les caractéristiques structurales du complexe dérivant de ces paramètres sont résumées dans le tableau ci-dessous (tableau 12). Elles sont comparées aux valeurs DFT et expérimentales pour juger la qualité et la fiabilité du champ de forces.

Tableau 12: Paramètres structuraux du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$.

Paramètres	Mesures Expérimentales	DFT	SPASIBA
Fe-O	2.06-2.19Å ^a	2.085Å (0.001) ^b	2.020Å (0.065) ^b
O-H	0.96Å ^a	0.980Å (0.000) ^b	0.981Å (0.002) ^b
CA-CA	1.398Å ^a	1.411Å (0.018) ^b	1.406Å (0.003) ^b
CA-O	1.364Å ^a	1.327Å (0.000) ^b	1.337Å (0.001) ^b
CA-H	1.086Å ^a	1.091Å (0.001) ^b	1.089Å (0.001) ^b
CA-O-Fe	-	111.97° (0.016) ^b	110.52° (0.049) ^b
CA-CA-CA	120° ^a	120.00° (1.072) ^b	120.00° (0.422) ^b
CA-CA-H	120° ^a	119.69° (1.148) ^b	120.10° (0.446) ^b
CA-CA-O	120° ^a	120.61° (3.834) ^b	119.69° (1.910) ^b
O-Fe-O (Angle droit)	90° ^a	90.00° (5.60) ^b	90.00° (6.577) ^b
O-Fe-O (Angle plat)	180° ^a	179.96° (0.035) ^b	179.37° (0.082) ^b
Fe-O-H	-	106.6° (0.085) ^b	107.69° (0.078) ^b
H-O-H	104.50° ^a	100.15° (0.014) ^b	105.02° (0.035) ^b

a: références : F. Tristram et al., 1997, A. A. Jarzecki et al., 2004, J-P. Grecias et al., 2000, T. Funabiki et al., 1999, Y. Dimitrova, 2004, M. Merkel et al., 2002, M. Joseph et al., 2004, V. Chis, 2004, T. Kagawa et al., 1976, B. J. C. Cabral et al., 1996, R. Hämäläinen et al., 1989, R. A. Scott et al., 1992, F. A. Cotton et al., 1993.

b: RMSD.

En l'absence de données expérimentales propres au complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$, les paramètres calculés seront comparés aux différentes fonctions chimiques le composant [F. Tristram et al., 1997, A. A. Jarzecki et al., J-P. Grecias et al., 2000, T. Funabiki et al., 1999, Magini et al., 1978, Y. Dimitrova, 2004, M. Merkel et al., 2002, M. Joseph et al., 2004, R. Hämäläinen et al., 1989, R. A. Scott et al., 1992, F. A. Cotton et al., 1993]. Avec une valeur de 2.020Å, la liaison Fe-O de la structure SPASIBA est plus ou moins en accord avec celle de la structure DFT (2.085Å) et de l'observation (2.06-2.19Å) [R. A. Scott et al., 1992].

Les angles droits et plats O-Fe-O de la structure SPASIBA (90° et 179.37°) rejoignent les valeurs obtenues par DFT (90° et 179.96°) et l'observation (90° et 180°). L'angle Fe-O-H de la structure dérivée du champ de forces SPASIBA nous donne, avec une valeur de 107.69°,

un bon accord avec celle de la structure DFT (106.6°). De même, la valeur de l'angle Fe-O-C de la structure SPASIBA (110.52°) est comparable à celle de la structure DFT (111.97°).

Comme dans le cas du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$, les paramètres relatifs aux interactions des groupements fonctionnels des molécules de catéchol du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$ dérivés du champ de forces SPASIBA sont en accord satisfaisant avec ceux de la DFT et de l'observation [T. Funabiki et al., 1999, Y. Dimitrova, 2004, M. Merkel et al., 2002, M. Joseph et al., 2004]. Ainsi, la liaison carbone benzénique-carbone benzénique (CA-CA) déduite de la structure SPASIBA, avec une valeur moyenne de 1.406Å, correspond aux géométries obtenues à partir de la DFT (1.411Å) et de l'expérimentation (1.398Å). De même, les valeurs des liaisons CA-O, CA-H de la structure SPASIBA (1.337Å, 1.089Å) sont en bon accord avec la DFT (1.327Å, 1.091Å) et l'observation (1.364Å, 1.086Å). De même, les valeurs des angles CA-CA-CA, CA-CA-H, CA-CA-O de la structure SPASIBA (120°, 120.10°, 119.69°) rejoignent celles de la structure DFT (120°, 119.69°, 120.61°) et de l'observation (120°, 120°, 120°).

Les paramètres des molécules d'eau (liaison O-H et angle H-O-H) du complexe dérivé du champ de forces SPASIBA (0.981Å et 105.02°) sont comparables à celles de la structure DFT (0.98Å et 100.15°) et de l'expérimentation (0.96Å et 104.50°).

A l'exception des angles Fe-O-H, les mêmes paramètres intramoléculaires correspondant aux liaisons Fe-O, O-H, aux angles de liaisons O-Fe-O et H-O-H du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$ donnent des valeurs qui sont globalement en accord avec celles du $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ (tableaux 8, 9, 11 et 12). L'exception des angles Fe-O-H pourrait s'expliquer par la symétrie du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ [A. A. Jarzecki et al., 2004]. De même, le même champ de forces appliqué aux interactions des groupements fonctionnels des molécules de catéchol pour les complexes $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$ et $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$, engendre des paramètres structuraux semblables (tableaux 5, 6, 11 et 12).

La structure dérivée du champ de forces SPASIBA est globalement en accord avec celle de la DFT et respecte les valeurs expérimentales des différentes fonctions chimiques composant le complexe. Il sera validé à l'aide des fréquences de vibration dérivées en comparaison à celles de la DFT et de l'observation (tableau 13).

Tableau 13: fréquences calculées et observées du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$.

Expériment. ^a	DFT (calc.)	SPASIBA (calc.)	Attributions et P.E.D. (Distribution de l'Energie Potentielle)
-	33.0	39.2	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	34.1	65.7	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	61.1	75.2	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	69.6	86.7	$\tau\text{Fe-O}$ (60%), $\tau\text{CA-CA}$ (40%)
210	81.3	97.1	$\tau\text{CA-CA}$ (40%), $\delta\text{O-Fe-O}$ (23%)
-	86.7	112.8	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	100.3	130.2	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
231	105.2	137.5	$\tau\text{Fe-O}$ (60%), $\delta\text{O-Fe-O}$ (12%)
-	155.1	175.7	$\tau\text{CA-CA}$ (50%)
-	172.7	187.5	$\tau\text{Fe-O}$ (97%)
-	188.1	195.5	$\tau\text{CA-CA}$ (60%), $\delta\text{O-Fe-O}$ (10%)
-	207.3	235.8	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
244	214.7	246.3	$\tau\text{CA-CA}$ (60%), $\tau\text{Fe-O}$ (27%)
-	227.0	255.1	$\tau\text{Fe-O}$ (100%)
-	237.6	261.7	$\tau\text{CA-CA}$ (50%), $\tau\text{Fe-O}$ (27%), $\tau\text{CA-O}$ (10%)
296	242.1	269.0	$\nu\text{Fe-O}$ (70%), $\delta\text{CA-CA-O}$ (17%)
309	319.4	302.1	$\tau\text{Fe-O}$ (83%)
-	327.0	308.7	$\tau\text{CA-CA}$ (90%)
-	338.9	351.0	$\tau\text{CA-CA}$ (60%), $\nu\text{Fe-O}$ (39%)
379	468.4	419.5	$\nu\text{Fe-O}$ (100%)
-	472.4	436.2	$\tau\text{Fe-O}$ (97%)
-	477.1	440.1	$\tau\text{Fe-O}$ (94%)
503	484.6	450.2	$\tau\text{CA-CA}$ (93%)
-	502.2	525.6	$\tau\text{Fe-O}$ (79%)
-	509.5	526.4	$\tau\text{Fe-O}$ (88%)
527	527.1	537.7	$\delta\text{CA-CA-CA}$ (55%), $\nu\text{CA-CA}$ (10%)
-	528.1	548.2	$\tau\text{Fe-O}$ (46%), $\delta\text{CA-CA-CA}$ (43%)
-	575.7	579.0	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
-	577.6	581.6	$\tau\text{CA-CA}$ (97%)
-	595.7	629.1	$\tau\text{CA-CA}$ (85%)
-	602.5	636.5	$\tau\text{CA-CA}$ (70%)
619	604.6	637.2	$\delta\text{CA-CA-CA}$ (66%), $\delta\text{CA-CA-H}$ (17%)
-	606.9	644.2	$\tau\text{Fe-O}$ (51%), $\delta\text{CA-CA-CA}$ (38%)
686	700.7	689.9	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
-	712.2	697.2	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
-	712.7	725.4	$\tau\text{Fe-O}$ (70%), $\delta\text{Fe-O-CA}$ (18%)
-	714.2	726.5	$\delta\text{Fe-O-CA}$ (25%), $\nu\text{CA-CA}$ (22%)
-	736.0	727.0	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
751	738.7	735.1	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
-	785.2	755.5	$\nu\text{CA-CA}$ (37%), $\delta\text{CA-CA-CA}$ (30%)
817	786.6	764.5	$\nu\text{CA-CA}$ (28%), $\delta\text{CA-CA-CA}$ (23%)
-	821.0	797.3	$\nu\text{CA-CA}$ (40%), $\tau\text{Fe-O}$ (38%)
-	826.2	799.0	$\nu\text{CA-CA}$ (70%), $\delta\text{CA-CA-CA}$ (14%)
823	828.3	843.2	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
881	832.1	853.7	$\tau\text{CA-CA}$ (100%)
-	857.6	871.3	$\delta\text{Fe-O-H}$ (100%)
-	857.9	876.5	$\delta\text{Fe-O-H}$ (100%)

Expériment. ^a	DFT (calc.)	SPASIBA (calc.)	Attributions et P.E.D. (Distribution de l'Énergie Potentielle)
	875.3	883.9	$\delta_{CA-CA-CA}$ (60%), $\delta_{CA-CA-H}$ (28%)
958	880.9	904.0	$\delta_{CA-CA-CA}$ (38%), δ_{Fe-O-H} (32%), τ_{Fe-O} (20%)
-	881.1	904.8	δ_{Fe-O-H} (60%), $\delta_{CA-CA-CA}$ (23%)
-	882.5	906.3	δ_{Fe-O-H} (98%)
-	1018.2	1034.7	ν_{CA-CA} (62%), $\delta_{CA-CA-H}$ (20%)
1026	1033.0	1034.8	ν_{CA-CA} (65%), $\delta_{CA-CA-H}$ (26%)
-	1100.4	1075.6	ν_{CA-CA} (50%), $\delta_{CA-CA-H}$ (46%)
1072	1101.7	1075.7	ν_{CA-CA} (50%), $\delta_{CA-CA-H}$ (46%)
-	1150.9	1148.9	ν_{CA-CA} (25%), ν_{CA-O} (35%), $\delta_{CA-CA-H}$ (31%)
1151	1151.7	1149.3	ν_{CA-CA} (25%), ν_{CA-O} (40%), $\delta_{CA-CA-H}$ (35%)
1169	1234.6	1211.9	ν_{CA-O} (52%), $\delta_{CA-CA-CA}$ (35%)
1177	1240.8	1221.9	ν_{CA-O} (40%), $\delta_{CA-CA-CA}$ (26%)
-	1293.5	1271.4	$\delta_{CA-CA-H}$ (42%), ν_{CA-CA} (25%), ν_{CA-O} (26%)
1272	1309.2	1283.8	$\delta_{CA-CA-H}$ (45%), ν_{CA-O} (28%), ν_{CA-CA} (27%)
1275	1318.1	1302.0	$\delta_{CA-CA-H}$ (58%), ν_{CA-CA} (20%)
-	1321.9	1303.5	$\delta_{CA-CA-H}$ (58%), ν_{CA-CA} (20%)
-	1362.6	1373.9	ν_{CA-CA} (63%), $\delta_{CA-CA-H}$ (31%)
1343	1366.8	1374.1	ν_{CA-CA} (62%), $\delta_{CA-CA-H}$ (32%)
-	1470.9	1459.9	$\delta_{CA-CA-H}$ (91%)
1472	1477.2	1460.1	$\delta_{CA-CA-H}$ (91%)
-	1534.4	1530.9	$\delta_{CA-CA-H}$ (78%), ν_{CA-CA} (22%)
1501	1546.0	1531.1	$\delta_{CA-CA-H}$ (78%), ν_{CA-CA} (22%)
-	1585.5	1567.0	$\delta_{CA-CA-H}$ (64%), ν_{CA-CA} (33%)
-	1596.6	1577.3	$\delta_{CA-CA-H}$ (64%), ν_{CA-CA} (33%)
-	1597.4	1596.0	$\delta_{CA-CA-H}$ (65%), ν_{CA-CA} (33%)
1603	1601.9	1596.4	$\delta_{CA-CA-H}$ (65%), ν_{CA-CA} (33%)
1610	1726.0	1699.1	δ_{H-O-H} (86%)
-	1731.5	1706.3	δ_{H-O-H} (83%)
-	3099.8	3114.9	$\nu_s CA-H$ (100%)
3027	3099.9	3114.9	$\nu_s CA-H$ (100%)
3049	3120.7	3115.0	$\nu_s CA-H$ (100%)
-	3120.9	3115.1	$\nu_s CA-H$ (100%)
-	3140.2	3118.3	$\nu_a CA-H$ (100%)
-	3140.4	3118.3	$\nu_a CA-H$ (100%)
3070	3149.9	3121.4	$\nu_a CA-H$ (100%)
3075	3160.6	3121.4	$\nu_a CA-H$ (100%)
3086	3647.1	3661.3	$\nu_s O-H$ (100%)
-	3680.1	3674.8	$\nu_s O-H$ (99%)
-	3732.3	3735.3	$\nu_a O-H$ (100%)
-	3754.2	3766.1	$\nu_a O-H$ (100%)

a: références F. Tristram et al., 1997, A. A. Jarzecki et al., 2004, Y. Dimitrova, 2004, V. Chis, 2004, B. J. C. Cabral et al., 1996, S. Sánchez-Cortés et al., 2000, T. E. Jenkins et al., 1981.

Le tableau 13 montre la similitude entre les fréquences de vibration des structures SPASIBA et DFT avec une erreur moyenne de 19 cm⁻¹. La distribution de l'énergie potentielle associée aux coordonnées internes révèle un fort couplage des modes de vibration.

Les modes de vibration des mouvements de torsion de la liaison Fe-O obtenues à partir des calculs SPASIBA et DFT se situent principalement dans les basses fréquences, c'est-à-dire, 39.2-137.5 cm^{-1} , pour SPASIBA et 33-105.2 cm^{-1} pour la DFT. Nous pouvons donc dire qu'ils se correspondent.

Par rapport aux fréquences observées à 210, 231 cm^{-1} correspondant à l'angle de liaison O-Fe-O, celles dérivées des structures SPASIBA et DFT du complexe donnent des valeurs acceptables [A. A. Jarzecki et al., 2004, T. E. Jenkins et al., 1981]. Ainsi, à 97.3, 137.5, 195.5 cm^{-1} pour SPASIBA et à 81.3, 105.2, 188.1 cm^{-1} pour la DFT, on retrouve les modes de vibration de l'angle de liaison O-Fe-O.

Les principaux mouvements d'élongation des liaisons Fe-O pour les structures SPASIBA et DFT sont obtenus, respectivement, à 269 cm^{-1} , 419.5 cm^{-1} et à 242.1 cm^{-1} , 468.4 cm^{-1} et peuvent être comparés à l'expérimental à 296 cm^{-1} , 379 cm^{-1} .

L'angle de liaison Fe-O-CA de la structure SPASIBA donne lieu à deux bandes qui s'établissent à 725.4 et 726.5 cm^{-1} . En absence de données observables, elles s'accordent à celles de la DFT qui s'établissent à 712.7 et 714.2 cm^{-1} .

Les principaux modes de vibration de l'angle Fe-O-H obtenus dans les structures SPASIBA et DFT concordent, d'autant plus qu'ils se situent principalement dans les régions 871.3-906.3 cm^{-1} et à 857.6 - 882.5 cm^{-1} respectivement.

Les fréquences des modes de vibration des coordonnées internes des molécules d'eau, angle de liaison H-O-H et liaison O-H, des structures SPASIBA et DFT sont en accord. Ainsi, les modes de déformation angulaire H-O-H sont calculés respectivement dans les régions 1699.1-1706.3 cm^{-1} pour la structure SPASIBA et 1726-1731.5 cm^{-1} pour la structure DFT.

Les mouvements d'élongation symétrique O-H se trouvent dans les domaines 3661.3-3674.8 cm^{-1} pour SPASIBA et à 3647.1-3680.1 cm^{-1} pour la DFT. Les élongations antisymétriques O-H, quant à elles, sont prédites dans les régions 3735.3-3766.1 cm^{-1} pour SPASIBA et à 3732.3-3754.2 cm^{-1} pour la DFT.

Le tableau 13 montre une bonne corrélation entre les fréquences calculées et observées pour les groupements fonctionnels des molécules de catéchol [Y. Dimitrova, 2004, V. Chis, B. J. C. Cabral et al., 1996, S. Sánchez-Cortés et al., 2000]. Les principaux modes vibratoires des mouvements de torsions des liaisons CA-CA, sont à 195.5 cm^{-1} , 246.3 cm^{-1} , 261.7 cm^{-1} , 308.7 cm^{-1} , 351 cm^{-1} , 450.2 cm^{-1} , 579-636.5 cm^{-1} , 689.9-697.2 cm^{-1} , 736-738.7 cm^{-1} , 828.8-832.1 cm^{-1} pour la structure SPASIBA et à 188.1 cm^{-1} , 214.7 cm^{-1} , 237.6 cm^{-1} , 327 cm^{-1} , 338.9 cm^{-1} , 484.6-602.5 cm^{-1} , 700.7-712.2 cm^{-1} , 727-735 cm^{-1} , 843.2-853.7 cm^{-1} pour la

structure DFT. Comparés à celles tirées de l'observation à 244 cm^{-1} , 503 cm^{-1} , 686 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 823 cm^{-1} et 881 cm^{-1} , on peut en déduire un accord acceptable.

Les mouvements de torsion des liaisons CA-O se retrouvent avec une bande à 261.7 cm^{-1} pour SPASIBA et 237.6 cm^{-1} pour la DFT. Elle est couplée à une vibration de la torsion $\tau_{\text{CA-CA}}$. La valeur expérimentale de 309 cm^{-1} offre un bon compromis avec les fréquences calculées.

Les principaux modes de vibration de la déformation de l'angle CA-CA-CA se situent à 537.7, 637.2, 883.9 cm^{-1} pour la structure SPASIBA, à 527.1, 604.6, 875.3 cm^{-1} pour la structure DFT et expérimentales à 527, 619, 817 et 958 cm^{-1} .

Les mouvements de vibration de la déformation angulaire CA-CA-O présentent des bandes qui sont en accord pour les structures SPASIBA à 269 cm^{-1} et DFT à 242.1 cm^{-1} .

Les mouvements angulaires CA-CA-H ont leurs principaux modes de vibration à 1271.4-1303.5 cm^{-1} , 1459.9-1596.4 cm^{-1} pour la structure SPASIBA et à 1293.5-1321.9 cm^{-1} , 1470.9-1601.9 cm^{-1} pour la structure DFT, correspondant à l'observation à 1272, 1343, 1472 et à 1501 cm^{-1} .

Les mouvements d'élongation CA-CA des noyaux benzéniques s'effectuent principalement pour la structure SPASIBA à 755.5-799 cm^{-1} , 1034.7-1149.3 cm^{-1} , puis en couplage avec la déformation angulaire CA-CA-H à 1271.4-1374.1 cm^{-1} et à 1530.9-1596.4 cm^{-1} . La structure DFT, quant à elle, a des modes de vibration à 785.2-826.2 cm^{-1} , 1018.2-1151.7 cm^{-1} , puis en couplage avec la déformation de l'angle à 1293.5-1366.8 cm^{-1} et à 1534.4-1601.9 cm^{-1} . Ils correspondent aux valeurs expérimentales obtenues à 1072, 1151, 1603 et à 1610 cm^{-1} .

Les élongations CA-O s'effectuent, avec des bandes dans les régions 1148.9-1283.8 cm^{-1} pour la structure SPASIBA et 1150.9-1309.2 cm^{-1} pour la structure DFT. Ces deux domaines englobent la bande caractéristique expérimentale à 1275 cm^{-1} .

Les mouvements d'élongation CA-H s'effectuent dans les domaines 3114.9-3121.4 cm^{-1} pour la structure SPASIBA, 3099.8-3160.6 cm^{-1} pour la structure DFT et expérimentalement à 3027-3086 cm^{-1} .

Comme dans le cas du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$, on peut affirmer ici que le champ de forces SPASIBA reproduit correctement les paramètres structuraux et vibrationnels en regard de ceux des groupements fonctionnels des molécules de catéchol malgré des environnements chimiques différents au niveau de l'observation et de la théorie [Y. Dimitrova, 2004, V. Chis, B. J. C. Cabral et al., 1996, S. Sánchez-Cortés et al., 2000].

Pour des paramètres intramoléculaires relatifs au Fer ferreux identiques, les torsions $\tau_{\text{Fe-O}}$, les liaisons Fe-O, O-H et les angles de liaisons O-Fe-O, Fe-O-H, H-O-H du complexe $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$ ont des caractéristiques vibrationnelles, globalement en accord avec celles du complexe $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ (tableaux 8, 10, 11 et 13). Les écarts plus ou moins importants au niveau des angles Fe-O-H pourraient s'expliquer par les mouvements des molécules d'eau au niveau de chaque complexe.

De même, le champ de forces identique utilisé dans les interactions des groupements fonctionnels des molécules de catéchol pour les complexes $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$ et $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$, donne des paramètres structuraux et vibrationnels cohérents (tableaux 5, 6, 7, 11, 12 et 13).

Enfin, les champs de forces des quatre complexes, $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$, $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ et $[\text{Fe}(\text{cat})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-2}$, reproduisent avec les mêmes constantes de forces, les paramètres structuraux et vibrationnels des molécules d'eau (tableaux 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13).

On peut donc conclure, à travers la paramétrisation des quatre complexes ci-dessus, à la fiabilité et la transférabilité des champs de forces SPASIBA obtenus relatifs aux interactions Fer non hémunique-oxygène.

Ces champs de forces vont permettre de caractériser, de manière empirique, les complexes fer non hémunique - tannins condensés dans le chapitre suivant.

Chapitre IV : Simulation par dynamique moléculaire des Complexes Fer non hémique (Fe^{3+} , Fe^{2+})-Procyanidine B2 à l'aide du champ de forces SPASIBA.

L'exploration des mécanismes de formation des complexes Fer non héminique-tannins condensés nous amène à étudier les modes de complexation entre le fer inorganique et une molécule représentative de ces composés dans les aliments: le Procyanidine B2 [Tapiero H. et al., 2002].

Chimiquement, la formation de complexes par liaisons de coordination de ces molécules avec le fer inorganique s'explique par l'existence d'une base d'Orbitales Atomiques (OA) de type d incomplète au niveau de ce métal de transition [Grecias J-P. et al., 2000]. Le complexe idéal du fer est sous forme octaédrique, mais seules ses formes ioniques Fe^{2+} ($Z=24, 3d^6 4s^0$) et Fe^{3+} ($Z=23, 3d^5 4s^0$) sont hexacoordinées [Grecias J-P. et al., 2000, Borzel H. et al., 2002]. Ceci nous conduit à considérer une symétrie octaédrique pour chacune de nos modèles pendant cette étude. Cette coordination a lieu par l'intermédiaire des groupements hydroxyles vicinaux en position 3' et 4' des proanthocyanidines (figure 2 du chapitre 1) [Manach C. et al., 2004, De Freitas V. A. P. et al., 1998, Tapiero H. et al., 2002, Brune M. et al., 1989, Disler et al., 1975a, Disler et al., 1975b]. La figure 1 montre les sites de coordination pour le fer non héminique au niveau de la molécule de Procyanidine B2.

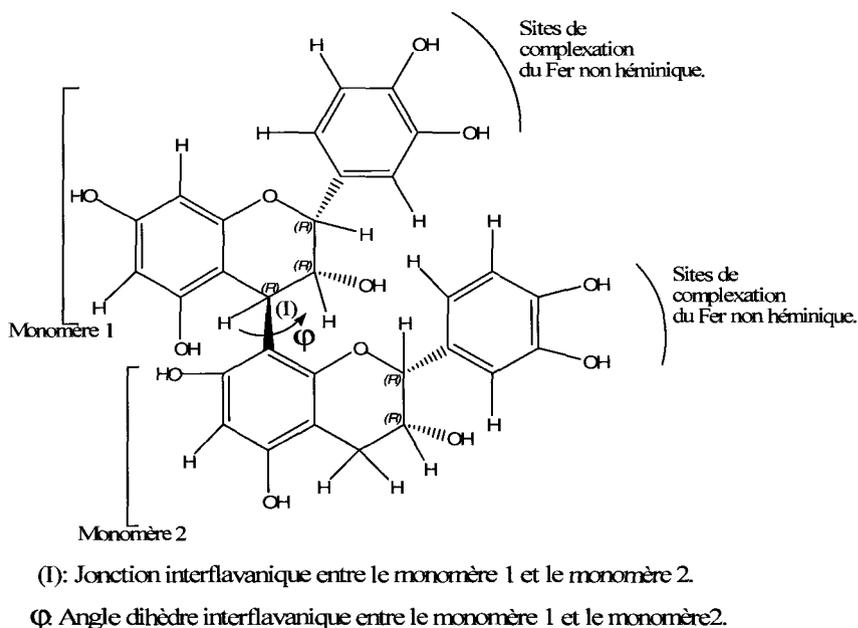


Figure 1: Molécule de Procyanidine B2 (épicatechine (4 β →8) épicatechine) ou le (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R)-2, 2'-bis (3, 4-dihydroxyphenyl)-4, 8'-bichroman-3, 3', 5, 5', 7, 7' hexaol.

Notons que l'angle dièdre interflavanique φ se définit entre les atomes de carbones 3 et 4 du monomère 1 et les carbones 8 et 9 du monomère 2 (figure 2 du chapitre 1) [Khan M. L. et al., 1997].

Ces différents sites de coordination nous donnent, dans le cas de complexes monométalliques ou mononucléaires entre le fer non héminique en symétrie octaédrique et une molécule de Procyanidine B2, deux composés de coordination possibles (figure 2 et figure 3) :

- Un complexe octaédrique entre un cation $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, une molécule de Procyanidine B2 par l'intermédiaire de son monomère 1 et quatre molécules d'eau.

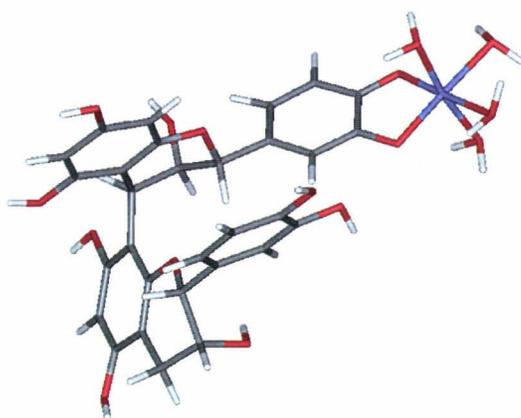


Figure 2 : Monomère 1-Fer non héminique (Mon1- $\text{Fe}^{2+/3+}$).

- Un complexe octaédrique entre un cation $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, une molécule de Procyanidine B2 par l'intermédiaire de son monomère 2 et quatre molécules d'eau.

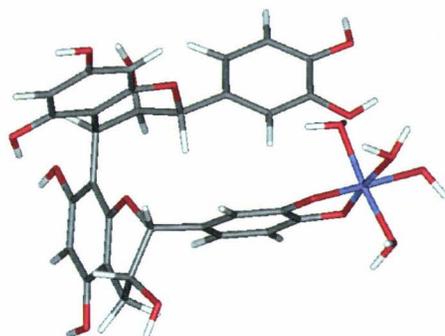


Figure 3 : Monomère 2-Fer non héminique (Mon2- $\text{Fe}^{2+/3+}$).

Dans le cas de complexes monométalliques entre le fer non héminique en symétrie octaédrique et deux molécules de Procyanidine B2, on a trois composés de coordination possibles (figures 4, 5 et 6) :

- Un complexe octaédrique entre une molécule de Procyanidine B2 par l'intermédiaire de son monomère 1, un cation $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, une molécule de Procyanidine B2 par l'intermédiaire de son monomère 1 et deux molécules d'eau.

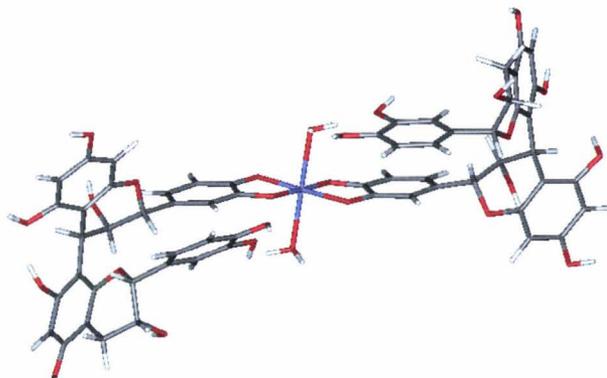


Figure 4 : Monomère 1-Fer non héminique-Monomère 1 ($\text{Mon1-Fe}^{2+/3+}\text{-Mon1}$).

- Un complexe octaédrique entre une molécule de Procyanidine B2 par l'intermédiaire de son monomère 2, un cation $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, une molécule de Procyanidine B2 par l'intermédiaire de son monomère 2 et deux molécules d'eau.

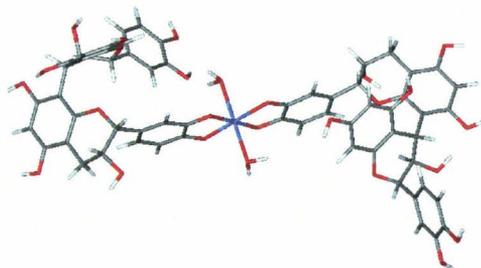


Figure 5 : Monomère 2-Fer non héminique-Monomère 2 ($\text{Mon2-Fe}^{2+/3+}\text{-Mon2}$).

- Un complexe octaédrique entre une molécule de Procyanidine B2 par l'intermédiaire de son monomère 1, un cation Fe^{2+}/Fe^{3+} , une molécule de Procyanidine B2 par l'intermédiaire de son monomère 2 et deux molécules d'eau.

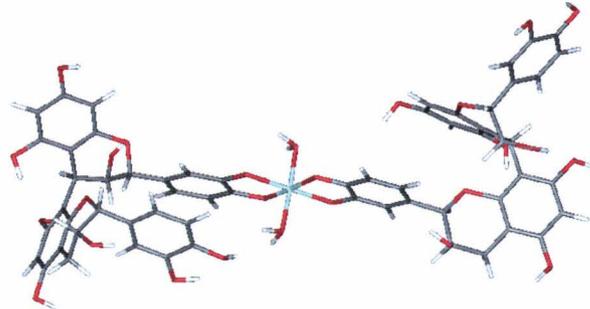


Figure 6 : Monomère 1-Fer non héminique-Monomère 2 (Mon1- $Fe^{2+/3+}$ -Mon2).

Ces différents modèles de complexation conduiront à définir les sites préférentiels, c'est-à-dire, les monomères permettant ou non la formation des complexes. Ce phénomène étant proportionnel à la quantité de tannins et de la teneur en fer non héminique contenus dans les aliments consommés, l'étude des complexes monoatomiques nous renseignera sur les modèles susceptibles de servir de base à la formation d'édifices polyatomiques [Derman et al., 1977, Siegenberg et al., 1991]. La présence de molécules d'eau au niveau des modèles de complexes nous rappelle l'hydratation du fer non héminique au niveau du duodénum, lieu de complexation, où a lieu une grande partie de son absorption

[<http://www.pha.ulaval.ca/cours/PHA20020/digabs.ppt#3>.,http://www.symbiotec.fr/documentation/L_intestin_et_sante.pdf].

L'outil qui permettra de juger de la disposition des monomères du Procyanidine B2 facilitant ou non la formation des complexes avec le fer non héminique est la Dynamique Moléculaire avec l'utilisation du champ de forces SPASIBA. Cette méthode de calcul empirique servira à la qualification du comportement des complexes pendant un temps bien déterminé. Par comportement, on entend par le coût énergétique et la variation conformationnelle des modèles dans les milieux simulés au cours du temps. Ces facteurs

détermineront la susceptibilité de formation des dits complexes au niveau de l'organisme en s'appuyant sur le coût énergétique, témoin de l'état de stabilité plus ou moins élevé, et de la variation conformationnelle plus ou moins proche de l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. Ces simulations se feront selon la méthodologie suivante.

I- METHODOLOGIE

Après construction tridimensionnelle et obtention des charges électrostatiques par PM3 à l'aide du logiciel TITAN pour chaque modèle de complexe, les étapes jusqu'à la dynamique moléculaire, au niveau de SPASIBA, sont les suivantes [TITAN, 1999]:

- Module "PREP": Il permet d'engendrer la connectivité nécessaire et la liste des paramètres internes pour un résidu ou une suite de résidus donnés afin de les relier à d'autres pour former un système moléculaire.

- Module "LINK": Il permet de lire les géométries des résidus du module précédent et de les relier pour en faire un système moléculaire.

- Module "EDIT": Il donne en sortie, les coordonnées internes du système moléculaire obtenu.

- Module "PARM": Il permet d'associer les paramètres du champ de forces SPASIBA, obtenus au chapitre précédent, aux coordonnées internes.

- Module "MIN": Il permet de minimiser la structure dérivée du module précédent pour trouver un minimum local en utilisant la méthode de "steepest descent" suivie de celle du "gradient conjugué" (voir chapitre 2).

- Module "MD": Il permet l'exploration des structures en fonction du temps. Le temps de la dynamique, pour notre étude, est fixé à une nanoseconde pour les simulations en phase gaz, en milieux solvatés implicite (eau et milieu biologique) et de 0.5 nanoseconde en milieu hydraté explicite (boîte d'eau). Elle est effectuée à volume et température constants. La température de simulation, après la phase de thermalisation, est de 300 degré Kelvin (°K). Les caractéristiques structurales et énergétiques sont sauvegardées toutes les 0.1 picosecondes. L'analyse de ces données, énergie et conformation, permettra de savoir davantage sur la viabilité des modèles de complexes dans les milieux de simulations choisis. Les énergies n'ont aucun sens physique en terme absolu mais l'absence de données expérimentales nous amène à s'en servir pour comparer les complexes entre eux quant à leur stabilité. Par contre l'analyse des conformations résultantes se fera uniquement par rapport aux données

structurales observables du Procyanidine B2, d'autant plus que la variation de l'édifice octaédrique du fer inorganique dans les complexes se résume à une distorsion éventuelle plus ou moins importante pouvant s'expliquer par l'effet Jahn Teller [Khan M. L. et al., 1997, Jarzecki A. A. et al., 2004, [http://scgc.epfl.ch/load/cours_chim/cm2_jcb_04.pdf, http://scgc.epfl.ch/load/cours_chim/jcbunzli_cc_chap_2.pdf]]. En effet, Jahn Teller en 1937 postule à propos de l'état électronique des complexes, que : *“Tout système moléculaire non-linéaire dans un état électronique dégénéré, soit orbitalement, soit quant au spin, se déforme de façon à diminuer sa symétrie, à lever la dégénérescence et à minimiser son énergie”*.

La fluctuation conformationnelle du Procyanidine B2 à partir d'une structure expérimentale dans divers milieux de simulation servira de base, quant à la qualification des modèles de complexes.

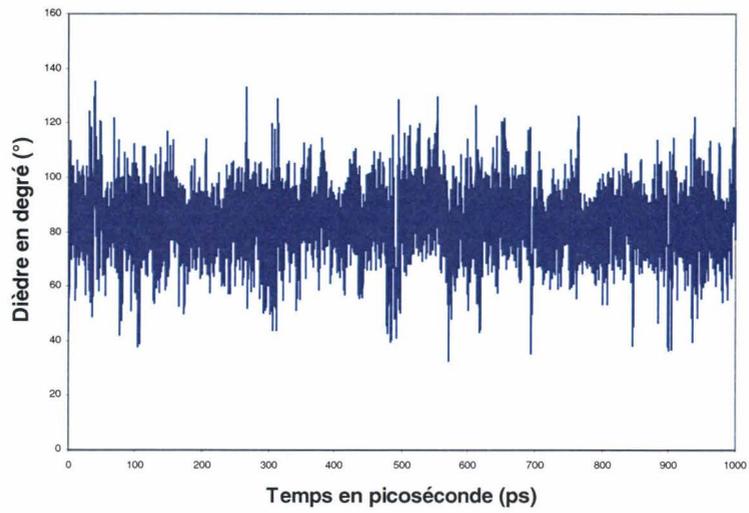
II- Dynamique Moléculaire du Procyanidine B2

La simulation en phase gaz ($\epsilon=1$) permettra de suivre l'évolution de la molécule sans contraintes aucune. Une solvatation implicite montre le comportement du système sous l'influence d'un champ diélectrique continu [Still W.C. et al., 1990]. Le solvant implicite agit comme une perturbation continue de la phase gazeuse du soluté. Ceux utilisés ici, le milieu biologique et l'eau, ont des constantes diélectriques respectives de 4 et de 80. Une solvatation explicite (hydratation en occurrence dans notre cas) permet d'observer le comportement du soluté, molécule de Procyanidine B2, en présence du solvant (molécules d'eau).

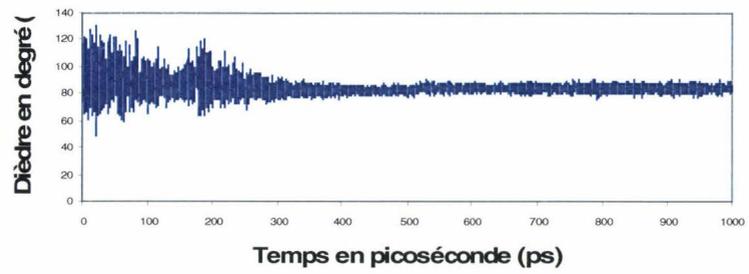
Caractéristiques conformationnelles

La conformation du Procyanidine B2 se détermine par l'angle dièdre interflavanique ϕ entre les deux monomères (figure 1). L'observation indique qu'elle adopte deux conformations en solution avec des angles dièdres interflavanique ϕ respectifs se situant autour de 90° et -90° [Khan M. L. et al., 1997]. Nous sommes partis durant notre étude, d'un angle dièdre ϕ de 98.2° , correspondant à un minimum local de la structure expérimentale pour la molécule de Procyanidine B2 [Khan M. L. et al., 1997]. Les diagrammes de la figure 7 montrent les variations conformationnelles de la molécule dans chaque type de milieu.

VARIATION DIEDRALE DU PROCYANIDINE B2 DANS LE VIDE



VARIATION DIEDRALE DU PROCYANIDINE B2 EN MILIEU BIOLOGIQUE



VARIATION DIEDRALE DU PROCYANIDINE B2 EN MILIEU HYDRATE IMPLICITE

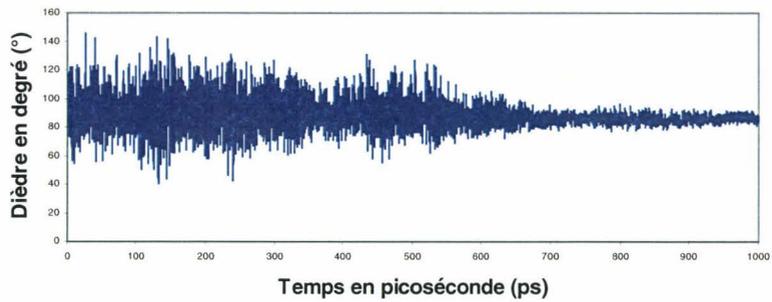


Figure 7 : Variation conformationnelle du Procyanidine B2 pour différents milieux.

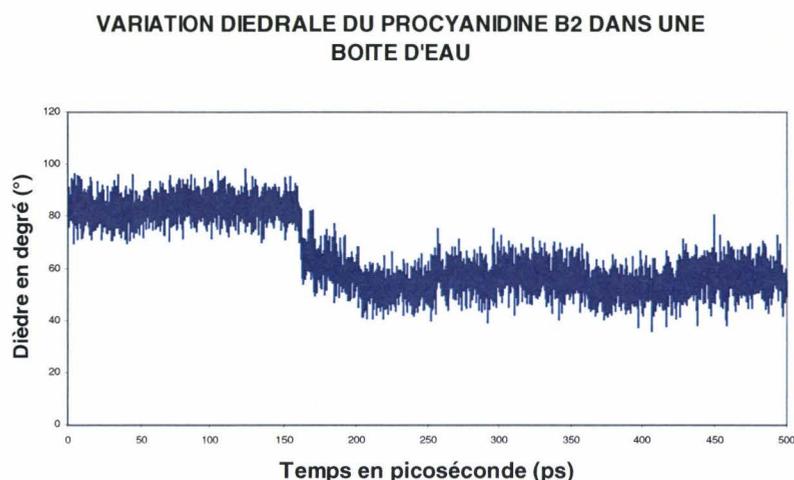


Figure 7 : Variation conformationnelle du Procyanidine B2 pour différents milieux (suite).

Le tableau 1 donne le récapitulatif de cette variation, par la fluctuation de l'angle dièdre interflavanique ϕ , selon les milieux de simulation.

Tableau 1: Variation du dièdre ϕ du Procyanidine B2 en fonction du milieu de simulation pendant un temps T en nanoseconde (ns).

Milieux de simulation	Dièdre ϕ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre ϕ en degré ($^{\circ}$) en minimum global
Phase gaz ($\epsilon=1$) T = 1 ns	83.46 \pm 12.21	76.90 à $E_p = -59.35$ kcal.mol $^{-1}$
Milieu biologique implicite ($\epsilon=4$) T = 1 ns	85.19 \pm 6.12	89.77 à $E_p = 38.32$ kcal.mol $^{-1}$
Milieu hydraté implicite ($\epsilon=80$) T = 1 ns	89.18 \pm 10.76	79.31 à $E_p = 62.32$ kcal.mol $^{-1}$
Milieu hydraté explicite (boîte d'eau) T = 0.5 ns	64.92 \pm 13.95	55.10 à $E_p = -6707.10$ kcal.mol $^{-1}$

On remarque une variation de l'angle dièdre s'effectuant entre 83 et 90 $^{\circ}$ pour la molécule de Procyanidine B2 pendant la dynamique moléculaire en phase gaz et en milieux implicites (tableau 1, figure 7). Ceci rejoint globalement les données expérimentales. Par contre, en milieu hydraté explicite, on constate, avec un angle ϕ de 64.92 $^{\circ}$, une différence plus

importante d'avec la structure expérimentale. Celle-ci pourrait s'expliquer par l'interaction entre le soluté, molécule de Procyanidine B2, et le solvant représenté par les molécules d'eau par la formation de liaisons hydrogène (figure 8).

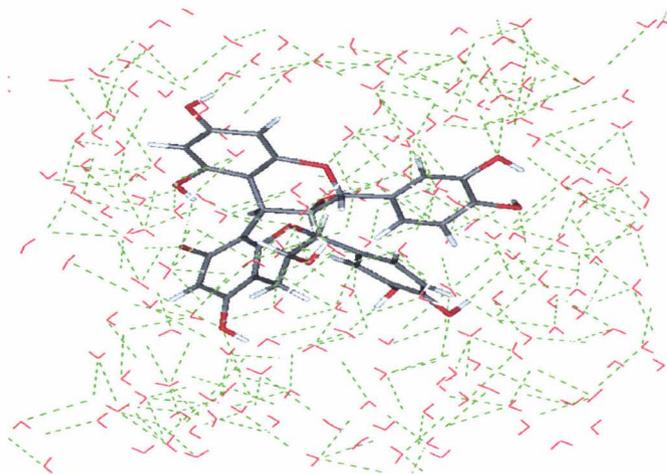
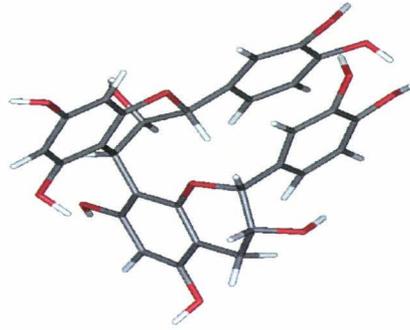


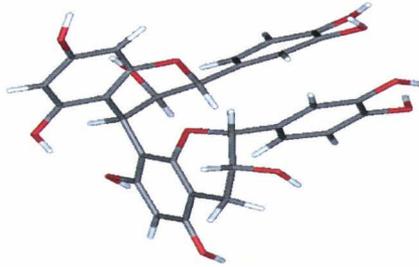
Figure 8 : Interaction globale soluté-solvant par liaisons hydrogène en milieu hydraté explicite.

Selon les milieux de simulation, les écarts types autour de l'angle dièdre ϕ moyen sont plus ou moins importants (tableau 1, figure 7). L'absence de contraintes sur la molécule en phase gaz montre un écart type plus important que celui obtenu par application continu d'un champ diélectrique en milieux implicites. Les liaisons hydrogène favorisent un RSMD encore plus important d'autant plus que l'angle dièdre ϕ varie autour 80° jusqu'à 150 picosecondes puis autour de 60° à partir de ce temps (figure 7).

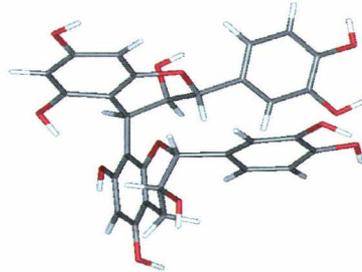
Pendant les différentes dynamiques, chaque milieu confère à la structure moléculaire, un angle dièdre ϕ plus ou moins proche de la moyenne quant à la conformation de plus basse énergie (minimum global). La figure 9 présente ces différentes conformations.



Molécule de Procyanidine B2 en minimum global en phase gaz ($\epsilon=1$)

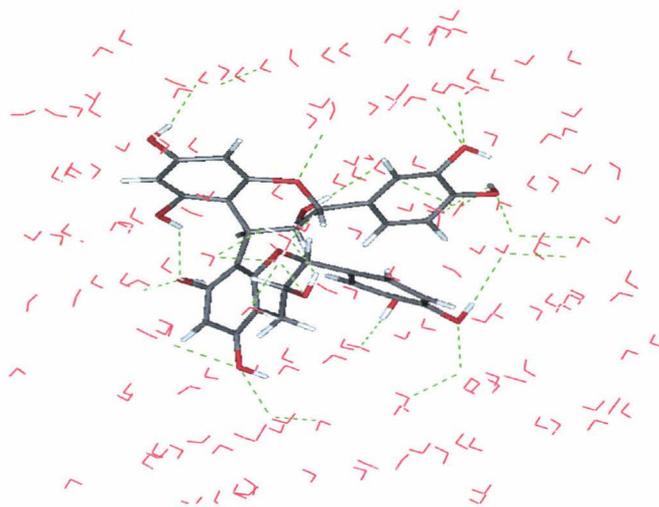


Molécule de Procyanidine B2 en minimum global en milieu biologique implicite ($\epsilon=4$)



Molécule de Procyanidine B2 en minimum global en milieu hydraté implicite ($\epsilon=80$)

Figure 9 : Conformations des minima globaux obtenus dans différents milieux.



Interaction spécifique soluté-solvant par liaisons hydrogène en minimum global en milieu hydraté explicite (Boîte d'eau)

Figure 9 : Conformations des minima globaux obtenus dans différents milieux (suite).

Le tableau 2 permet de comparer les différentes conformations que peut adopter la molécule de Procyanidine B2 en configuration de basse énergie locale ou en minima locaux durant les simulations de dynamique moléculaire. La différence de niveau d'énergie potentielle de la molécule dans un minimum local n par rapport au minimum global est notée

$$\Delta E_{pn}. \Delta E_{pn} = E_p \text{ minimum local } n - E_p \text{ minimum global.}$$

Tableau 2: Valeurs d'angles dièdre ϕ du Procyanidine B2 en configurations de basses énergies locales en fonction du milieu de simulation pendant un temps T en nanoseconde.

Milieux de simulation	Dièdre ϕ en degré (°) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Phase gaz T = 1 ns	80.9 à $\Delta E_{p1} = 0.04$ kcal.mol ⁻¹	89.9 à $\Delta E_{p2} = 3.33$ kcal.mol ⁻¹
Milieu biologique implicite T = 1 ns	111.3 à $\Delta E_{p1} = 0.66$ kcal.mol ⁻¹	86.0 à $\Delta E_{p2} = 5.39$ kcal.mol ⁻¹	84.4 à $\Delta E_{p3} = 8.99$ kcal.mol ⁻¹
Milieu hydraté implicite T = 1 ns	81.3 à $\Delta E_{p1} = 1.39$ kcal.mol ⁻¹	84.0 à $\Delta E_{p2} = 8.56$ kcal.mol ⁻¹	84.7 à $\Delta E_{p3} = 13.42$ kcal.mol ⁻¹
Milieu hydraté explicite T = 0.5 ns	48.6 à $\Delta E_{p1} = 12.74$ kcal.mol ⁻¹	65.4 à $\Delta E_{p2} = 37.56$ kcal.mol ⁻¹	54.2 à $\Delta E_{p3} = 98.85$ kcal.mol ⁻¹

Le tableau 2 et la figure 10 montrent que la molécule de Procyanidine B2 dans ses minima locaux dans les différents milieux adopte des conformations dont les angles dièdres ϕ sont en accord avec les moyennes de variations (tableau 1, figure 7).

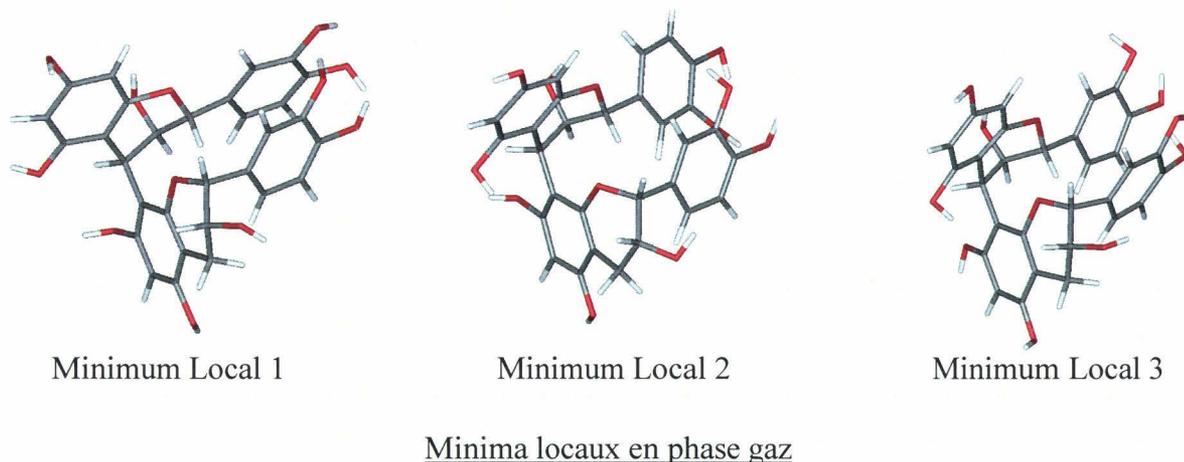
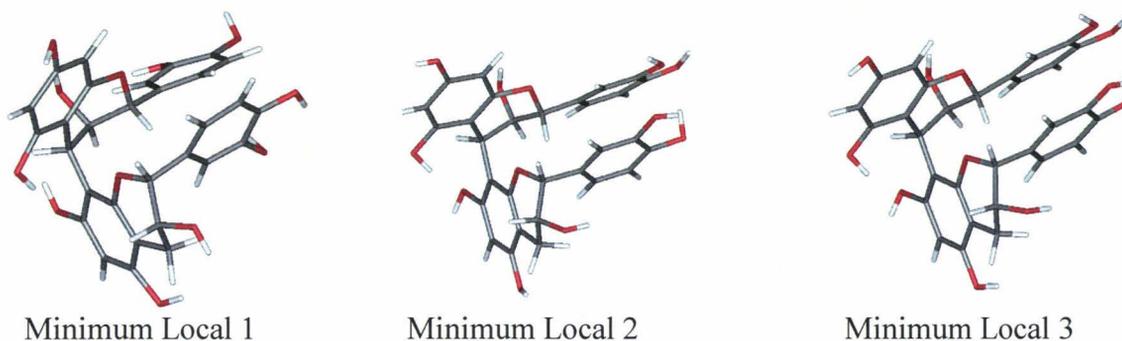


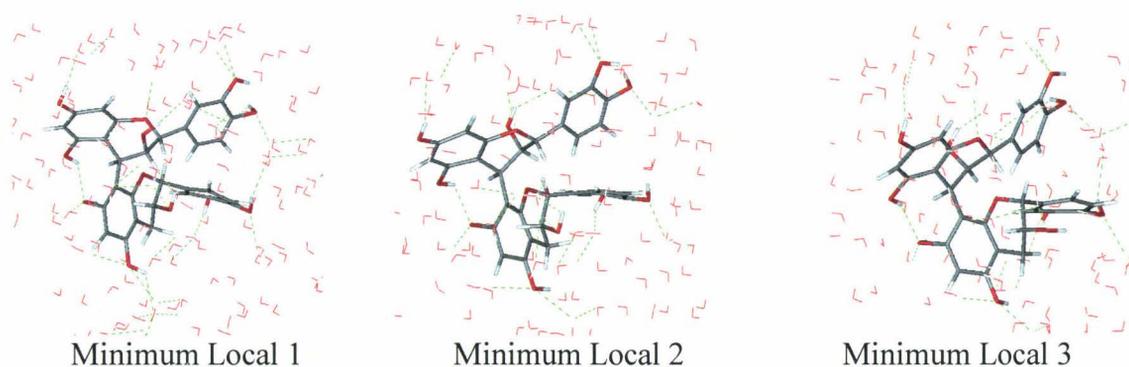
Figure 10 : Conformations correspondant aux minima locaux de la molécule de Procyanidine B2 dans différents milieux.



Minima locaux en phase milieu biologique implicite



Minima locaux en phase milieu hydraté implicite



Minima locaux en phase milieu hydraté explicite

Figure 10 : Conformations correspondant aux minima locaux de la molécule de Procyanidine B2 dans différents milieux (suite).

Cette étude conformationnelle a permis de connaître le comportement de la molécule de Procyanidine B2 dans différents milieux de simulation. Elle servira de base quant à la

qualification des modèles de complexes. Pour chaque modèle, nous étudierons les caractéristiques énergétiques et conformationnelles.

III- Dynamique Moléculaire des complexes avec Fe³⁺

1- Complexes de type : Procyanidine B2-Fe(3+)

- En phase gaz

- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques de la simulation en phase gaz des complexes du Procyanidine B2, par l'intermédiaire de ses monomères 1 et 2, avec le fer ferrique sont données dans le tableau ci-après.

Tableau 3: Caractéristiques énergétiques obtenues lors d'une dynamique moléculaire de une nanoseconde sur des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en phase gaz

Modèles	T _{temp.} ± RMSD en (°K)	E _T ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _p ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _c ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(3+)	307.90 ± 18.34	66.95 ± 3.92	-3.72 ± 5.30	70.67 ± 4.21
Monomère 2- Fe(3+)	308.22 ± 18.92	-30.86 ± 4.96	-101.60 ± 6.01	70.69 ± 4.41

T_{temp} : Température ; E_T : Energie Totale ; E_p : Energie Potentielle ; E_c : Energie Cinétique ; °K : Degré Kelvin ; RMSD : Root Mean Square Deviation ou écart type (erreur quadratique moyenne).

Le tableau 3 montre une température de simulation constante autour de 308°K avec un RMSD d'environ 19 pour les deux modèles. On obtient une énergie cinétique (E_c) des systèmes constante pendant la dynamique se situant aux environs de 71 Kcal.mol⁻¹ avec un RMSD de 4. L'énergie totale (E_T) étant la somme de l'énergie potentielle (E_p) et de l'énergie cinétique (E_T = E_p + E_c), nous allons qualifier les systèmes étudiés par l'énergie potentielle. Celle-ci nous indique que le modèle Monomère 2-Fe(3+) avec une E_p moyenne de -101.6 Kcal.mol⁻¹, se trouve dans un état beaucoup plus stable par rapport au modèle Monomère 1-

Fe(3+) qui a une E_p moyenne de $-3.72 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. Les RMSD de faibles valeurs, aux environs de 6, montre que l'énergie fluctue peu autour de sa valeur moyenne pour chacun des modèles. Cette différence de $97.88 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ indique qu'en phase gaz, les groupements hydroxyles vicinaux du monomère 2 de la molécule de Procyanidine B2 favoriseraient davantage la formation de complexe avec le fer ferrique que dans le cas du monomère 1.

- Caractéristiques conformationnelles

Les variations conformationnelles des complexes, par fluctuation de l'angle dièdre ϕ de la molécule de Procyanidine B2 au niveau de chaque modèle, sont illustrées par les diagrammes de la figure 11 et le tableau 4.

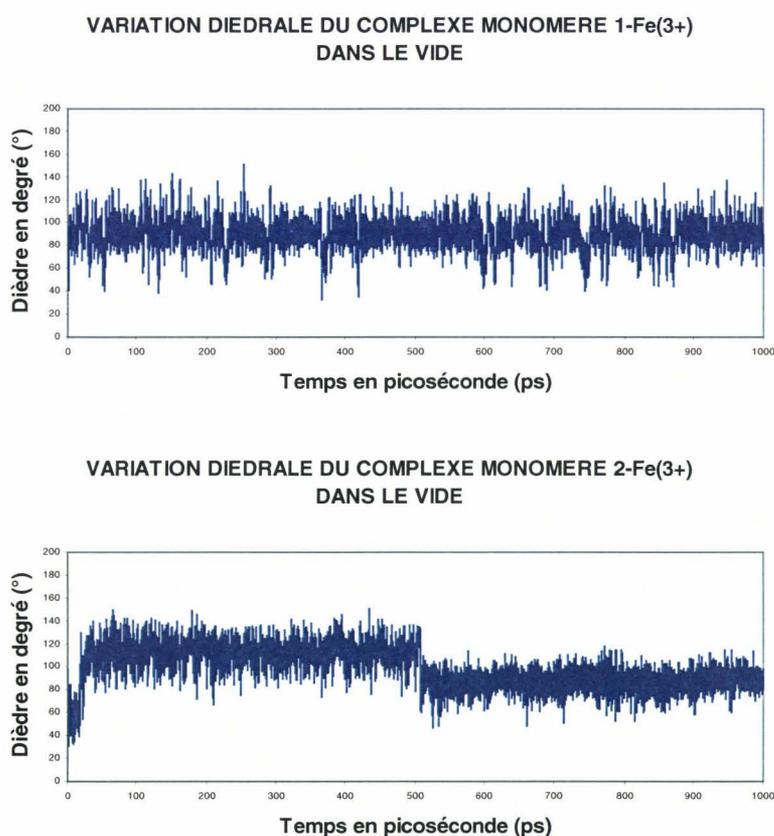
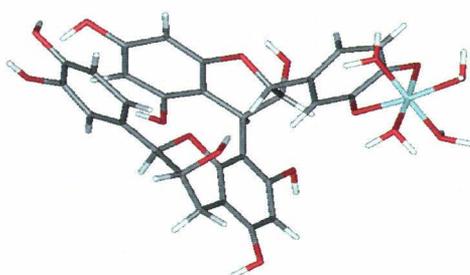


Figure 11 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+) en phase gaz.

Tableau 4: Variation du dièdre φ pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en phase gaz

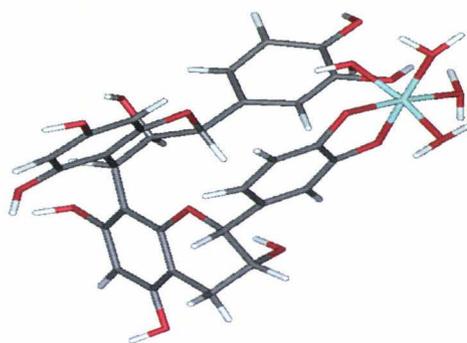
Modèles	Dièdre φ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre φ en degré (°) en minimum global
Monomère 1-Fe(3+)	90.27 \pm 14.12	94.00° à $E_p = -22.49 \text{ kcal.mol}^{-1}$
Monomère 2-Fe(3+)	98.64 \pm 17.59	88.63° à $E_p = -122.35 \text{ kcal.mol}^{-1}$

L'angle dièdre φ a une moyenne qui s'établit autour de 90° pour le modèle monomère 1-Fe(3+) et 98° pour le modèle monomère 2-Fe(3+). Ce dernier est plus en accord avec la valeur de départ (98.2°). Ils présentent des écarts respectifs d'environ 7° et 15° par rapport aux valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu (figure 7, tableau 1). Les RMSD importants s'expliquent par une grande fluctuation autour de la valeur moyenne pour le modèle monomère 1-Fe(3+) et une fluctuation moyenne autour de 100° jusqu'à 500 nanosecondes puis autour de 90° jusqu'à une picoseconde pour le modèle monomère 2-Fe(3+). Malgré ces observations, nous pouvons dire que ces données sont à la fois en accord avec l'expérimentation et celles des conformations de plus basse énergie [Khan M. L. et al., 1997]. La figure 12 les présente.



Complexe monomère 1-Fe³⁺ en minimum global en phase gaz

Figure 12 : Conformation correspondant au minimum global en phase gaz.



Complexe monomère 2-Fe³⁺ en minimum global en phase gaz

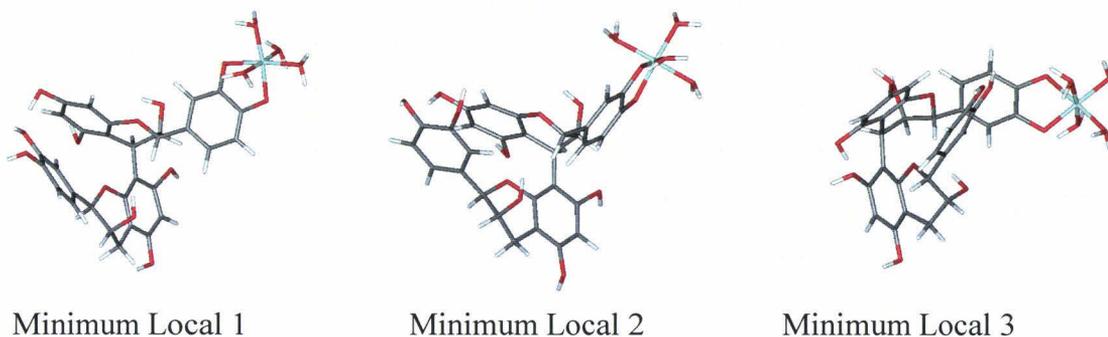
Figure 12 : Conformation correspondant au minimum global en phase gaz (suite).

Le tableau 5 donne un aspect des différentes conformations que peut adopter les modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) pour les basses énergies locales durant les dynamiques moléculaires en phase gaz.

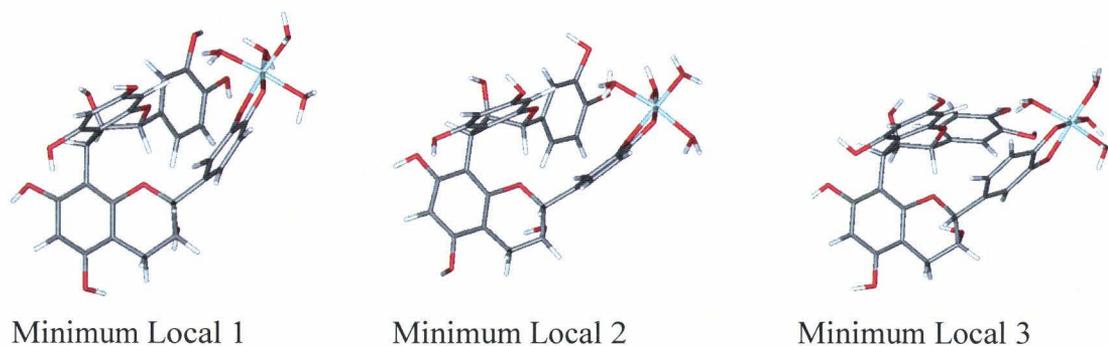
Tableau 5: Valeurs des angles dièdres φ des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en configurations de basses énergies locales pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde en phase gaz.

Modèles	Dièdre φ en degré (°) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1- Fe(3+)	97.6 à $\Delta E_{p1} = 5.25$ kcal.mol ⁻¹	93.4 à $\Delta E_{p2} = 9.43$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2- Fe(3+)	86.4 à $\Delta E_{p1} = 4.12$ kcal.mol ⁻¹	89.5 à $\Delta E_{p2} = 9.18$ kcal.mol ⁻¹	85.3 à $\Delta E_{p3} = 13.63$ kcal.mol ⁻¹

Le tableau 5 et la figure 13 montrent que les modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en minima locaux en phase gaz adoptent des conformations dont les angles dièdres φ sont en accord avec les moyennes des variations (tableau 4, figure 12).



Minima locaux du monomère 1-Fe(3+) en phase gaz



Minima locaux du monomère 2-Fe(3+) en phase gaz

Figure 13 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en phase gaz.

Les caractéristiques conformationnelles des deux modèles en phase gaz sont en accord avec l'observation quant à la variation de l'angle dièdre ϕ de la molécule de Procyanidine B2 engagée dans chaque complexe. La différence d'énergie potentielle obtenue entre les deux modèles justifie donc l'utilisation de la dynamique moléculaire en moléculaire.

- En milieu biologique implicite

- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques de la simulation en milieu biologique implicite des modèles sont données dans le tableau ci-après.

Tableau 6: Caractéristiques énergétiques obtenue lors d'une dynamique moléculaire de une nanoseconde sur des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en milieu biologique implicite

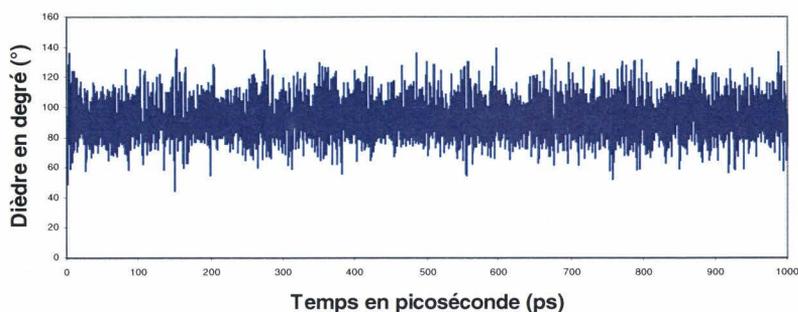
Modèles	T _{temp.} ± RMSD en (°K)	E _T ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _P ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _C ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(3+)	308.26 ± 17.68	138.12 ± 3.91	67.32 ± 5.25	70.75 ± 4.06
Monomère 2- Fe(3+)	308.13 ± 19.14	116.18 ± 4.28	45.46 ± 5.22	70.66 ± 4.37

Les énergies potentielles indiquent que le complexe de Monomère 2-Fe(3+), avec 45.46 Kcal.mol⁻¹ en moyenne, est plus stable que celui du Monomère 1-Fe(3+), avec une E_P de 67.32 Kcal.mol⁻¹ en moyenne. Les RMSD, aux alentours de 5, montrent que l'énergie fluctue peu autour de sa valeur moyenne pour chacun des modèles. Bien que la différence de 21,86 Kcal.mol⁻¹ soit moins importante qu'en phase gaz, nous pourrions aussi dire ici que les groupements hydroxyles vicinaux du monomère 2 de la molécule de Procyanidine B2 favoriseraient davantage la formation de complexe avec le fer ferrique que dans le cas du monomère 1.

- Caractéristiques conformationnelles

Les fluctuations de l'angle dièdre ϕ de la molécule de Procyanidine B2 au niveau de chaque modèle, sont illustrées par les diagrammes de la figure 14 et le tableau 7.

VARIATION DIEDRALE DU COMPLEXE MONOMERE 1-Fe(3+) EN MILIEU BIOLOGIQUE IMPLICITE



VARIATION DIEDRALE DU COMPLEXE MONOMERE 2-Fe(3+) EN MILIEU BIOLOGIQUE IMPLICITE

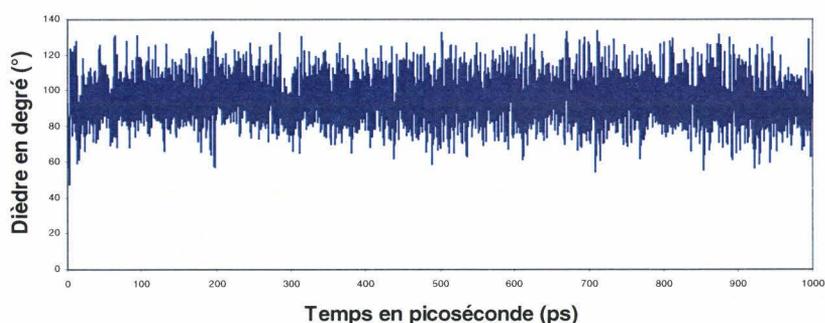


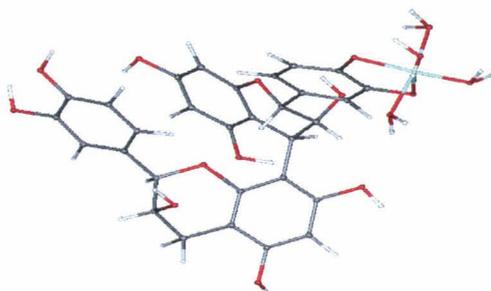
Figure 14 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+) en milieu biologique implicite.

Tableau 7: Variation du dièdre φ pendant une dynamique moléculaire de une nanoseconde (1ns) des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en milieu biologique implicite.

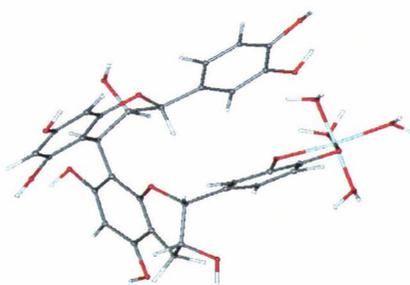
Modèles	Dièdre φ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre φ en degré ($^{\circ}$) en minimum global
Monomère 1-Fe(3+)	92.99 ± 12.00	104.63° à $E_p = 1.49 \text{ kcal.mol}^{-1}$
Monomère 2-Fe(3+)	95.69 ± 11.58	79.72° à $E_p = 27.94 \text{ kcal.mol}^{-1}$

L'angle dièdre φ a une moyenne qui s'établit autour de 93° pour le modèle monomère 1-Fe(3+) et 96° pour le modèle monomère 2-Fe(3+). Ces valeurs présentent des écarts respectifs d'environ 7° et 10° avec celles de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce

milieu (figure 7, tableau 1). Les RMSD importants s'expliquent par une grande fluctuation autour de la valeur moyenne pour les deux modèles (figure 14). Nous pouvons, cependant, dire que ces données rejoignent celles dérivées de l'observation tout comme celles des conformations de plus basses énergies présentées à la figure 15 [Khan M. L. et al., 1997].



Complexe monomère 1 du Procyanidine B2-Fe³⁺ en minimum global en milieu biologique implicite



Complexe monomère 2 du Procyanidine B2-Fe³⁺ en minimum global en milieu biologique implicite

Figure 15 : Conformations en minima globaux en milieu biologique.

Les différentes conformations que peut adopter les complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+) en minima locaux durant les dynamiques moléculaires en milieu biologique implicite sont données en aperçu dans le tableau suivant.

Tableau 8: Valeurs des angles dièdres ϕ des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en minima locaux pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde en milieu biologique implicite.

Modèles	Dièdre ϕ en degré ($^\circ$) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1-Fe(3+)	96.6 à $\Delta E_{p1} = 2.26$ kcal.mol $^{-1}$	83.0 à $\Delta E_{p2} = 48.93$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 2-Fe(3+)	99.1 à $\Delta E_{p1} = 2.14$ kcal.mol $^{-1}$	98.2 à $\Delta E_{p2} = 8.37$ kcal.mol $^{-1}$	96.8 à $\Delta E_{p3} = 13.22$ kcal.mol $^{-1}$

Le tableau 8 et la figure 16 montrent que les complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+) dans leurs minima locaux en milieu biologique implicite adoptent des conformations dont les angles dièdres ϕ sont en accord avec les moyennes de variations (tableau 7, figure 14).



Minima locaux du monomère 1-Fe(3+) en milieu biologique implicite



Minima locaux du monomère 2-Fe(3+) en milieu biologique implicite

Figure 16 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en milieu biologique.

Comme en phase gaz, les caractéristiques conformationnelles des deux modèles en milieu biologique implicite sont en accord avec l'observation quant à la variation de l'angle dièdre ϕ de la molécule de Procyanidine B2 engagée dans chaque complexe. Les valeurs énergétiques de la dynamique pourraient donc justifier la prédisposition des monomères de la molécule de Procyanidine B2 à former des complexes avec le fer ferrique.

- En milieu hydraté implicite

- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques de la simulation en milieu hydraté implicite sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9: Caractéristiques énergétiques pendant une dynamique moléculaire de une nanoseconde obtenues pour les modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en milieu hydraté implicite

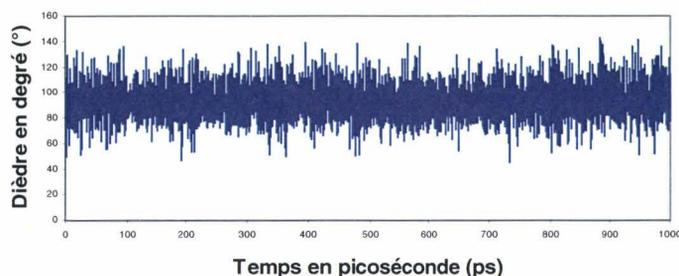
Modèles	T _{temp.} ± RMS en (°K)	E _T ± RMS en Kcal.mol ⁻¹	E _P ± RMS en Kcal.mol ⁻¹	E _C ± RMS en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(3+)	308.25 ± 18.36	156.59 ± 4.62	85.32 ± 7.73	70.69 ± 4.29
Monomère 2- Fe(3+)	308.10 ± 19.17	156.54 ± 4.74	85.82 ± 5.52	70.66 ± 4.25

Le champ diélectrique continu, représentant le milieu hydraté, exerce des effets similaires sur les deux complexes d'autant plus que l'on obtient des énergies potentielles similaires de l'ordre de 85 Kcal.mol⁻¹ pour chacun des complexes. Ceci signifie que dans ce milieu, les deux monomères de la molécule de Procyanidine B2 ont les mêmes dispositions à former des complexes avec le fer ferrique, par l'intermédiaire de leurs groupements hydroxyles vicinaux.

- Caractéristiques conformationnelles

Les variations conformationnelles des complexes, concrétisées par l'étude de la fluctuation de l'angle dièdre ϕ au niveau de chaque modèle, sont illustrées par les diagrammes de la figure 17 et la tableau 10.

VARIATION DIEDRALE DU COMPLEXE MONOMERE 1-Fe(3+)
EN MILIEU HYDRATE IMPLICITE



VARIATION DIEDRALE DU COMPLEXE MONOMERE 2-
Fe(3+) EN MILIEU HYDRATE IMPLICITE

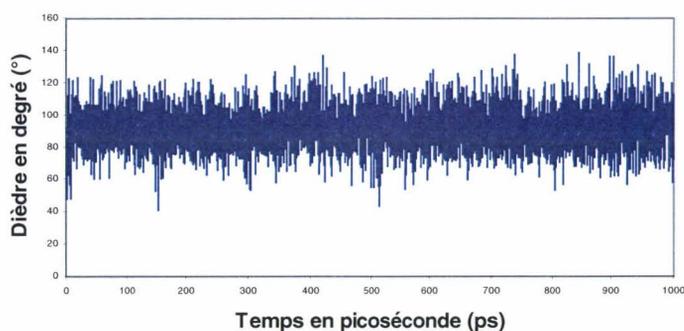


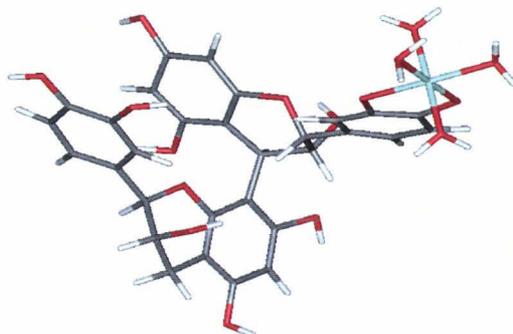
Figure 17 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+) en milieu hydraté implicite.

Tableau 10: Variation du dièdre φ pendant une dynamique moléculaire de une nanoseconde des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en milieu hydraté implicite.

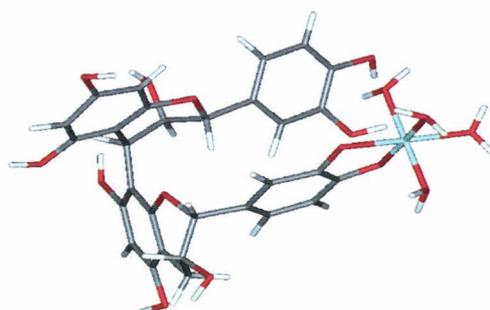
Modèles	Dièdre φ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre φ en degré ($^{\circ}$) en minimum global
Monomère 1-Fe(3+)	93.66 ± 13.20	109.11° à $E_p = 0.01 \text{ kcal.mol}^{-1}$
Monomère 2-Fe(3+)	91.97 ± 12.07	97.80° à $E_p = 67.34 \text{ kcal.mol}^{-1}$

Les moyennes des angles dièdres s'établissent autour de 94° pour le modèle monomère 1-Fe(3+) et 92° pour le modèle monomère 2-Fe(3+). Elles sont pratiquement en phase avec les valeurs obtenues pour la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu (figure 7, tableau 1). Les RMSD importants s'expliquent toujours par une grande fluctuation autour de la valeur moyenne de l'angle dièdre pour les deux modèles (figure 17). Nous

pouvons tout de même dire que ces données sont en accord avec l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. Les conformations en minima globaux de la figure 18 s'approchent de l'expérimentation.



Complexe monomère 1 du Procyanidine B2-Fe³⁺ en minimum global en milieu hydraté implicite



Complexe monomère 2 du Procyanidine B2-Fe³⁺ en minimum global en milieu hydraté implicite

Figure 18 : Conformations en minima globaux en milieu hydraté implicite.

Les différentes conformations possibles que peuvent adopter des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en configuration de basse énergie locale durant les dynamiques moléculaires en milieu hydraté implicite, sont données en aperçu dans le tableau 11.

Tableau 11: Valeurs des angles dièdres φ des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en configurations de basse énergie locale pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde en milieu hydraté implicite.

Modèles	Dièdre φ en degré ($^{\circ}$) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1-Fe(3+)	91.2 à $\Delta E_{p1} = 5.68$ kcal.mol $^{-1}$	86.3 à $\Delta E_{p2} = 21.6$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 2-Fe(3+)	97.1 à $\Delta E_{p1} = 2.92$ kcal.mol $^{-1}$	86.2 à $\Delta E_{p2} = 7.22$ kcal.mol $^{-1}$	102.8 à $\Delta E_{p3} = 16.78$ kcal.mol $^{-1}$

Le tableau 11 et la figure 19 montrent que les modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) sous forme de minimum local en milieu hydraté implicite adoptent des conformations dont les angles dièdres φ se situent dans le voisinage de la moyenne (tableau 10, figure 17).



Minima locaux du monomère 1-Fe(3+) en milieu hydraté implicite



Minima locaux du monomère 2-Fe(3+) en milieu hydraté implicite

Figure 19 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en milieu hydraté implicite.

Comme dans les milieux précédents, les caractéristiques conformationnelles des deux modèles en milieu hydraté implicite sont en accord avec l'observation. Par contre, les dynamiques dans le milieu hydraté implicite donne des coûts énergétiques avoisinants. Ceci indique la présence de probabilités identiques quant à la prédisposition des groupements hydroxyles vicinaux des deux monomères de la molécule de Procyanidine B2 à former des complexes avec le fer ferrique dans ce milieu.

- En milieu hydraté explicite

- Caractéristiques conformationnelles

Il est difficile de comparer deux modèles en milieu solvant explicite ne possédant pas le même nombre d'atomes. Seules les variations conformationnelles, représentées par la fluctuation de l'angle dièdre ϕ de la molécule de Procyanidine B2 au niveau de chaque complexe, pourront être confrontées entre elles. Celles-ci sont illustrées par les diagrammes de la figure 20 et le tableau 12.

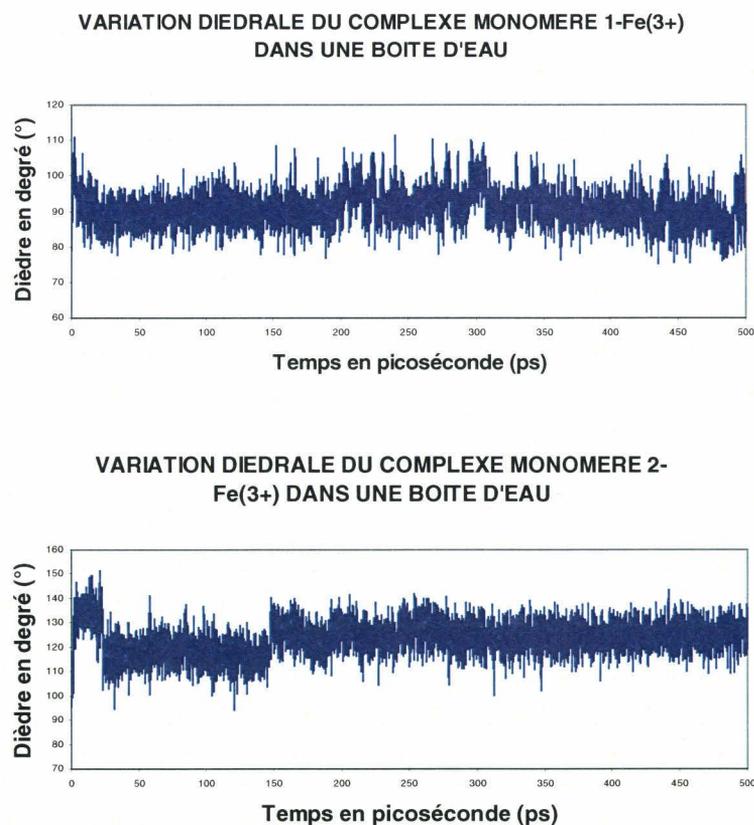
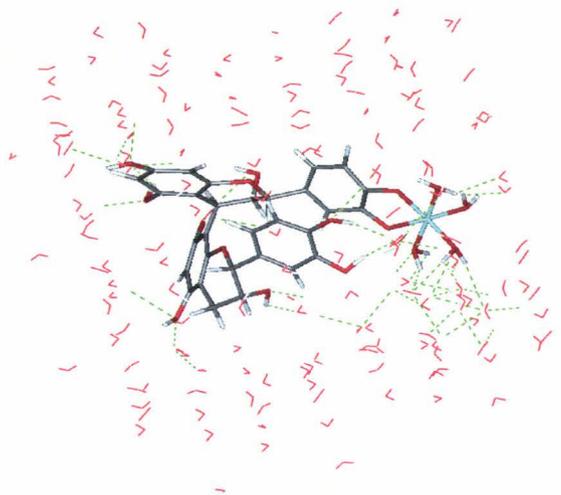


Figure 20 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+) en milieu hydraté explicite.

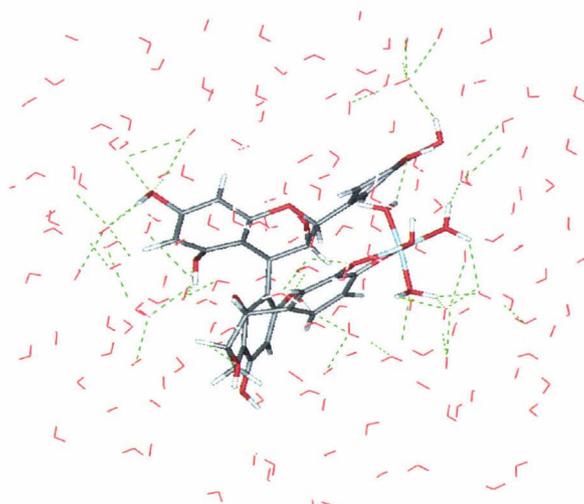
Tableau 12: Variation de l'angle dièdre ϕ lors d'une dynamique moléculaire de 0.5 nanosecondes (0.5 ns) des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en milieu hydraté explicite (boîte d'eau).

Modèles	Dièdre ϕ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre ϕ en degré ($^{\circ}$) en minimum global
Monomère 1-Fe(3+)	90.89 \pm 5.14	79.3 $^{\circ}$ à $E_p = -6628.33 \text{ kcal.mol}^{-1}$
Monomère 2-Fe(3+)	123.34 \pm 7.03	127.01 $^{\circ}$ à $E_p = -7414.31 \text{ kcal.mol}^{-1}$

Au vu du tableau 12 et des diagrammes de la figure 16, on serait tenté de dire que le milieu hydraté explicite favoriserait davantage la formation de complexe de la molécule de Procyanidine B2 par l'intermédiaire de son monomère 1 avec le fer ferrique qu'avec son monomère 2. En effet, on constate une variation moyenne de l'angle dièdre ϕ autour de 91 $^{\circ}$ pour le modèle monomère 1-Fe(3+) et 123 $^{\circ}$ pour le modèle monomère 2-Fe(3+). Les écarts respectifs des angles dièdres d'avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu sont importants (figure 7, tableau 1). Le solvant, malgré l'interaction par formation de liaisons hydrogène, n'aurait pas d'influence majeure sur la variation, et par conséquent la formation de complexe du modèle monomère 1-Fe(3+) puisqu'il y a un accord relatif avec les données expérimentales [M. L. Khan et al., 1997]. Ceci n'est pas le cas du modèle monomère 2-Fe(3+) présentant une différence d'environ 30 $^{\circ}$ avec la valeur de départ et l'observation. Les structures correspondant à leur minimum global en milieu solvant, présentées dans la figure 21, sont semblables aux structures moyennes obtenues à partir de la dynamique.



Interaction spécifique du complexe monomère 1-Fe(3+)-molécules d'eau par liaisons hydrogène pour la structure correspondant au minimum global en milieu hydraté explicite



Interaction spécifique du complexe monomère 2-Fe(3+)-molécules d'eau par liaisons hydrogène pour la structure correspondant au minimum global en milieu hydraté explicite

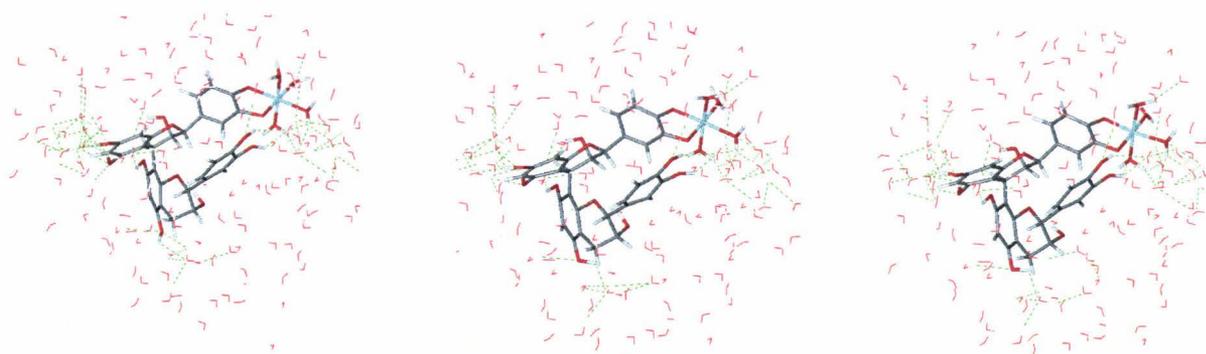
Figure 21 : Conformations en minima globaux en milieu hydraté explicite.

Le tableau 13 donne un aspect des différentes conformations que peuvent adopter les complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+) pour des structures en minima locaux durant les dynamiques moléculaires en milieu hydraté explicite.

Tableau 13: Valeurs des angles dièdres ϕ correspondant aux modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) adoptant les structures minima locaux pendant une dynamique moléculaire de 0.5 nanosecondes en milieu hydraté explicite.

Modèles	Dièdre ϕ en degré ($^\circ$) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1-Fe(3+)	93.2 à $\Delta E_{p1} = 28.05$ kcal.mol $^{-1}$	89.2 à $\Delta E_{p2} = 49.82$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 2-Fe(3+)	129.0 à $\Delta E_{p1} = 24.74$ kcal.mol $^{-1}$	128.2 à $\Delta E_{p2} = 63.99$ kcal.mol $^{-1}$	131.4 à $\Delta E_{p3} = 109.28$ kcal.mol $^{-1}$

Les angles dièdres ϕ des complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+) en minima locaux sont en accord, comme le montre le tableau 13 et la figure 22, avec les moyennes de variations (tableau 12, figure 20).

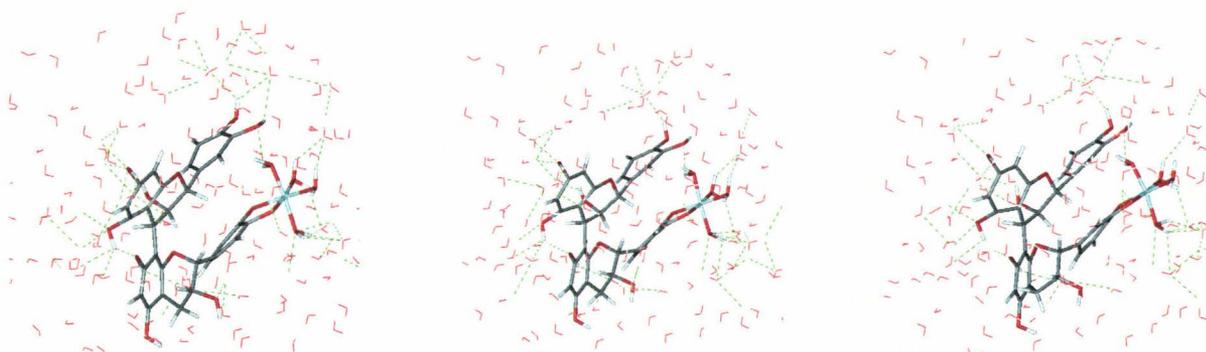


Minimum Local 1

Minimum Local 2

Minimum Local 3

Minima locaux du monomère 1-Fe(3+) en milieu hydraté explicite



Minimum Local 1

Minimum Local 2

Minimum Local 3

Minima locaux du monomère 2-Fe(3+) en milieu hydraté explicite

Figure 22 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+) en milieu hydraté explicite.

L'étude conformationnelle des deux modèles dans ce milieu, pourraient nous amener à dire ici que les groupements hydroxyles vicinaux du monomère 1 de la molécule de Procyanidine B2 favoriseraient davantage la formation de complexe avec le fer ferrique que ceux du monomère 2.

2- Complexes de type : Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2

- En phase gaz

- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques de la simulation en phase gaz des complexes (figures 4, 5 et 6) faisant intervenir deux molécules de Procyanidine B2, par l'intermédiaire de ses monomères 1 et 2, avec le fer ferrique sont données dans le tableau ci-après.

Tableau 14: Caractéristiques énergétiques obtenues lors d'une dynamique moléculaire d'une nanoseconde effectuée sur des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en phase gaz.

Modèles	T _{temp.} ± RMSD en (°K)	E _T ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _P ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _C ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 1	304.40 ± 14.18	17.70 ± 6.02	-106.60 ± 7.43	124.31 ± 5.79
Monomère 2- Fe(3+)- Monomère 2	304.32 ± 14.45	-48.72 ± 6.11	-173.00 ± 7.57	124.28 ± 5.90
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 2	304.14 ± 14.34	-53.90 ± 6.35	-178.07 ± 8.02	124.20 ± 5.86

Les valeurs des énergies potentielles obtenues au cours de simulations en phase gaz montrent que les modèles de complexe Monomère 2-Fe(3+)-Monomère 2 et Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 2, avec de faibles E_p, à -173 Kcal.mol⁻¹ et -178.07 Kcal.mol⁻¹ respectivement, sont relativement plus stables que le modèle de complexe Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 1 conduisant à une énergie potentielle de -106.6 Kcal.mol⁻¹. Ceci aurait

tendance à montrer que pour ce type de complexes en phase gaz, la formation de liaisons de coordination entre deux molécules de Procyanidine B2 et le fer ferrique se ferait davantage soit avec les groupements hydroxyles vicinaux respectifs des monomères 2 des molécules de Procyanidine B2 soit avec ceux du monomère 1 et du monomère 2. Ceci se ferait au dépend de la formation de complexe entre le fer ferrique et les deux molécules de Procyanidine B2 par l'intermédiaire des monomères 1 respectifs, qui serait moins favorisée.

- Caractéristiques conformationnelles

Les variations conformationnelles des complexes, concrétisées par les fluctuations des angles dièdres ϕ des deux molécules de Procyanidine B2 au niveau de chaque modèle, sont illustrées par les diagrammes de la figure 23 et la tableau 15.

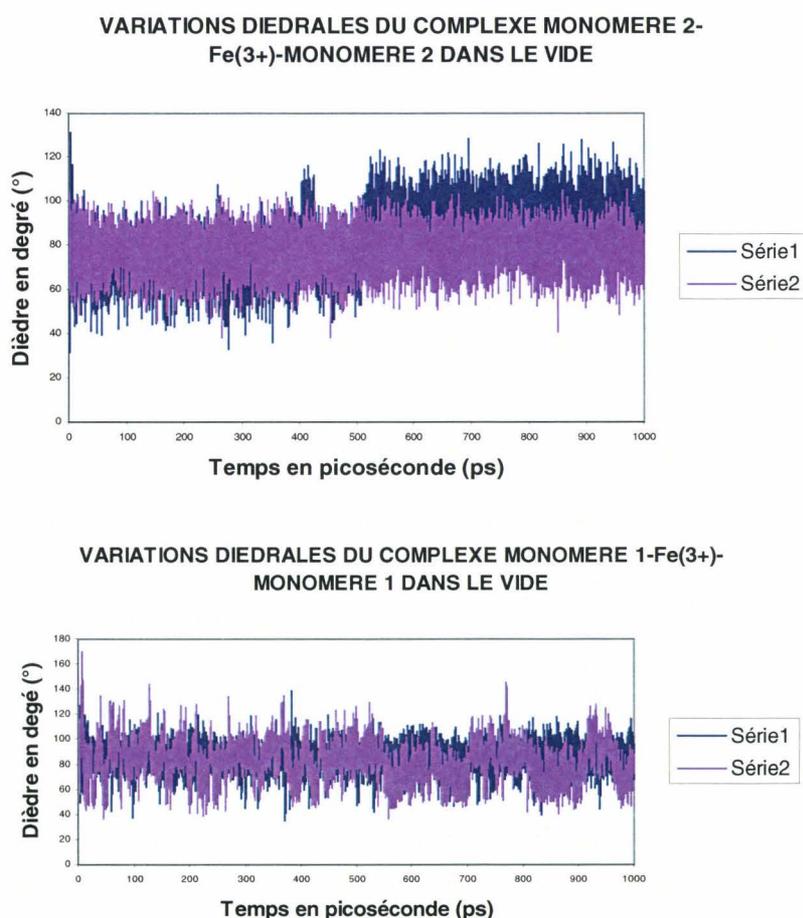


Figure 23 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en phase gaz.

VARIATIONS DIEDRALES DU COMPLEXE MONOMERE 1-Fe(3+)-
MONOMERE 2 DANS LE VIDE

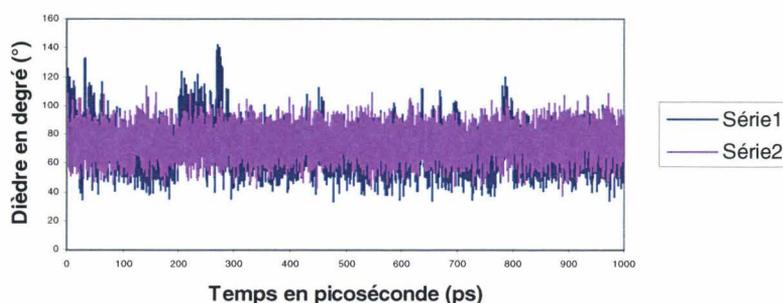


Figure 23 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en phase gaz (suite).

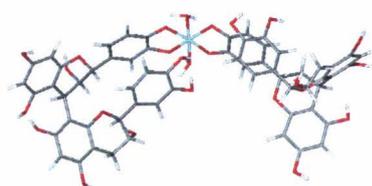
NB : Pour tous les diagrammes de ce type de cette étude, la série 1 (en bleu) correspond à la variation du dièdre de la molécule 1. La série 2 (en rose) correspond à celle de la molécule 2.

Tableau 15: Variation des angles dièdres ϕ lors d'une dynamique moléculaire d'une nanoseconde (1ns) sur des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en phase gaz

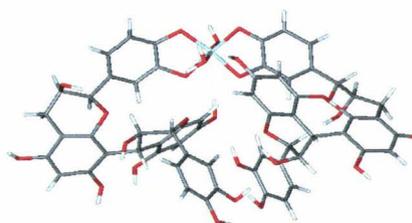
Modèles	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ en degré ($^{\circ}$) en minimum global	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ en degré ($^{\circ}$) en minimum global
Monomère 1- Fe(3+)-Monomère 1	85.34 \pm 10.71	82.55 \pm 15.96	82.31 $^{\circ}$ à $E_p = -134.83$ kcal.mol $^{-1}$	59.46 $^{\circ}$ à $E_p = -134.83$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 2- Fe(3+)-Monomère 2	84.21 \pm 15.28	76.88 \pm 9.27	77.96 $^{\circ}$ à $E_p = -201.12$ kcal.mol $^{-1}$	90.50 $^{\circ}$ à $E_p = -201.12$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 1- Fe(3+)-Monomère 2	70.12 \pm 14.93	74.74 \pm 9.96	65.86 $^{\circ}$ à $E_p = -204.71$ kcal.mol $^{-1}$	71.10 $^{\circ}$ à $E_p = -204.71$ kcal.mol $^{-1}$

Les angles dièdres ϕ , du modèle Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 1, ont des valeurs moyennes qui s'établissent autour de 85 $^{\circ}$ pour la molécule 1 et 83 $^{\circ}$ pour la molécule 2 et sont pratiquement en phase avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu (figure 7, tableau 1). Celles du complexe Monomère 2-Fe(3+)-Monomère 2 se situent respectivement autour de 84 $^{\circ}$ et de 77 $^{\circ}$. Le modèle Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 2 a des valeurs correspondantes autour de 70 $^{\circ}$ et de 75 $^{\circ}$ respectivement, présentant des écarts

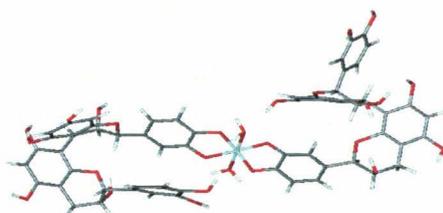
d'environ 10° avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu. Ces deux derniers complexes, ayant des énergies potentielles moins importantes que le premier, nous serions tentés de dire, pour ce type de complexe, qu'une stabilité accrue entraînerait un éloignement plus ou moins conséquent des angles dièdres φ de la valeur observable pour les molécules des complexes [Khan M. L. et al., 1997]. Ceci se confirme globalement en examinant les valeurs des conformations de plus basse énergie (figure 24). Les RMSD montrent des fluctuations plus ou moins importantes autour des moyennes qu'adoptent les angles dièdres φ pour les molécules engagées dans les complexes pendant les simulations.



Complexe monomère 1-Fe³⁺-monomère 1 en minimum global en phase gaz



Complexe monomère 2-Fe³⁺-monomère 2 en minimum global en phase gaz



Complexe monomère 1-Fe³⁺-monomère 2 en minimum global en phase gaz

Figure 24 : Conformations correspondant aux minima globaux obtenues en phase gaz.

Selon les monomères engagés au niveau de chaque complexe, on constate à partir de la figure 24 que les différents édifices prennent des configurations propres, différentes les unes des autres.

Le tableau 16 propose différentes conformations que peuvent adopter les modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 sous configuration de basse énergie locale durant les dynamiques moléculaires en phase gaz.

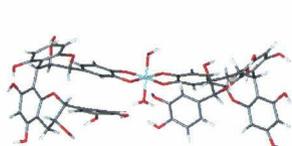
Tableau 16: Valeurs d'angles dièdres φ des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en configurations de basses énergies locales pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde en phase gaz.

Modèles	Dièdres φ en degré (°) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 1	$\varphi_1 = 76.6$ et $\varphi_2 = 88.1$ à $\Delta E_{p1} = 11.14$ kcal.mol ⁻¹	$\varphi_1 = 82.1$ et $\varphi_2 = 93.9$ à $\Delta E_{p2} = 13.41$ kcal.mol ⁻¹	$\varphi_1 = 71.9$ et $\varphi_2 = 82.3$ à $\Delta E_{p3} = 18.21$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2- Fe(3+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 91.5$ et $\varphi_2 = 83.2$ à $\Delta E_{p1} = 9.55$ kcal.mol ⁻¹	$\varphi_1 = 95.7$ et $\varphi_2 = 78.2$ à $\Delta E_{p1} = 11.43$ kcal.mol ⁻¹	$\varphi_1 = 100.1$ et $\varphi_2 = 89.6$ à $\Delta E_{p1} = 16,26$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 69.2$ et $\varphi_2 = 71.5$ à $\Delta E_{p1} = 3.81$ kcal.mol ⁻¹	$\varphi_1 = 65.8$ et $\varphi_2 = 90.9$ à $\Delta E_{p1} = 14.96$ kcal.mol ⁻¹	$\varphi_1 = 70.9$ et $\varphi_2 = 73.0$ à $\Delta E_{p1} = 21.35$ kcal.mol ⁻¹

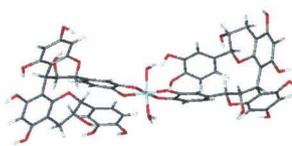
NB: φ_1 : Valeur diédrale de la molécule 1 du complexe.

φ_2 : Valeur diédrale de la molécule 2 du complexe.

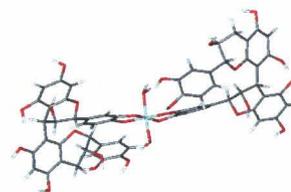
Le tableau 16 et la figure 25 montrent que les modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en minima locaux en phase gaz adoptent des conformations dont les angles dièdres φ sont en accord avec les moyennes de variations (tableau 15, figure 23).



Minimum Local 1

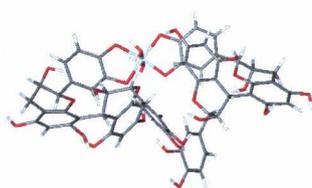


Minimum Local 2

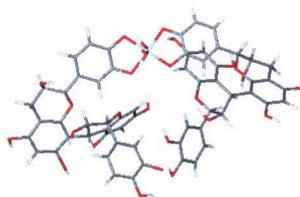


Minimum Local 3

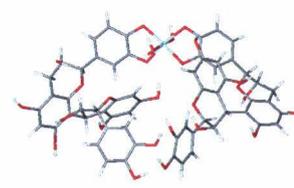
Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(3+)-monomère 1 en phase gaz



Minimum Local 1

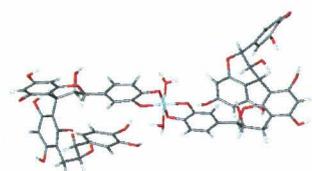


Minimum Local 2

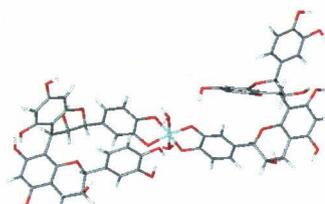


Minimum Local 3

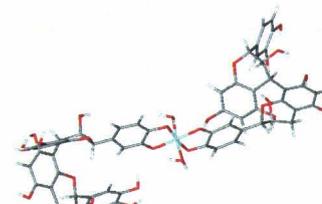
Minima locaux du complexe monomère 2-Fe(3+)-monomère 2 en phase gaz



Minimum Local 1



Minimum Local 2



Minimum Local 3

Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(3+)-monomère 2 en phase gaz

Figure 25 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en phase gaz.

- En milieu biologique implicite

- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques de la simulation en milieu biologique implicite des complexes faisant intervenir deux molécules de Procyanidine B2, par l'intermédiaire de ses monomères 1 et 2, avec le fer ferrique sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 17: Caractéristiques énergétiques pendant une dynamique moléculaire de une nanoseconde des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en milieu biologique implicite

Modèles	T _{temp.} ± RMSD en (°K)	E _T ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _p ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _c ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 1	304.44 ± 14.62	222.09 ± 5.91	97.76 ± 7.06	124.32 ± 5.97
Monomère 2- Fe(3+)- Monomère 2	304.21 ± 13.73	210.74 ± 5.57	86.51 ± 7.17	124.23 ± 5.61
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 2	304.31 ± 14.05	207.82 ± 5.80	83.55 ± 6.98	124.27 ± 5.74

Comme pour la phase gaz, les différences d'énergie potentielle résultant des simulations en milieu biologique implicite montrent que les modèles de complexes Monomère 2-Fe(3+)-Monomère 2 et Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 2, avec des E_p respectivement à 86.51 Kcal.mol⁻¹ et à 83.55 Kcal.mol⁻¹, sont relativement plus stables que le modèle de complexe Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 1 donnant une énergie potentielle de 97.76 Kcal.mol⁻¹. Ceci aurait tendance à montrer que pour ce type de complexes dans ce milieu, la formation de liaisons de coordination entre deux molécules de Procyanidine B2 et le fer ferrique se ferait davantage avec les groupements hydroxyles vicinaux respectifs des monomères 2 ou avec ceux du monomère 1 et du monomère 2. Cette formation aurait lieu au dépend de la complexation entre le fer ferrique et les deux molécules de Procyanidine B2 par l'intermédiaire des monomères 1 respectifs, qui serait moins favorisée.

- Caractéristiques conformationnelles

Les fluctuations des angles dièdres ϕ des deux molécules de Procyanidine B2 au niveau de chaque modèle, sont illustrées par les diagrammes de la figure 26 et la tableau 18.

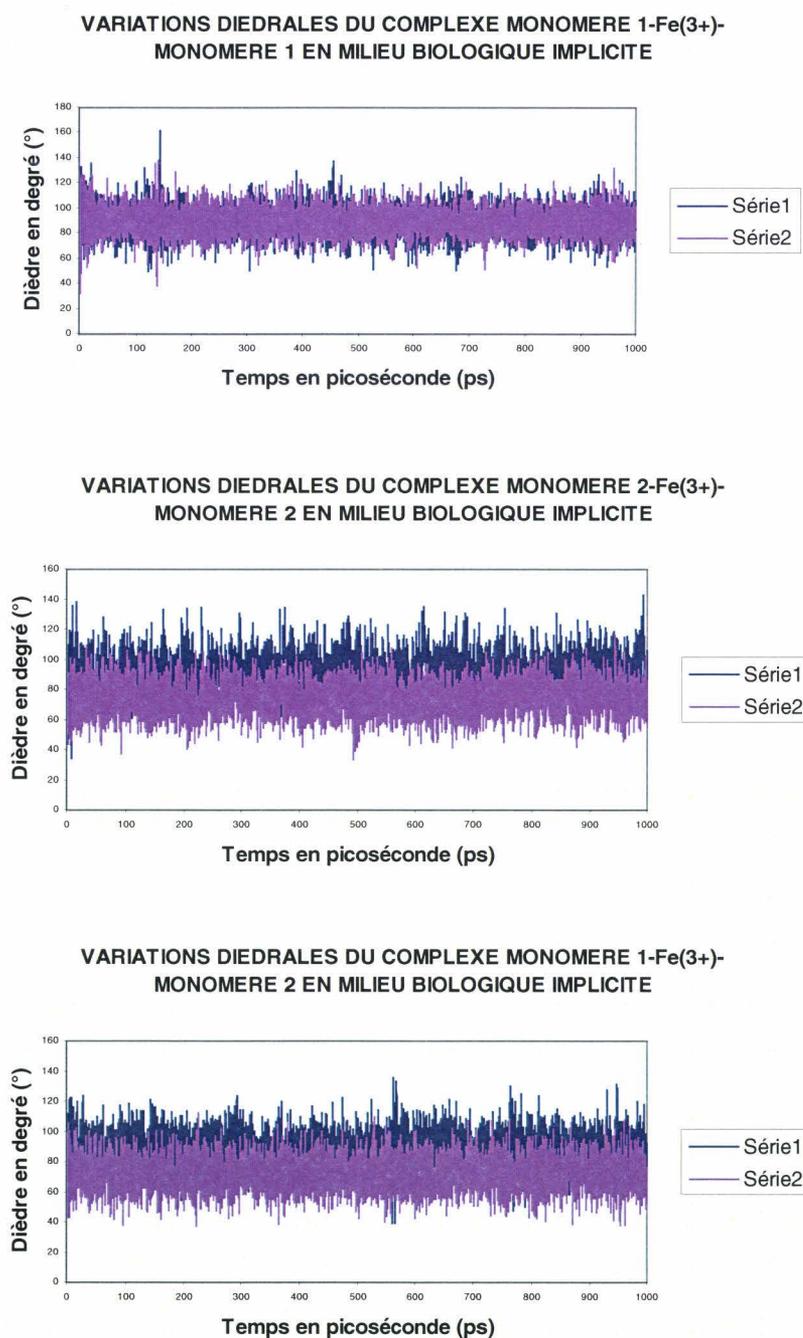
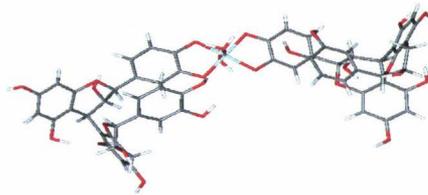


Figure 26 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en milieu biologique implicite.

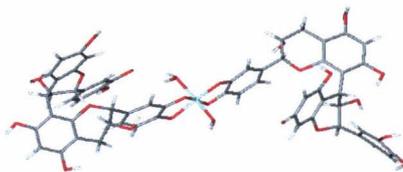
Tableau 18: Variation des dièdres ϕ pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)- Procyanidine B2 en milieu biologique implicite

Modèles	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ en degré (°) en minimum global	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ en degré (°) en minimum global
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 1	89.45 \pm 10.91	88.82 \pm 10.56	96.25° à $E_p = 70.58$ kcal.mol ⁻¹	87.37° à $E_p = 70.58$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2- Fe(3+)- Monomère 2	93.26 \pm 11.56	74.15 \pm 10.43	85.05° à $E_p = 57.79$ kcal.mol ⁻¹	101.21° à $E_p = 57.79$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 2	88.90 \pm 10.38	72.24 \pm 10.52	82.94° à $E_p = 59.75$ kcal.mol ⁻¹	54.84° à $E_p = 59.75$ kcal.mol ⁻¹

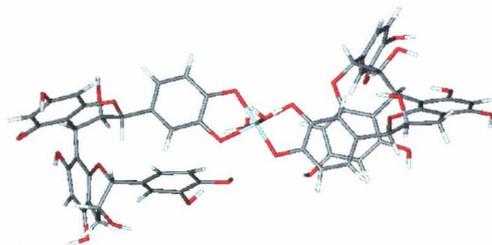
Le modèle Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 1 a ses deux dièdres ϕ qui varient autour d'une moyenne de 89° environ et sont à rapprocher des valeurs obtenues pour la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et par l'observation (figure 7, tableau 1) [Khan M. L. et al., 1997]. Par contre, les deux autres complexes ont seulement une molécule chacun dont l'angle dièdre ϕ varie autour de 93.26° et à 88.9° en accord avec l'expérimentation [Khan M. L. et al., 1997]. Les deuxièmes molécules respectives, ont chacune un angle dièdre ϕ qui varie autour de 74.15° et à 72.24° et présentant des éloignements de 15 à 20° par rapport à l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. Ces complexes présentent, tous deux, des écarts respectifs d'environ 10° avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu. Leurs coûts énergétiques étant moins importants que le premier complexe, nous serions tentés de dire qu'une stabilité accrue entraînerait un éloignement plus ou moins important des angles dièdres ϕ des molécules des complexes de la valeur observable [Khan M. L. et al., 1997]. Les valeurs des angles dièdres ϕ des conformations de plus basse énergie de la figure 27 sont en conformité avec l'observation à part celle de la deuxième molécule du modèle Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 2.



Complexe monomère 1-Fe³⁺-monomère 1 en minimum global en milieu biologique implicite



Complexe monomère 2-Fe³⁺-monomère 2 en minimum global en milieu biologique implicite



Complexe monomère 1-Fe³⁺-monomère 2 en minimum global en milieu biologique implicite

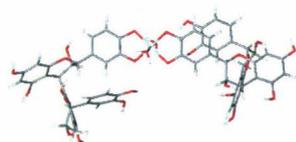
Figure 27 : Conformations en minima globaux en milieu biologique implicite.

Le tableau 19 nous donne une vue des différentes conformations que peuvent prendre les complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en minima locaux durant les dynamiques moléculaires en milieu biologique implicite.

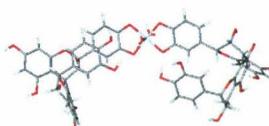
Tableau 19: Valeurs des angles dièdres φ des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en minima locaux pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde dans un milieu biologique implicite.

Modèles	Dièdres φ en degré ($^{\circ}$) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 1	$\varphi_1 = 86.6$ et $\varphi_2 = 79.8$ à $\Delta E_{p1} = 7.38$ kcal.mol^{-1}	$\varphi_1 = 90.8$ et $\varphi_2 = 84.1$ à $\Delta E_{p1} = 11.81$ kcal.mol^{-1}
Monomère 2-Fe(3+)-Monomère 2	$\varphi_1 = 95.0$ et $\varphi_2 = 73.1$ à $\Delta E_{p1} = 0$ kcal.mol^{-1}	$\varphi_1 = 64.88$ et $\varphi_2 = 93.2$ à $\Delta E_{p1} = 4.25$ kcal.mol^{-1}	$\varphi_1 = 65.6$ et $\varphi_2 = 91.0$ à $\Delta E_{p1} = 11.7$ kcal.mol^{-1}
Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 2	$\varphi_1 = 85.8$ et $\varphi_2 = 64.7$ à $\Delta E_{p1} = 3.03$ kcal.mol^{-1}	$\varphi_1 = 83.8$ et $\varphi_2 = 67.1$ à $\Delta E_{p1} = 9.75$ kcal.mol^{-1}	$\varphi_1 = 88.0$ et $\varphi_2 = 83.5$ à $\Delta E_{p1} = 14.25$ kcal.mol^{-1}

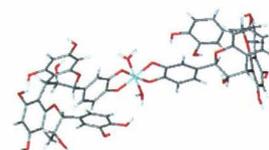
Le tableau 19 et la figure 28 montrent que les complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en minima locaux prennent des conformations dont les angles dièdres φ s'approchent des moyennes de variations (tableau 18, figure 26).



Minimum Local 1



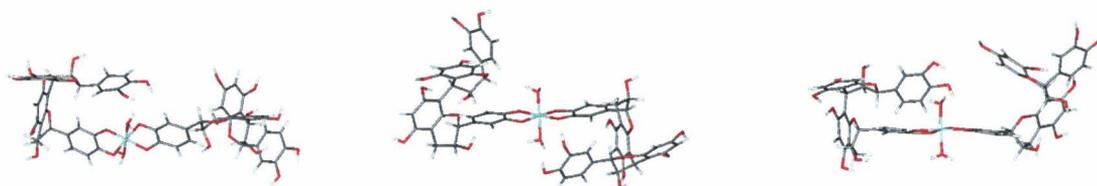
Minimum Local 2



Minimum Local 2

Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(3+)-monomère 1 en milieu biologique implicite

Figure 28 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en milieu biologique implicite.

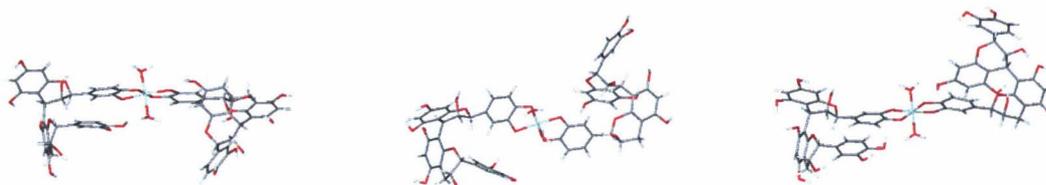


Minimum Local 1

Minimum Local 2

Minimum Local 3

Minima locaux du complexe monomère 2-Fe(3+)-monomère 2 en milieu biologique implicite



Minimum Local 1

Minimum Local 2

Minimum Local 3

Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(3+)-monomère 2 en milieu biologique implicite

Figure 28 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en milieu biologique implicite (suite).

- En milieu hydraté implicite

- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques de la simulation en milieu hydraté implicite sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 20: Caractéristiques énergétiques pendant une dynamique moléculaire de une nanoseconde des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en milieu hydraté implicite

Modèles	T _{temp.} ± RMSD en (°K)	E _T ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _P ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _C ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 1	304.44 ± 13.79	279.86 ± 5.95	155.53 ± 7.22	124.33 ± 5.63
Monomère 2-Fe(3+)-Monomère 2	304.32 ± 13.91	281.36 ± 6.98	157.11 ± 7.38	124.27 ± 5.68
Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 2	304.26 ± 14.08	280.65 ± 5.88	156.40 ± 7.19	124.25 ± 5.75

Les énergies potentielles, à 155.53 Kcal.mol⁻¹, 157.11 Kcal.mol⁻¹ et 156.4 Kcal.mol⁻¹ respectivement, issues des simulations des trois modèles sont du même ordre. Ceci montrerait que ces trois complexes ont les mêmes possibilités de formation en milieu hydraté implicite.

- Caractéristiques conformationnelles

Les fluctuations des angles dièdres φ au niveau des complexes, sont illustrées par les diagrammes de la figure 29 et la tableau 21.

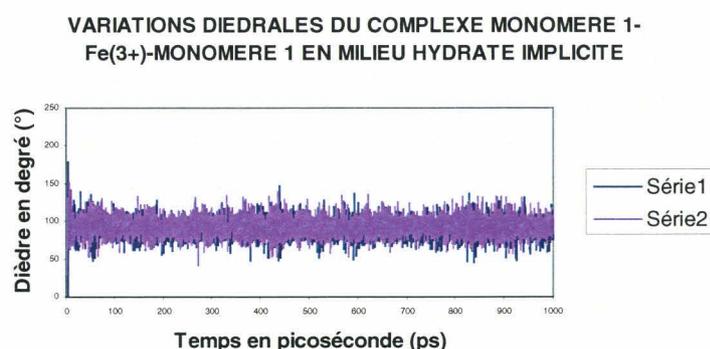
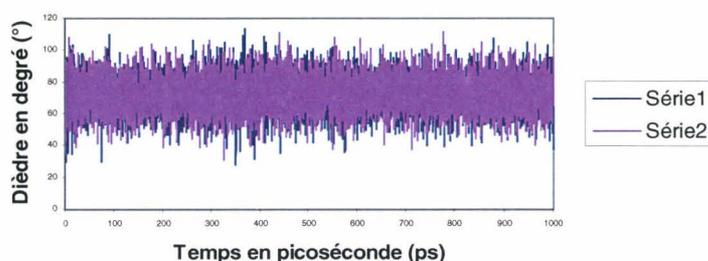


Figure 29 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en milieu hydraté implicite.

VARIATIONS DIEDRALES DU COMPLEXE MONOMERE 2-
Fe(3+)-MONOMERE 2 EN MILIEU HYDRATE IMPLICITE



VARIATIONS DIEDRALES DU COMPLEXE MONOMERE 1-
Fe(3+)-MONOMERE 2 EN MILIEU HYDRATE IMPLICITE

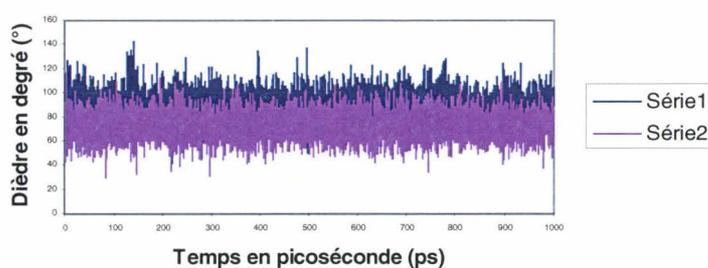


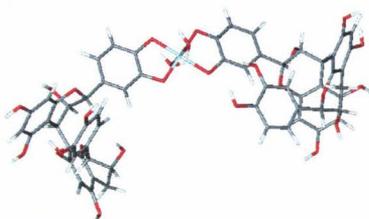
Figure 29 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+)- Procyanidine B2 en milieu hydraté implicite (suite).

Tableau 21: Variation des dièdres ϕ pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde correspondant modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)- Procyanidine B2 en milieu hydraté implicite

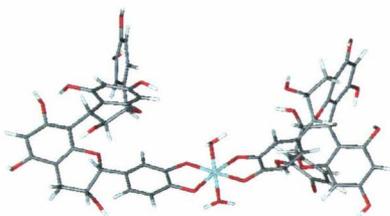
Modèles	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ en degré ($^{\circ}$) en minimum global	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ en degré ($^{\circ}$) en minimum global
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 1	90.11 \pm 12.16	93.38 \pm 12.08	104.56 $^{\circ}$ à $E_p = 129.23$ kcal.mol $^{-1}$	102.37 $^{\circ}$ à $E_p = 1293.23$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 2- Fe(3+)- Monomère 2	71.94 \pm 10.44	72.32 \pm 10.34	71.33 à $E_p = 0$ kcal.mol $^{-1}$	61.85 à $E_p = 0$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 2	90.01 \pm 11.01	72.71 \pm 10.54	94.28 $^{\circ}$ à $E_p = 132.04$ kcal.mol $^{-1}$	101.27 $^{\circ}$ à $E_p = 132.04$ kcal.mol $^{-1}$

Les énergies potentielles étant identiques, la viabilité de ces modèles en milieu hydraté implicite va dépendre de leur fluctuation conformationnelle. On remarque que seul le

complexe de Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 1 a ses angles dièdres ϕ qui varient à 90.11° et à 93.38° , qui sont en accord avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. Le modèle Monomère 2-Fe(3+)-Monomère 2 montre des valeurs correspondantes à 71.94° et à 72.32° , présentant des écarts d'environ 20° avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et l'expérimentation. Le complexe Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 2 a, quant à lui, un angle dièdre ϕ qui varie autour de 90.01° , en accord avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et l'observation tandis que le second, adoptant une valeur de 72.71° , présente un écart d'environ 20° . On déduira de ce qui précède que dans ce milieu, le modèle Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 1 se formerait plus facilement que les deux autres. Les conformations correspondant aux minima globaux se présentent dans la même logique à l'exception du modèle Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 2 qui a ses valeurs d'angles dièdres ϕ , à 94.28° et à 101.27° , en accord acceptable avec les données expérimentales [Khan M. L. et al., 1997].

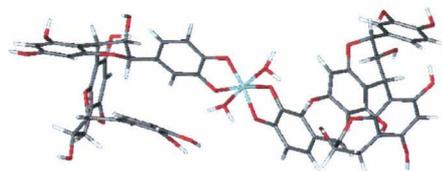


Complexe monomère 1-Fe³⁺-monomère 1 en minimum global en milieu hydraté implicite



Complexe monomère 2-Fe³⁺-monomère 2 en minimum global en milieu hydraté implicite

Figure 30 : Conformations en minima globaux en milieu hydraté implicite.



Complexe monomère 1-Fe³⁺-monomère 2 en minimum global en milieu hydraté implicite

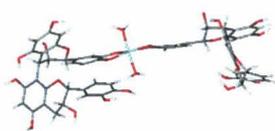
Figure 30 : Conformations en minima globaux en milieu hydraté implicite (suite).

Le tableau 22 donne des différentes conformations que peuvent adopter des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en configuration de basse énergie locale durant les dynamiques moléculaires en milieu hydraté implicite.

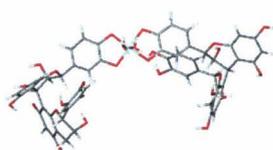
Tableau 22: Valeurs des angles dièdres φ obtenues pour des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)- Procyanidine B2 en configuration de basse énergie locale pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde en milieu hydraté implicite.

Modèles	Dièdres φ en degré (°) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 1	$\varphi_1 = 94.8$ et $\varphi_2 = 94.9$ à $\Delta E_{p1} = 3.92$ kcal.mol ⁻¹	$\varphi_1 = 87.1$ et $\varphi_2 = 98.3$ à $\Delta E_{p1} = 11,78$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2- Fe(3+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 61.9$ et $\varphi_2 = 71.3$ à $\Delta E_{p1} = 0$ kcal.mol ⁻¹	$\varphi_1 = 78.4$ et $\varphi_2 = 81.1$ à $\Delta E_{p1} = 137.01$ kcal.mol ⁻¹	$\varphi_1 = 74.7$ et $\varphi_2 = 76.1$ à $\Delta E_{p1} = 144.0$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 93.9$ et $\varphi_2 = 67.0$ à $\Delta E_{p1} = 2.34$ kcal.mol ⁻¹	$\varphi_1 = 89.2$ et $\varphi_2 = 74.0$ à $\Delta E_{p1} = 8.63$ kcal.mol ⁻¹	$\varphi_1 = 89.2$ et $\varphi_2 = 74.0$ à $\Delta E_{p1} = 15.08$ kcal.mol ⁻¹

Le tableau 22 et la figure 31 montrent des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en minima locaux avec des conformations en accord (tableau 21, figure 29).



Minimum Local 1

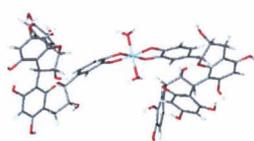


Minimum Local 2

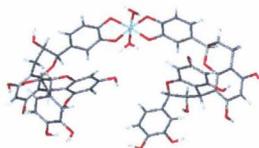


Minimum Local 3

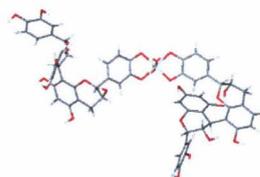
Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(3+)-monomère 1 en milieu hydraté implicite



Minimum Local 1

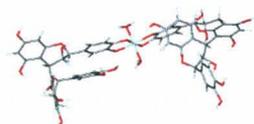


Minimum Local 2

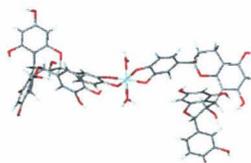


Minimum Local 3

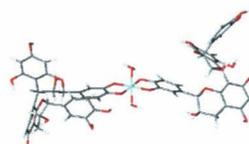
Minima locaux du complexe monomère 2-Fe(3+)-monomère 2 en milieu hydraté implicite



Minimum Local 1



Minimum Local 2



Minimum Local 3

Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(3+)-monomère 2 en milieu hydraté implicite

Figure 31 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en milieu hydraté implicite.

- En milieu hydraté explicite

- Caractéristiques conformationnelles

Les modèles n'ont pas le même système en boîte d'eau (nombre d'atomes différents). Seules les variations conformationnelles, par fluctuation des angles dièdres φ des molécules de Procyanidine B2 au niveau des complexes, pourront être confrontées entre elles. Celles-ci sont illustrées par les diagrammes de la figure 32 et le tableau 23.

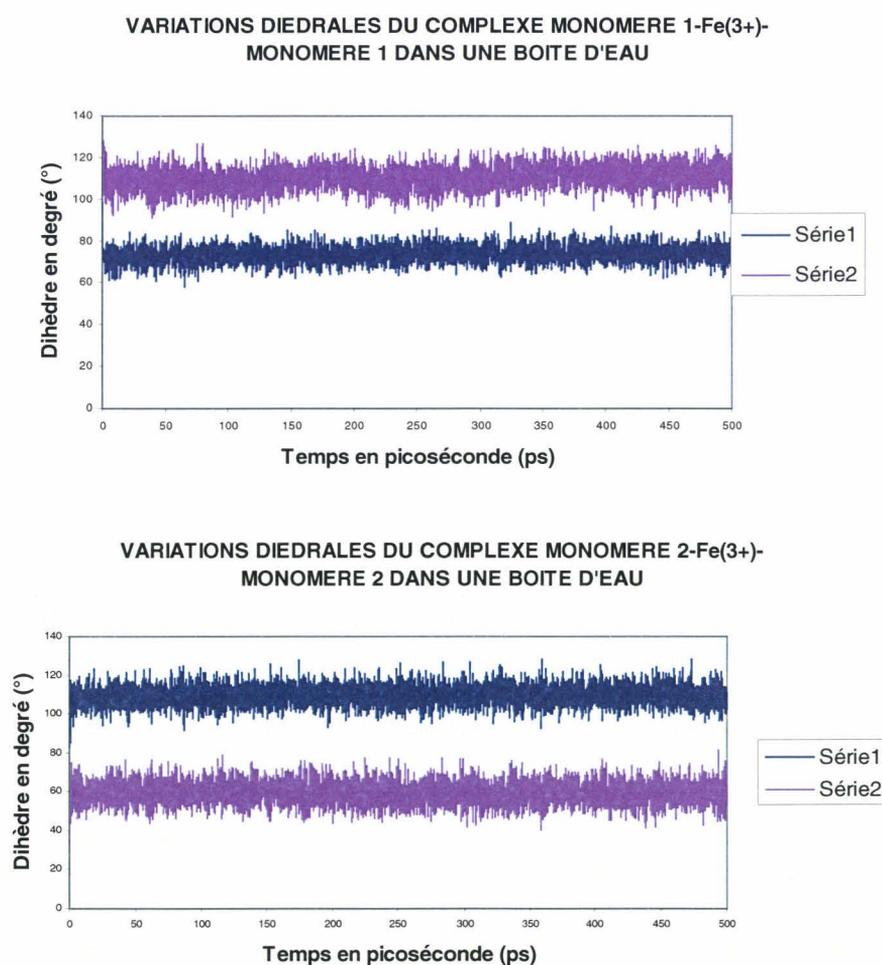


Figure 32 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en milieu hydraté explicite.

VARIATIONS DIEDRALES DU COMPLEXE MONOMERE 1-Fe(3+)-
MONOMERE 2 DANS UNE BOITE D'EAU

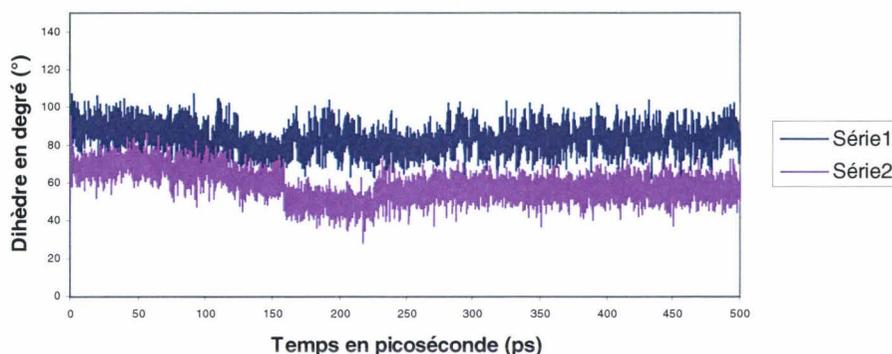


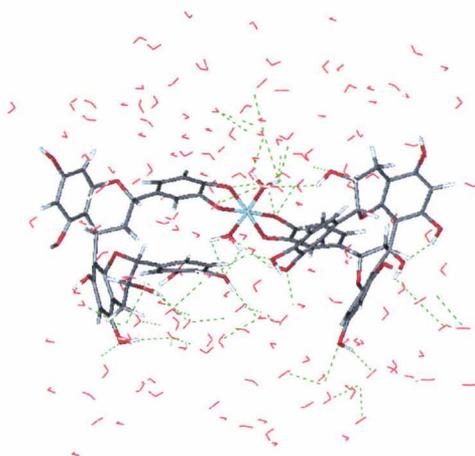
Figure 32 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fer (3+)- Procyanidine B2 en milieu hydraté explicite (suite).

Tableau 23: Variation des dièdres ϕ pendant une dynamique moléculaire de 0.5 nanosecondes des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)- Procyanidine B2 en milieu hydraté explicite

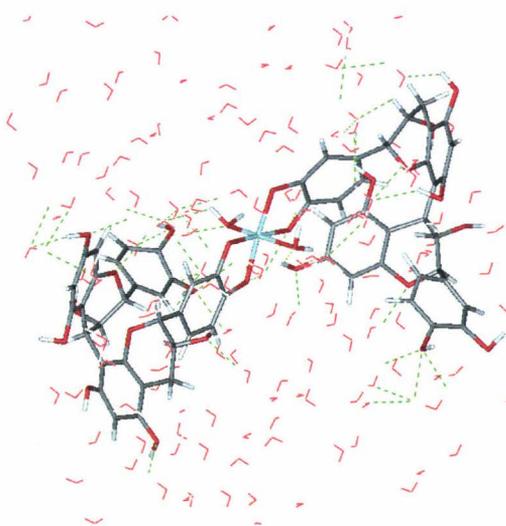
Modèles	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ en degré (°) en minimum global	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ en degré (°) en minimum global
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 1	74.02 \pm 3.90	110.50 \pm 5.39	75.34 à $E_p = -6349.48$ kcal.mol ⁻¹	115.85 à $E_p = -6349.48$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2- Fe(3+)- Monomère 2	109.40 \pm 5.09	59.37 \pm 5.75	106.9 à $E_p = -6676.91$ kcal.mol ⁻¹	59.31 à $E_p = -6676.91$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 2	83.38 \pm 7.22	58.91 \pm 7.91	77.12 à $E_p = -6331.46$ kcal.mol ⁻¹	52.42 à $E_p = -6331.46$ kcal.mol ⁻¹

On constate, à travers les diagrammes de la figure 32 et le tableau 23, que les trois modèles ont des comportements similaires en milieu hydraté explicite. Toutes les molécules de Procyanidine B2, engagés dans les complexes, ont des angles dièdre ϕ qui varient autour de moyennes présentant des écarts plus ou moins importants avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée et l'observation selon le modèle [Khan M. L. et al., 1997]. On serait tentés de dire que les molécules de solvant, par leurs interactions et formation de liaisons hydrogène avec les complexes, provoqueraient l'écartement des angles dièdres ϕ par rapport aux valeurs observées comme le montre les conformations en minimum global (tableau 23, figure 33). Nous pouvons cependant dire que le modèle qui a la plus grande

probabilité de se former en milieu hydraté explicite est le complexe de Monomère 1-Fe(3+)-Monomère 1 du fait de ses moyennes de variation diédrale plus ou moins proches de l'observation [Khan M. L. et al., 1997].

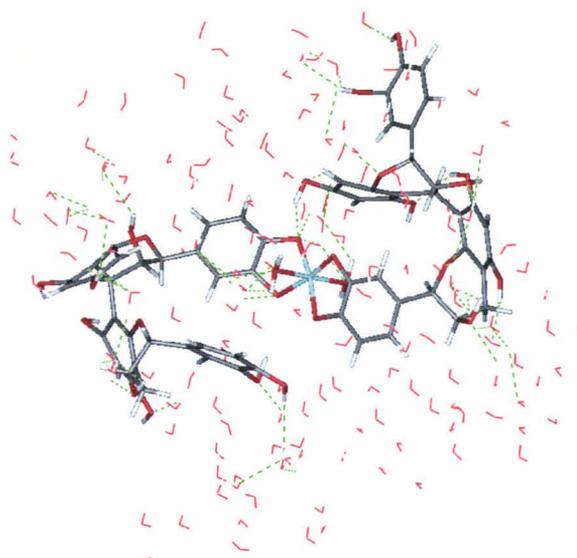


Interaction spécifique complexe monomère 1-Fe(3+)-monomère 1-solvant par liaisons hydrogène en minimum global en milieu hydraté explicite



Interaction spécifique complexe monomère 2-Fe(3+)-monomère 2-solvant par liaisons hydrogène en minimum global en milieu hydraté explicite

Figure 33 : Conformations en minima globaux en milieu hydraté explicite.



Interaction spécifique complexe monomère 1-Fe(3+)-monomère 2-solvant par liaisons hydrogène en minimum global en milieu hydraté explicite

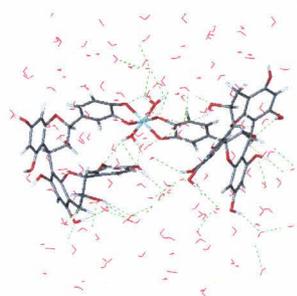
Figure 33 : Conformations en minima globaux en milieu hydraté explicite (suite).

Le tableau 24 donne différentes conformations que peuvent adopter des modèles de type Procyanidine B2-Fer (3+)- Procyanidine B2 en configuration de basse énergie locale.

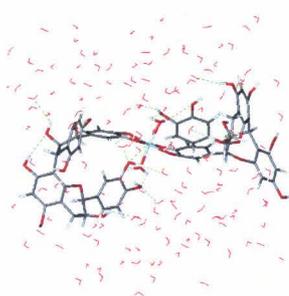
Tableau 24: Valeurs des angles dièdres φ des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)- Procyanidine B2 en configuration de basse énergie locale pendant une dynamique moléculaire de 0.5 nanosecondes en milieu hydraté explicite.

Modèles	Dièdres φ en degré ($^{\circ}$) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 1	$\varphi_1 = 80.4$ et $\varphi_2 = 107.8$ à $\Delta E_{p1} = 3.14$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 75.9$ et $\varphi_2 = 97.8$ à $\Delta E_{p1} = 34.85$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 2- Fe(3+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 110.1$ et $\varphi_2 = 49.4$ à $\Delta E_{p1} = 57.51$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 112.9$ et $\varphi_2 = 55.4$ à $\Delta E_{p1} = 71.42$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 108.0$ et $\varphi_2 = 69.0$ à $\Delta E_{p1} = 76.62$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 1- Fe(3+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 88.6$ et $\varphi_2 = 55.7$ à $\Delta E_{p1} = 16.77$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 73.7$ et $\varphi_2 = 55.1$ à $\Delta E_{p1} = 41.95$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 76.2$ et $\varphi_2 = 52.8$ à $\Delta E_{p1} = 97.97$ kcal.mol $^{-1}$

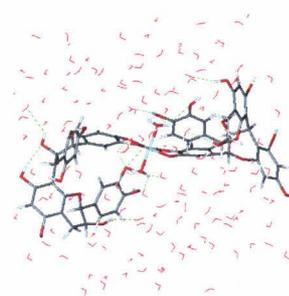
Le tableau 24 et la figure 34 montrent que les modèles présentent des angles dièdres φ voisins des valeurs moyennes (tableau 23, figure 32).



Minimum Local 1

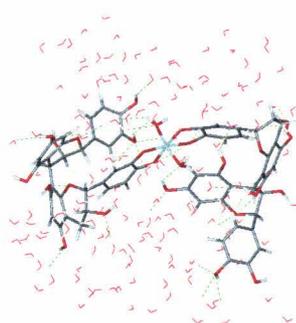


Minimum Local 2

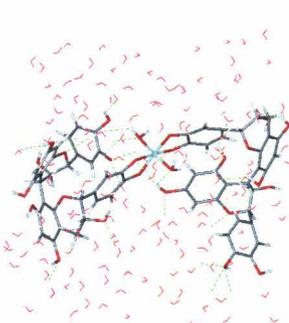


Minimum Local 3

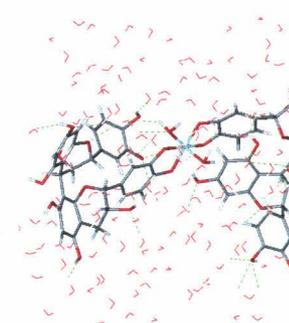
Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(3+)-monomère 1 en milieu hydraté explicite



Minimum Local 1

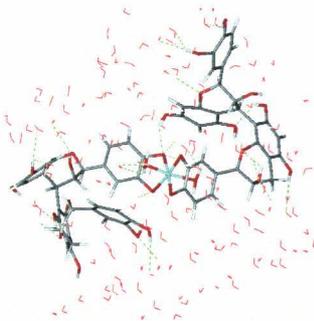


Minimum Local 2

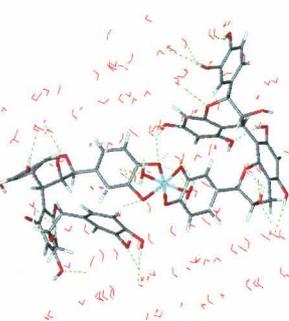


Minimum Local 3

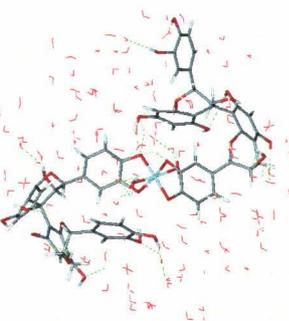
Minima locaux du complexe monomère 2-Fe(3+)-monomère 2 en milieu hydraté explicite



Minimum Local 1



Minimum Local 2



Minimum Local 3

Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(3+)-monomère 2 en milieu hydraté explicite

Figure 34 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2 en milieu hydraté explicite.

Conclusion

La combinaison des caractéristiques énergétiques et conformationnelles donne après analyse, pour le complexe de type Procyanidine B2-Fe(3+), les enseignements suivants :

- En phase gaz (tableau 3, figure 11, tableau 4) et en milieu biologique implicite (tableau 6, figure 14, tableau 7), le monomère 2 de la molécule de Procyanidine B2, par l'intermédiaire de ses groupements hydroxyles vicinaux, serait davantage disposé à former des complexes avec le fer ferrique que le monomère 1.

- En milieu hydraté implicite, les deux monomères de la molécule de Procyanidine B2 ont plus ou moins les mêmes probabilités de formation de complexes (tableau 9, figure 17, tableau 10) avec le fer ferrique.

- En milieu hydraté explicite, les caractéristiques conformationnelles (figure 20, tableau 12) indiquent que le complexe de monomère 1-Fe³⁺ serait mieux disposé à se former que celui du monomère 2-Fe³⁺.

Quant aux complexes de type Procyanidine B2-Fe(3+)-Procyanidine B2, les enseignements découlant des caractéristiques énergétiques et conformationnelles peuvent être explicités comme suit :

- En phase gaz (tableau 14, figure 23, tableau 15) et en milieu biologique implicite (tableau 17, figure 26, tableau 18), les complexes de monomère 2-Fe(3+)-monomère 2 et monomère 1-Fe(3+)-monomère 2 auraient tendance à se former plus facilement que celui du monomère 1-Fe(3+)-monomère 1.

- En milieu hydraté implicite (tableau 20, figure 29, tableau 21), le complexe de monomère 1-Fe(3+)-monomère 1 se formerait plus facilement que les deux autres, c'est-à-dire, les complexes de monomère 2-Fe(3+)-monomère 2 et monomère 1-Fe(3+)-monomère 2.

- En milieu hydraté explicite, les caractéristiques conformationnelles (figure 32, tableau 23) montrent des comportements similaires au niveau des trois complexes, monomère 1-Fe(3+)-monomère 1, monomère 2-Fe(3+)-monomère 2 et monomère 1-Fe(3+)-monomère 2, quant à leur mode de formation. Cependant, nous serions tentés de dire que le complexe de monomère 1-Fe(3+)-monomère 1 se formerait plus facilement que les deux autres.

Toutes ces observations nous amènent à dire que les différents milieux utilisés pour notre étude ont des actions spécifiques sur les modèles de complexes.

L'objectif de notre travail étant la simulation des mécanismes de formation de complexes de fer non hémique, fer ferrique ci, avec les tannins condensés via la molécule de

Procyanidine B2 dans l'organisme ou dans le milieu biologique humain, l'étude de modèles de complexes en milieu biologique approximé, par application de champ diélectrique continu, nous permet de faire les observations suivantes :

- Une molécule de Procyanidine B2 formerait facilement un complexe monoatomique avec le fer ferrique par l'intermédiaire des groupements hydroxyles vicinaux de son monomère 2 dans l'organisme (figure 3).

- Deux molécules de procyanidine B2 formeraient plus facilement un complexe monoatomique avec le fer ferrique via les groupements hydroxyles vicinaux du monomère 1 de la première molécule et ceux du monomère 2 de la deuxième molécule (figure 6) ou un complexe monoatomique avec le fer ferrique par l'intermédiaire des groupements hydroxyles vicinaux des monomères 2 des deux molécules de Procyanidine B2 (figure 5) dans l'organisme. La formation éventuelle de complexes polyatomiques se ferait à partir des deux complexes monoatomiques précédents. C'est-à-dire des édifices s'établissant soit uniquement avec les groupements hydroxyles vicinaux des monomères 2 des molécules Procyanidine B2 engagées dans les complexes avec des cations de fer ferrique soit alternativement avec les groupements hydroxyles vicinaux du monomère 1 d'une première molécule et ceux du monomère 2 d'une deuxième molécule de Procyanidine B2.

IV- Dynamique Moléculaire des complexes avec Fe²⁺

1- Complexes de type : Procyanidine B2-Fe(2+)

- En phase gaz

- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques obtenues par la simulation en phase gaz des deux complexes (figures 2 et 3) du Procyanidine B2, par l'intermédiaire de ses monomères 1 et 2, avec le fer ferreux sont données dans le tableau suivant.

Tableau 25: Caractéristiques énergétiques pendant une dynamique moléculaire de une nanoseconde des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+) en phase gaz

Modèles	T _{temp.} ± RMSD en (°K)	E _T ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _p ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _C ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(2+)	307.84 ± 17.95	-12.10 ± 3.82	-82.76 ± 5.41	70.66 ± 4.12
Monomère 2- Fe(2+)	307.80 ± 18.00	-60.67 ± 3.55	-131.32 ± 5.19	70.64 ± 4.15

Le modèle Monomère 2-Fe(2+) avec une énergie potentielle moyenne de -131.32 Kcal.mol⁻¹, est relativement dans un état plus stable par rapport au modèle Monomère 1-Fe(2+) qui a une E_p moyenne de -82.76 Kcal.mol⁻¹. Les RMSD aux environs de 5 montrent que l'énergie fluctue peu autour de sa valeur moyenne pour chacun des modèles. Cette différence de 48,56 Kcal.mol⁻¹ au niveau du coût énergétique indique qu'en phase gaz, les groupements hydroxyles vicinaux du monomère 2 de la molécule de Procyanidine B2 favoriseraient davantage la formation de complexe avec le fer ferreux que ceux du monomère 1.

- Caractéristiques conformationnelles

Les fluctuations de l'angle dièdre ϕ de la molécule de Procyanidine B2 au niveau de chaque modèle, sont illustrées par les diagrammes de la figure 35 et la tableau 26.

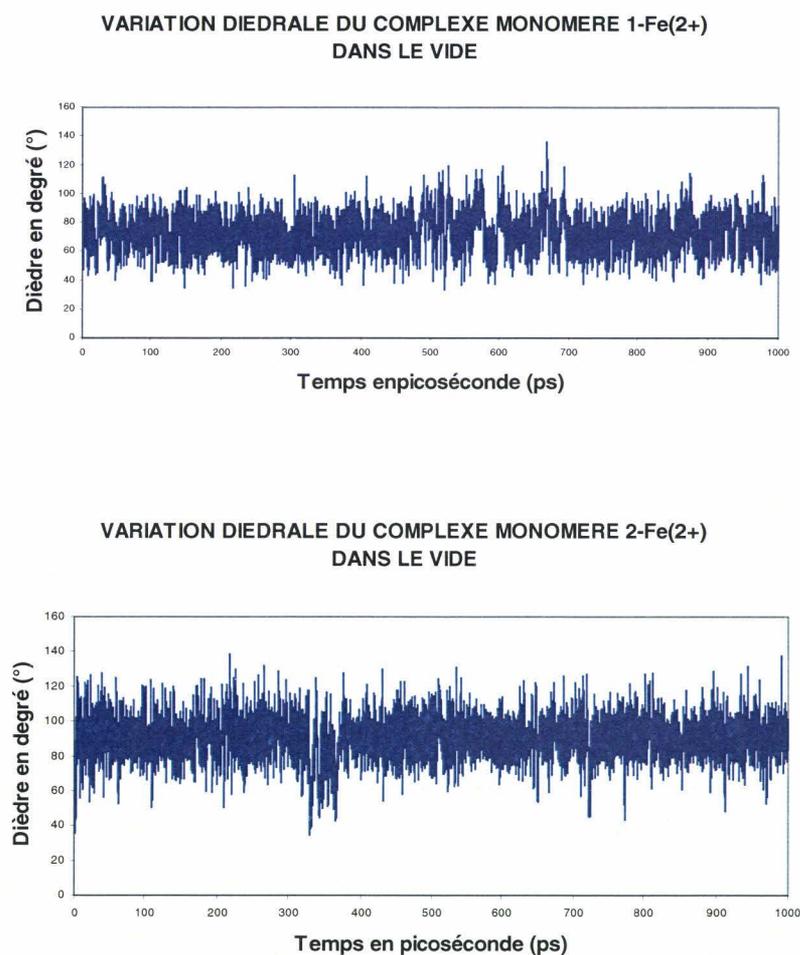
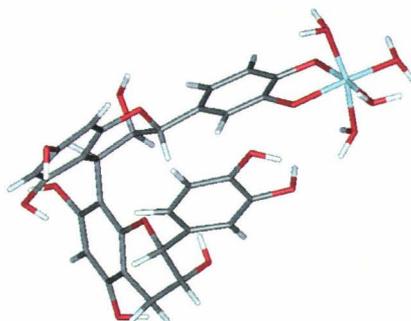


Figure 35 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(2+) en phase gaz.

Tableau 26: Variation du dièdre φ pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+) en phase gaz

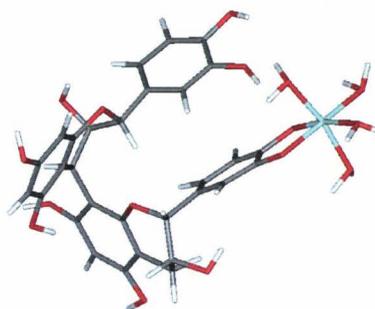
Modèles	Dièdre φ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre φ en degré (°) en minimum global
Monomère 1-Fe(2+)	73.33 \pm 12.85	80.67° à $E_p = -101.38$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2-Fe(2+)	90.22 \pm 12.39	81.54° à $E_p = -150.64$ kcal.mol ⁻¹

L'angle dièdre φ a une moyenne autour de 73° pour le modèle monomère 1-Fe(2+) et 90° pour le modèle monomère 2-Fe(2+). Ces angles présentent des écarts respectifs d'environ 10° et 7° avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu (figure 7, tableau 1). Les RMSD importants s'expliquent par de grandes fluctuations autour des valeurs moyennes pour les deux modèles. Ces données montrent que le Monomère 2-Fe(2+) a une conformation plus proche de l'observation que celle du Monomère 1-Fe(2+) bien que les structures de plus basse énergie soient toutes deux aux alentours de 81° (figure 36) [Khan M. L. et al., 1997].



Complexe monomère 1 du Procyanidine B2-Fe²⁺ correspondant au minimum global en phase gaz

Figure 36 : Conformation en minimum global en phase gaz.



Complexe monomère 2 du Procyanidine B2-Fe²⁺ correspondant au n minimum global en phase gaz

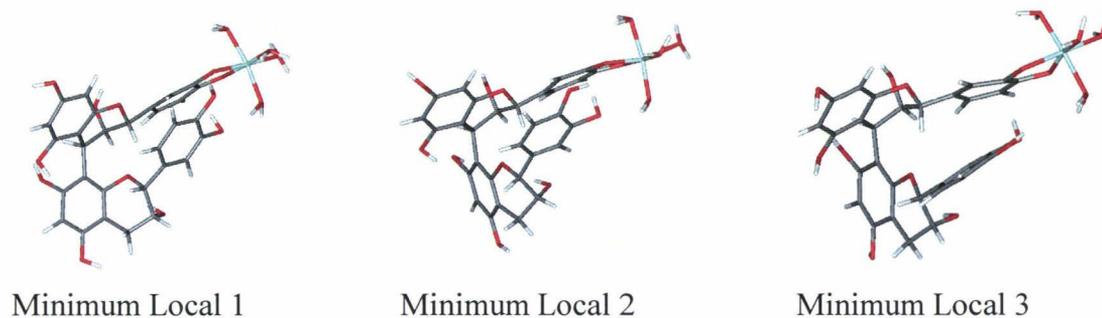
Figure 36 : Conformation en minimum global en phase gaz (suite).

Le tableau 27 permet d'apprécier différentes conformations que peuvent adopter des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+) en configurations de basses énergies locales durant les dynamiques moléculaires en phase gaz.

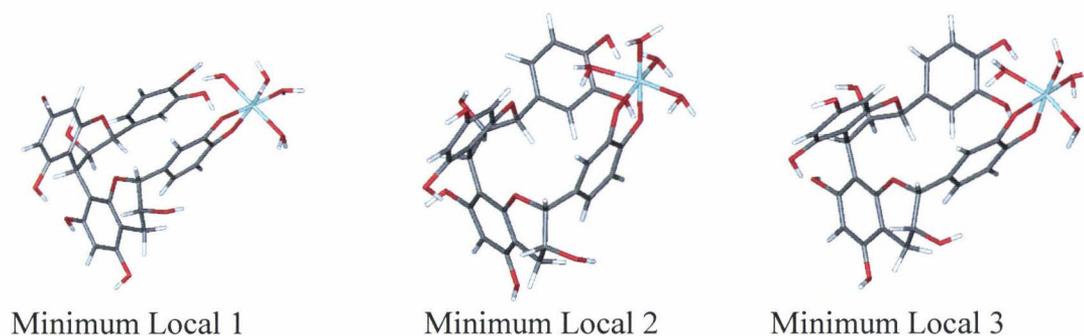
Tableau 27: Valeurs d'angles dièdres φ des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+) en configurations de basses énergies locales pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde en phase gaz.

Modèles	Dièdre φ en degré (°) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1-Fe(2+)	72.2 à $\Delta E_{p1} = 4.45$ kcal.mol ⁻¹	85.4 à $\Delta E_{p1} = 8.53$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2-Fe(2+)	103.2 à $\Delta E_{p1} = 6.2$ kcal.mol ⁻¹	99.5 à $\Delta E_{p1} = 8.69$ kcal.mol ⁻¹	89.2 à $\Delta E_{p1} = 11.76$ kcal.mol ⁻¹

Le tableau 27 et la figure 37 montrent des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+) en conformité avec les valeurs moyennes (tableau 26, figure 35).



Minima locaux du monomère 1-Fe(2+) en phase gaz



Minima locaux du monomère 2-Fe(2+) en phase gaz

Figure 37 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+) en phase gaz.

- En milieu biologique implicite
- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques de la simulation en milieu biologique sont données dans le tableau 28.

Tableau 28: Caractéristiques énergétiques pendant une dynamique moléculaire de une nanoseconde en milieu biologique implicite

Modèles	T _{temp.} ± RMS en (°K)	E _T ± RMS en Kcal.mol ⁻¹	E _P ± RMS en Kcal.mol ⁻¹	E _C ± RMS en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(2+)	307.90 ± 17.10	120.46 ± 3.69	49.79 ± 5.14	70.67 ± 3.93
Monomère 2- Fe(2+)	308.16 ± 17.30	109.71 ± 3.73	38.98 ± 5.24	70.73 ± 3.97

Les énergies potentielles indiquent que le complexe de Monomère 2-Fe(2+), avec 38.98 Kcal.mol⁻¹ en moyenne, est plus stable que celui du Monomère 1-Fe(2+), avec une E_P de 49.79 Kcal.mol⁻¹ en moyenne. Les RMSD montrent que l'énergie fluctue peu autour de sa valeur moyenne pour chacun des modèles. Bien que la différence de 10,81 Kcal.mol⁻¹ au niveau du coût énergétique soit moins importante qu'en phase gaz, nous pourrions tout aussi dire ici que les groupements hydroxyles vicinaux du monomère 2 de la molécule de Procyanidine B2 favoriseraient davantage la formation de complexe avec le fer ferreux que ceux du monomère 1.

- Caractéristiques conformationnelles

Les variations conformationnelles des complexes sont illustrées par les diagrammes de la figure 38 et le tableau 29 .

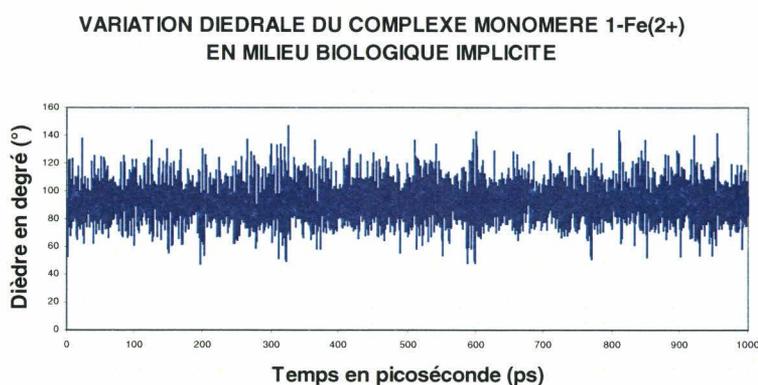


Figure 38 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(2+) en milieu biologique implicite.

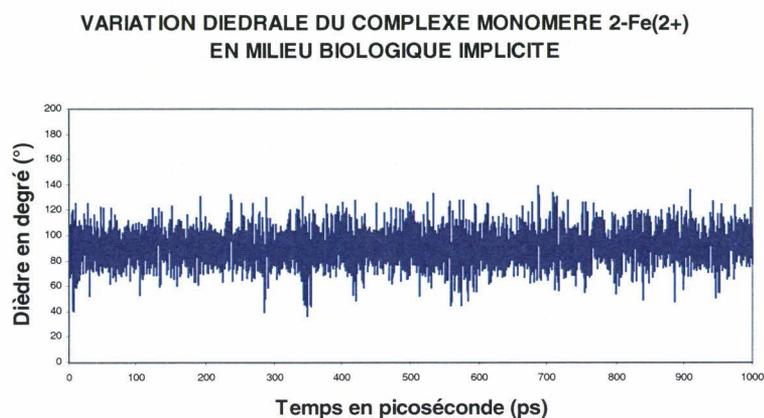
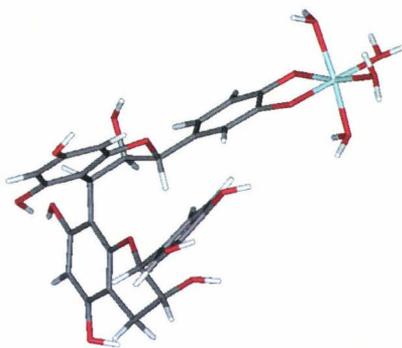


Figure 38 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(2+) en milieu biologique implicite (suite).

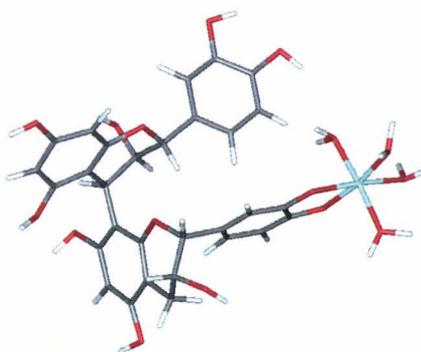
Tableau 29: Variation du dièdre ϕ pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde en milieu biologique implicite

Modèles	Dièdre ϕ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre ϕ en degré ($^{\circ}$) en minimum global
Monomère 1-Fe(2+)	92.93 \pm 12.55	85.69 $^{\circ}$ à $E_p = 31.40 \text{ kcal.mol}^{-1}$
Monomère 2-Fe(2+)	91.30 \pm 12.36	71.68 $^{\circ}$ à $E_p = 20.99 \text{ kcal.mol}^{-1}$

Les angles dièdres ϕ ont des moyennes qui s'établissent autour de 93 $^{\circ}$ pour le modèle monomère 1-Fe(2+) et 91 $^{\circ}$ pour le modèle monomère 2-Fe(2+). Ces moyennes sont proches valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu (figure 7, tableau 1). Les RMSD montrent de grandes fluctuations autour des valeurs moyennes pour les deux modèles (figure 38). Nous pouvons, néanmoins, dire que ces données sont en accord avec l'expérience [Khan M. L. et al., 1997]. La conformation de plus basse énergie du modèle monomère 1-Fe(2+) reste en accord avec l'observation tandis que le modèle monomère 2-Fe(2+) présente un écart d'environ 20 $^{\circ}$. Ces conformations sont exposées dans la figure suivante.



Complexe monomère 1 du Procyanidine B2-Fe²⁺ en minimum global en milieu biologique implicite



Complexe monomère 2 du Procyanidine B2-Fe²⁺ en minimum global en milieu biologique implicite

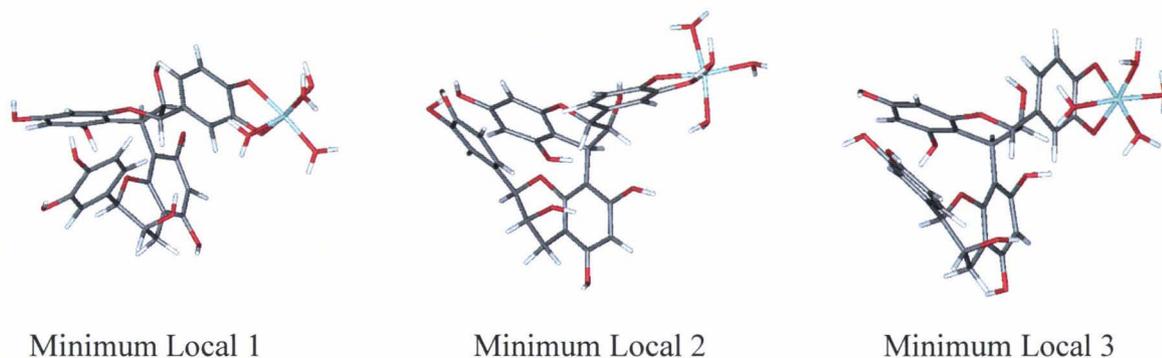
Figure 39 : Conformations en minima globaux en milieu biologique implicite.

Le tableau 30 permet d'apprécier différentes conformations en configuration de basse énergie locale durant les dynamiques moléculaires en milieu biologique implicite.

Tableau 30: Valeurs d'angles dièdres φ des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+) en minima locaux en milieu biologique implicite.

Modèles	Dièdre φ en degré (°) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_p \text{ minimum local } n - E_p \text{ minimum global}$)		
Monomère 1-Fe(2+)	81.8 à $\Delta E_{p1} = 6.81$ kcal.mol ⁻¹	83.4 à $\Delta E_{p1} = 11.88$ kcal.mol ⁻¹	85.8 à $\Delta E_{p1} = 13.37$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2-Fe(2+)	89.1 à $\Delta E_{p1} = 3.78$ kcal.mol ⁻¹	90.4 à $\Delta E_{p1} = 7.05$ kcal.mol ⁻¹	84.9 à $\Delta E_{p1} = 12.48$ kcal.mol ⁻¹

Le tableau 30 et la figure 40 montrent que les modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+) dans leurs conformations de minima locaux en milieu biologique implicite adoptent des conformations dont les angles dièdres ϕ s'accordent aux moyennes de variations (tableau 29, figure 38).



Minima locaux du monomère 1-Fe(2+) en milieu biologique implicite



Minima locaux du monomère 2-Fe(2+) en milieu biologique implicite

Figure 40 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+) en milieu biologique.

Les caractéristiques conformationnelles des deux modèles en milieu biologique implicite recouvrent celles de l'observation quant à la variation de l'angle dièdre ϕ de la molécule de Procyanidine B2 engagée dans chaque complexe. Les coûts énergétiques pendant la dynamique pourraient donc justifier la prédisposition des monomères de la molécule de Procyanidine B2 à former de complexes avec le fer ferreux.

- En milieu hydraté implicite

- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques de la simulation en milieu hydraté implicite des deux complexes (figures 2 et 3) du Procyanidine B2, par l'intermédiaire de ses monomères 1 et 2, avec le fer ferreux sont données dans le tableau suivant (tableau 31).

Tableau 31: Caractéristiques énergétiques en milieu hydraté implicite

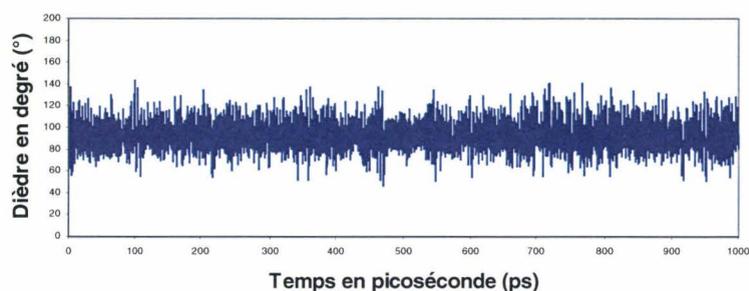
Modèles	T _{temp.} ± RMSD en (°K)	E _T ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _P ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _C ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(2+)	308.00 ± 16.72	156.61 ± 3.83	85.51 ± 7.39	70.69 ± 3.84
Monomère 2- Fe(2+)	308.10 ± 16.95	156.26 ± 3.94	85.54 ± 5.32	70.72 ± 3.89

Le champ diélectrique continu, représentant le milieu hydraté, exerce des effets similaires sur les deux complexes d'autant plus qu'on a des énergies potentielles similaires de l'ordre de 85 Kcal.mol⁻¹ pour chacun. Ce qui signifierait que dans ce milieu, les deux monomères de la molécule de Procyanidine B2, via leurs groupements hydroxyles vicinaux, ont les mêmes aptitudes à former des complexes avec le fer ferreux.

- Caractéristiques conformationnelles

Les fluctuations des angles dièdres φ sont illustrées par les diagrammes de la figure 41 et la tableau 32.

VARIATION DIEDRALE DU COMPLEXE MONOMERE 1-Fe(2+)
EN MILIEU HYDRATE IMPLICITE



VARIATION DIEDRALE DU COMPLEXE MONOMERE 2-Fe(2+) EN
MILIEU HYDRATE IMPLICITE

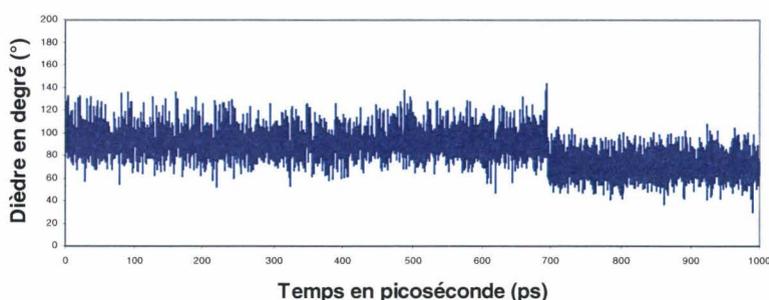


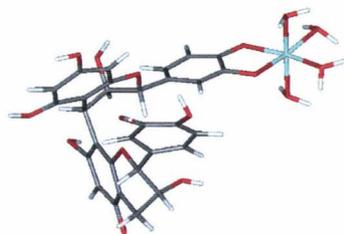
Figure 41 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(2+) en milieu hydraté implicite.

Tableau 32: Variation du dièdre ϕ des modèles en milieu hydraté implicite.

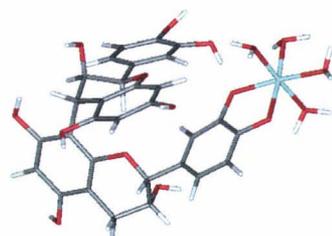
Modèles	Dièdre ϕ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre ϕ en degré ($^{\circ}$) en minimum global
Monomère 1-Fe(2+)	93.24 ± 12.71	107.81° à $E_p = 0.06 \text{ kcal.mol}^{-1}$
Monomère 2-Fe(2+)	86.61 ± 15.46	104.10° à $E_p = 67.15 \text{ kcal.mol}^{-1}$

On a des moyennes autour de 93° pour le modèle monomère 1-Fe(2+) et 86° pour le modèle monomère 2-Fe(2+). Les angles dièdres ϕ sont donc pratiquement en phase avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu (figure 7, tableau 1). Les RMSD révèlent de grandes fluctuations autour des valeurs moyennes pour les deux modèles (figure 41). Nous pouvons néanmoins dire que ces données sont en accord avec l'observation

y compris celles des conformations en minimum global [Khan M. L. et al., 1997]. La figure 42 présente les deux complexes.



Complexe monomère 1 du Procyanidine B2-Fe²⁺ en minimum global en milieu hydraté implicite



Complexe monomère 2 du Procyanidine B2-Fe²⁺ en minimum global en milieu hydraté implicite

Figure 42 : Conformations en minimum global en milieu hydraté implicite.

Le tableau 33 permet d'apprécier différentes conformations en configuration de basse énergie locale en milieu hydraté implicite.

Tableau 33: Valeurs d'angles dièdres φ des modèles de type Procyanidine B2-Fer(2+) en minimums locaux en milieu hydraté implicite.

Modèles	Dièdre φ en degré (°) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1-Fe(2+)	103.9 à $\Delta E_{p1} = 0.44$ kcal.mol ⁻¹	104.6 à $\Delta E_{p1} = 4.13$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2-Fe(2+)	93.4 à $\Delta E_{p1} = 2.87$ kcal.mol ⁻¹	100.0 à $\Delta E_{p1} = 11.18$ kcal.mol ⁻¹	74.8 à $\Delta E_{p1} = 15.39$ kcal.mol ⁻¹

Le tableau 33 et la figure 43 montrent des modèles en accord avec les moyennes de variations (tableau 32, figure 41).



Minima locaux du monomère 1-Fe(2+) en milieu hydraté implicite



Minima locaux du monomère 2-Fe(2+) en milieu hydraté implicite

Figure 43 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+) en milieu hydraté implicite.

Les caractéristiques conformationnelles des deux modèles en milieu hydraté implicite sont en accord avec l'observation quant à la variation de l'angle dièdre ϕ de la molécule de Procyanidine B2 engagée dans chaque complexe. La dynamique dans le milieu hydraté implicite rend des valeurs énergétiques avoisinantes (tableau 31). Ce qui signifierait des probabilités identiques quant à l'aptitude des groupements hydroxyles vicinaux des deux monomères de la molécule de Procyanidine B2 à former des complexes avec le fer ferreux.

- En milieu hydraté explicite

- Caractéristiques conformationnelles

Les variations conformationnelles, par fluctuation de l'angle dièdre φ de la molécule de Procyanidine B2 au niveau de chaque complexe sont illustrées par les diagrammes de la figure 44 et le tableau 34.

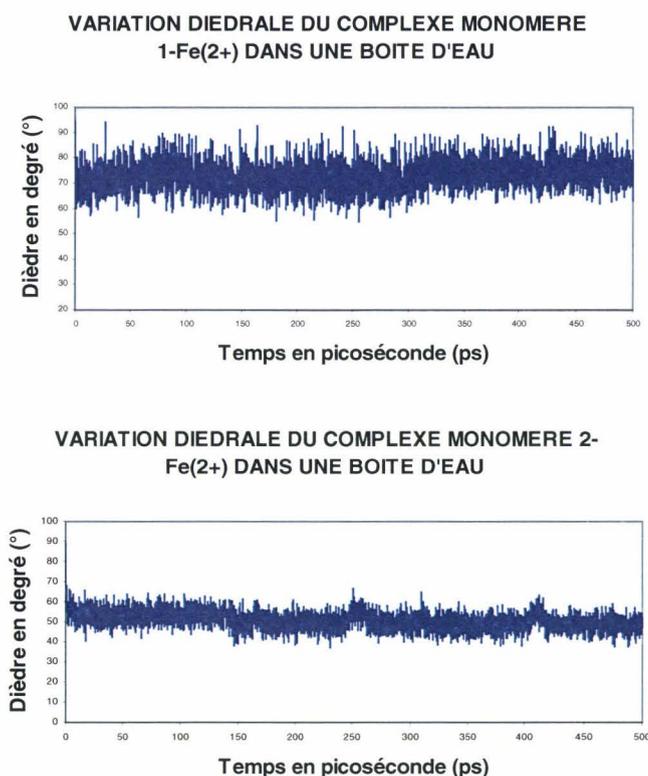
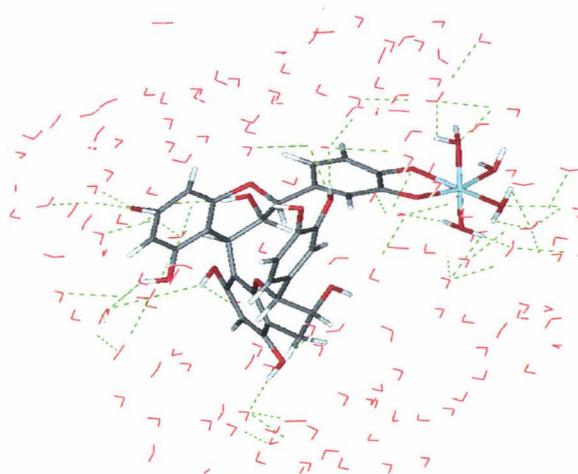


Figure 44 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(2+) en milieu hydraté explicite.

Tableau 34: Variation du dièdre φ pendant une dynamique moléculaire de 0.5 nanosecondes en milieu hydraté explicite.

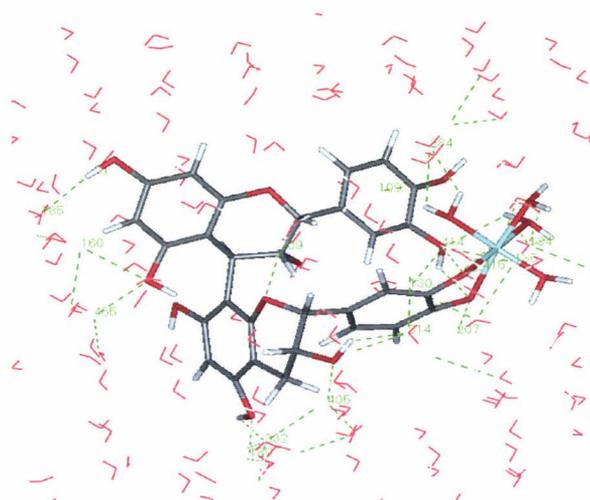
Modèles	Dièdre φ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre φ en degré ($^{\circ}$) en minimum global
Monomère 1-Fe(2+)	73.00 ± 5.56	73.25 à $E_p = -6749.52 \text{ kcal.mol}^{-1}$
Monomère 2-Fe(2+)	50.75 ± 4.56	48.48 à $E_p = -7339.85 \text{ kcal.mol}^{-1}$

On constate des variations moyennes des angles dièdres ϕ autour de 73° pour le modèle monomère 1-Fe(2+) et 51° pour le modèle monomère 2-Fe(2+). Les écarts respectifs des angles dièdres ϕ d'avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu sont plus ou moins importants, 10° en moyenne en dessus pour le modèle monomère 1-Fe(2+) et 10° en moyenne en dessous pour le modèle monomère 2-Fe(2+). L'interaction du solvant, par formation de liaisons hydrogènes avec le soluté, aurait de l'influence sur la formation des complexes puisqu'il y a des écarts significatifs par rapport à l'observation, respectivement de 20° en moyenne pour le modèle monomère 1-Fe(2+) et 40° en moyenne pour le modèle monomère 2-Fe(2+) [Khan M. L. et al., 1997]. On pourrait cependant dire que le complexe de monomère 1-Fe(2+) aurait une plus grande probabilité de se former que le complexe de monomère 2-Fe(2+). Les structures en minimum global en interaction avec le solvant, présentées au niveau de la figure 45, sont proches des structures moyennes obtenues de la dynamique.



Interaction spécifique complexe monomère 1-Fe(2+)-molécules d'eau par liaisons hydrogène correspondant au minimum global en milieu hydraté explicite

Figure 45 : Conformation en minimum global en milieu hydraté explicite.



Interaction spécifique complexe monomère 2-Fe(2+)-molécules d'eau par liaisons hydrogène correspondant au minimum global en milieu hydraté explicite

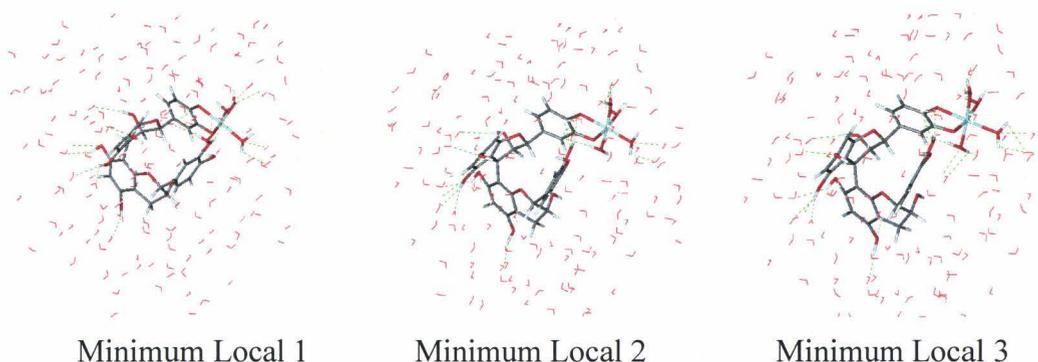
Figure 45 : Conformation en minimum global en milieu hydraté explicite (suite).

Le tableau 35 donne un aspect de différentes conformations en configurations de basse énergie locale en milieu hydraté explicite.

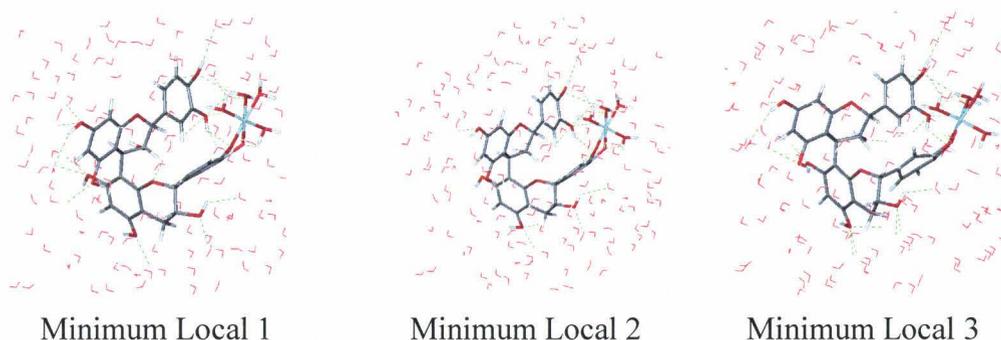
Tableau 35: Valeurs d'angles dièdres φ des modèles en minimums locaux en milieu hydraté explicite.

Modèles	Dièdre φ en degré ($^{\circ}$) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1-Fe(2+)	77.8 à $\Delta E_{p1} = 34.99$ kcal.mol $^{-1}$	68.0 à $\Delta E_{p1} = 51.22$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 2-Fe(2+)	50.2 à $\Delta E_{p1} = 18.99$ kcal.mol $^{-1}$	50.0 à $\Delta E_{p1} = 61.8$ kcal.mol $^{-1}$	46.7 à $\Delta E_{p1} = 93.43$ kcal.mol $^{-1}$

Le tableau 35 et la figure 46 montrent des modèles en minima locaux en milieu hydraté explicite (tableau 34, figure 44).



Minima locaux du monomère 1-Fe(2+) en milieu hydraté explicite



Minima locaux du monomère 2-Fe(2+) en milieu hydraté explicite

Figure 46 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+) en milieu hydraté explicite.

2- Complexes de type : Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2

- En phase gaz
- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques de la simulation en phase gaz des complexes (figures 4, 5 et 6) faisant intervenir deux molécules de Procyanidine B2, par l'intermédiaire de ses monomères 1 et 2, avec le fer ferreux sont données dans le tableau ci-après.

Tableau 36: Caractéristiques énergétiques en phase gaz.

Modèles	T _{temp.} ± RMSD en (°K)	E _T ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _p ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _C ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 1	304.35 ± 13.36	25.13 ± 5.26	-99.16 ± 7.20	124.28 ± 5.45
Monomère 2- Fe(2+)- Monomère 2	304.05 ± 13.46	-38.76 ± 4.96	-162.92 ± 6.94	124.17 ± 5.49
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 2	304.04 ± 13.52	-16.51 ± 5.62	-140.66 ± 7.51	124.16 ± 5.52

Les coûts en énergie potentielle résultant des simulations en phase gaz montrent que les modèles de complexe Monomère 2-Fe(2+)-Monomère 2 et Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 2, avec des E_p à -162.92 Kcal.mol⁻¹ et à -140.66 Kcal.mol⁻¹ respectivement, sont relativement plus stables que le modèle de complexe Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 1 montrant une énergie potentielle de -99.16 Kcal.mol⁻¹. Ce qui voudrait dire que pour ce type de complexes dans ce milieu-ci, la formation de liaisons de coordination entre deux molécules de Procyanidine B2 et le fer ferreux se ferait principalement avec les groupements hydroxyles vicinaux respectifs des monomères 2 des molécules de Procyanidine B2 ou avec ceux du monomère 1 et du monomère 2. Ceci se ferait au dépend de la formation de complexe entre le fer ferreux et les deux molécules de Procyanidine B2 par l'intermédiaire des monomères 1 respectifs, qui serait moins favorisée.

- Caractéristiques conformationnelles

Les variations conformationnelles des complexes, par fluctuation des angles dièdres φ des deux molécules de Procyanidine B2 au niveau de chaque modèle, sont illustrées par les diagrammes de la figure 47 et la tableau 37.

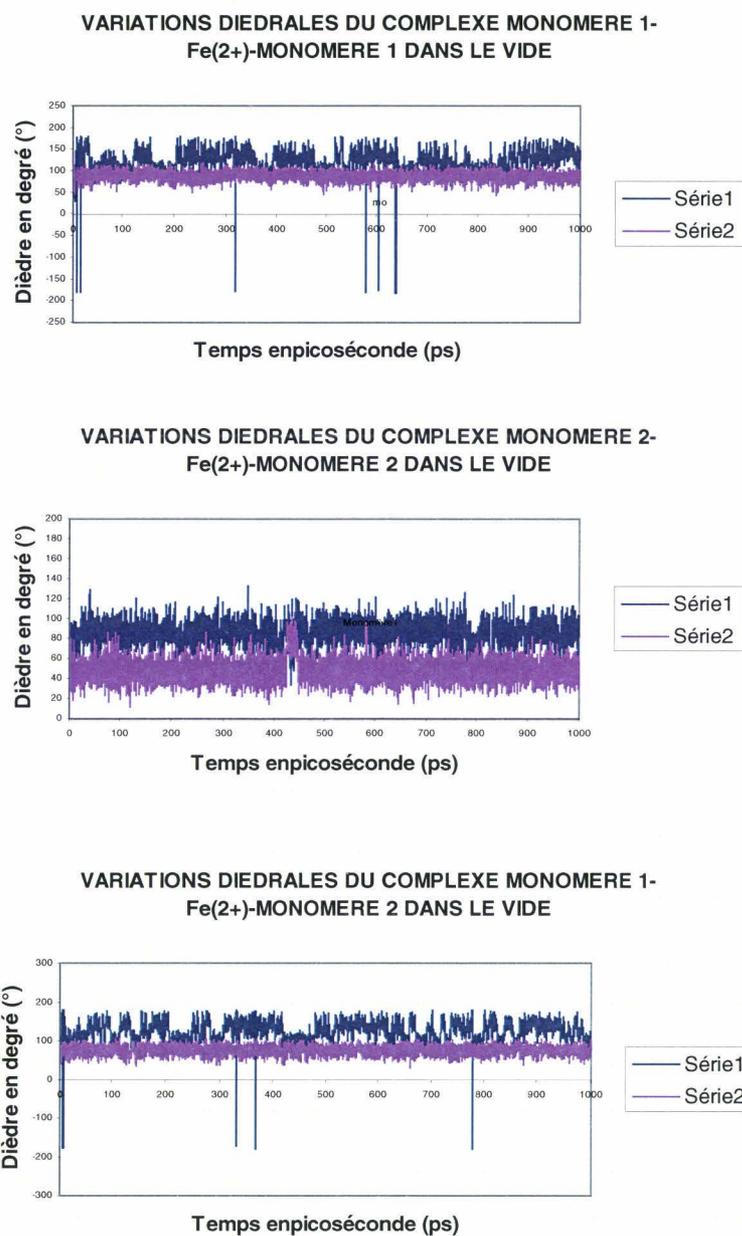
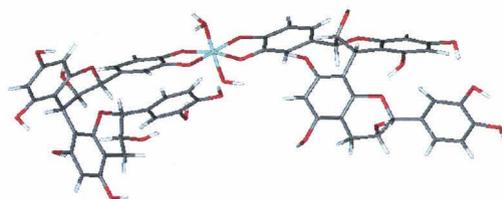


Figure 47 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en phase gaz.

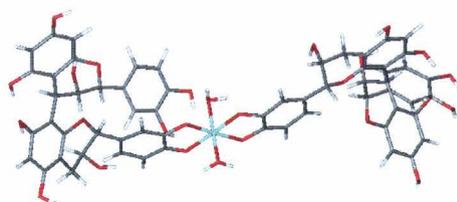
Tableau 37: Variation des dièdres ϕ pendant une dynamique moléculaire d'une nanoseconde des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en phase gaz

Modèles	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ en degré (°) en minimum global	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ en degré (°) en minimum global
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 1	120.99 \pm 34.37	87.26 \pm 9.88	119.05 à $E_p = -124.73$ kcal.mol ⁻¹	92.12 à $E_p = -124.73$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2- Fe(2+)- Monomère 2	85.67 \pm 11.99	49.31 \pm 10.62	80.81 à $E_p = -187.32$ kcal.mol ⁻¹	44.48 à $E_p = -187.32$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 2	124.03 \pm 25.81	74.96 \pm 11.28	150.25 à $E_p = -167.07$ kcal.mol ⁻¹	83.52 à $E_p = -167.07$ kcal.mol ⁻¹

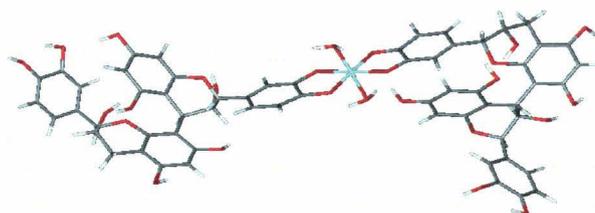
Les angles dièdres ϕ , du modèle monomère 1-Fe(2+)-monomère 1, ont des moyennes qui s'établissent autour de 121° pour la molécule 1 et 87° pour la molécule 2. Ce modèle présente un écart de 40° environ pour la molécule 1 par rapport à la valeur de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et est pratiquement en phase pour la molécule 2 avec celles-ci. Celles du complexe monomère 2-Fe(2+)-monomère 2 se situent respectivement autour de 86° et de 49°. Ces valeurs sont à rapprocher pour la molécule 1 de la variation diédrale de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu, mais par contre elles présentent un écart important de 30° environ s'agissant de la molécule 2 du complexe avec celles-ci. Le modèle monomère 1-Fe(2+)-monomère 2 a les siennes autour de 124° et de 75° respectivement et présentent des écarts d'environ 40° et 10° avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu. La figure 34 et le tableau 24 montrent des RMSD très importants pour les variations diédrales des molécules 1 respectives des modèles monomère 1-Fe(2+)-monomère 1, environ 34°, et monomère 1-Fe(2+)-monomère 2, environ 26°. Ces valeurs traduisent une grande instabilité de chacun de ces deux complexes pendant les simulations en phase gaz. Bien que les trois complexes aient chacun une molécule avec une variation diédrale présentant un écart important d'avec l'observation, comme l'atteste les conformations en minimum global, l'instabilité conformationnelle des modèles monomère 1-Fe(2+)-monomère 1 et monomère 1-Fe(2+)-monomère 2 associée aux caractéristiques énergétiques, font que le complexe de monomère 2-Fe(2+)-monomère 2 a une probabilité plus élevée de se former en phase gaz par rapport aux deux autres [Khan M. L. et al., 1997].



Complexe monomère 1-Fe²⁺-monomère 1 en minimum global en phase gaz



Complexe monomère 2-Fe²⁺-monomère 2 en minimum global en phase gaz



Complexe monomère 1-Fe²⁺-monomère 2 en minimum global en phase gaz

Figure 48 : Conformations en minima globaux en phase gaz.

Selon les monomères engagés au niveau de chaque complexe, on constate au niveau de la figure 48 que les différents édifices prennent des configurations propres, différentes les unes des autres, lorsqu'elles correspondent à leur minimum global.

Le tableau 38 donne un aperçu des différentes conformations que peut adopter des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 dans leurs configurations de basse énergie locale en phase gaz.

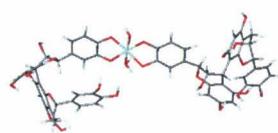
Tableau 38: Valeurs d'angles dièdres φ des modèles en phase gaz.

Modèles	Dièdres φ en degré ($^{\circ}$) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 1	$\varphi_1 = 135.6$ et $\varphi_2 = 98.9$ à $\Delta E_{p1} = 6.78$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 131.1$ et $\varphi_2 = 82.6$ à $\Delta E_{p1} = 13.16$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 2- Fe(2+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 92.8$ et $\varphi_2 = 56.7$ à $\Delta E_{p1} = 4.17$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 98.0$ et $\varphi_2 = 50.2$ à $\Delta E_{p1} = 15.03$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 71.6$ et $\varphi_2 = 44.3$ à $\Delta E_{p1} = 21.4$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 158.0$ et $\varphi_2 = 89.3$ à $\Delta E_{p1} = 2.27$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 154.9$ et $\varphi_2 = 73.2$ à $\Delta E_{p1} = 7.31$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 139.3$ et $\varphi_2 = 86.9$ à $\Delta E_{p1} = 11.81$ kcal.mol $^{-1}$

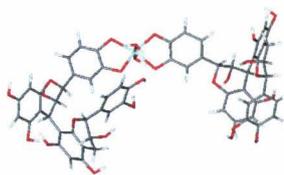
NB: φ_1 : Valeur diédrale de la molécule 1 du complexe.

φ_2 : Valeur diédrale de la molécule 2 du complexe.

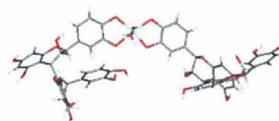
Le tableau 38 et la figure 49 montrent des modèles comparables aux structures moyennes (tableau 37, figure 47).



Minimum Local 1

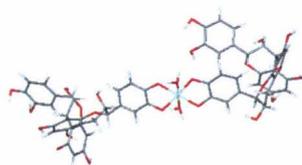


Minimum Local 2

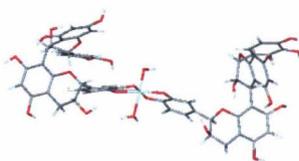


Minimum Local 3

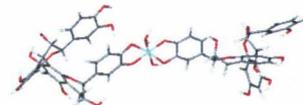
Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(2+)-monomère 1 en phase gaz



Minimum Local 1

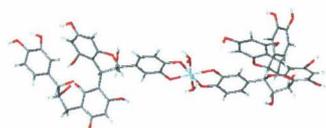


Minimum Local 2

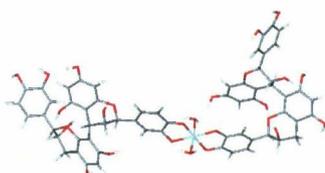


Minimum Local 3

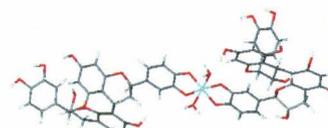
Minima locaux du complexe monomère 2-Fe(2+)-monomère 2 en phase gaz



Minimum Local 1



Minimum Local 2



Minimum Local 3

Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(2+)-monomère 2 en phase gaz

Figure 49 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en phase gaz.

- En milieu biologique implicite

- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques de la simulation en milieu biologique implicite sont résumées dans le tableau 39.

Tableau 39: Caractéristiques énergétiques en milieu biologique implicite

Modèles	T _{temp.} ± RMSD en (°K)	E _T ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _P ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _C ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 1	304.22 ± 13.16	227.14 ± 5.10	102.90 ± 6.91	124.23 ± 5.38
Monomère 2- Fe(2+)- Monomère 2	304.20 ± 12.91	207.63 ± 5.26	83.41 ± 7.02	124.22 ± 5.27
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 2	304.22 ± 13.18	219.39 ± 6.26	95.18 ± 7.37	124.23 ± 5.38

Les valeurs des énergies potentielles montrent que le modèle de complexe Monomère 2-Fe(2+)-Monomère 2, avec une E_P à 83.41 Kcal.mol⁻¹, est relativement plus stable que les modèles de complexes Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 2 et Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 1 avec des énergies potentielles respectives de 95.18 Kcal.mol⁻¹ et 102.9 Kcal.mol⁻¹. Ceci voudrait dire que pour ce type de complexes dans ce milieu, la formation de liaisons de coordination entre deux molécules de Procyanidine B2 et le fer ferreux se ferait davantage avec les groupements hydroxyles vicinaux respectifs des monomères 2 des dites molécules. Ce type d'interaction se ferait au dépend de la formation de complexes entre le fer ferreux et les deux molécules de Procyanidine B2 par l'intermédiaire des monomères 1 et 2 ou de monomères 1 entre eux. Ces derniers seraient moins favorisés. Parmi les modèles (Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 2 et Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 1), le premier montre que le premier montre de meilleures dispositions que le second à former des complexes (tableau 39).

- Caractéristiques conformationnelles

Les variations conformationnelles des complexes, par fluctuation des angles dièdres ϕ sont illustrées par les diagrammes de la figure 50 et la tableau 40.

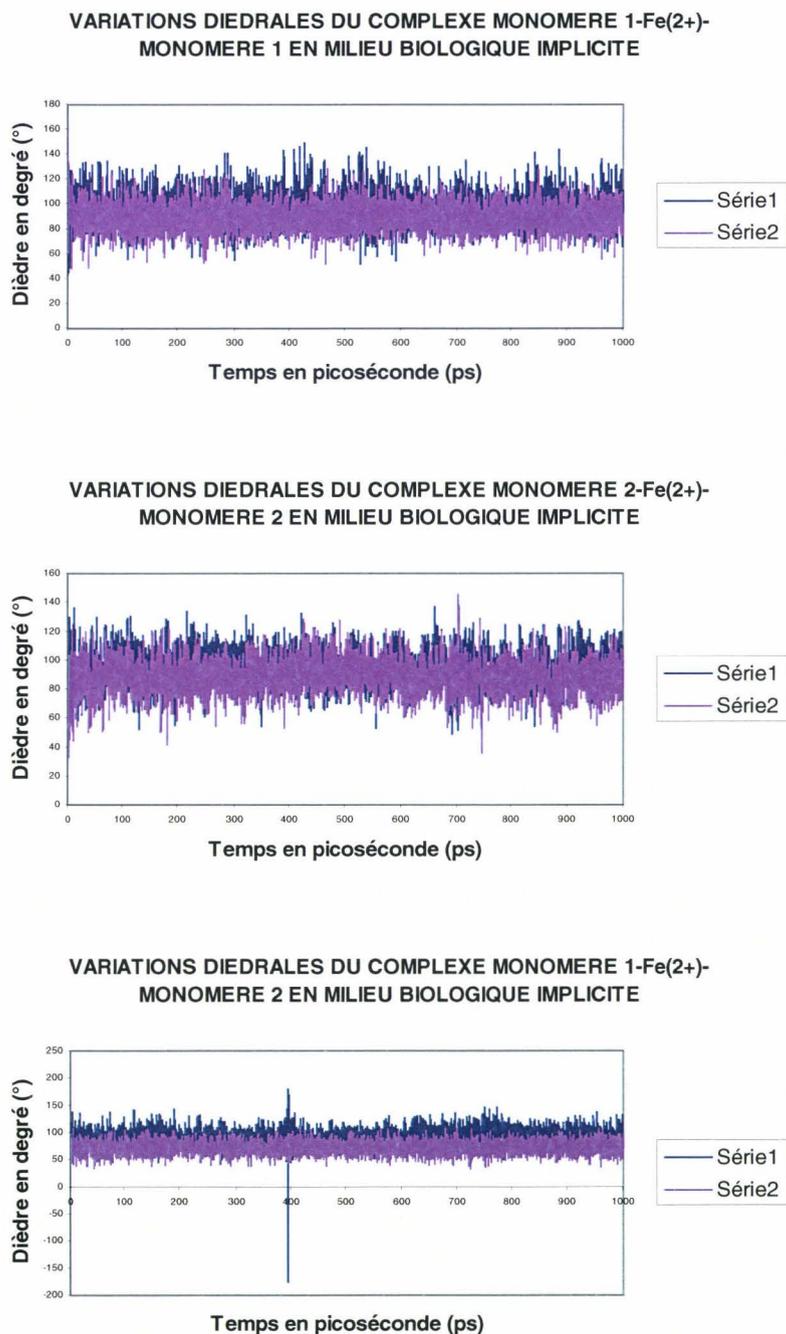
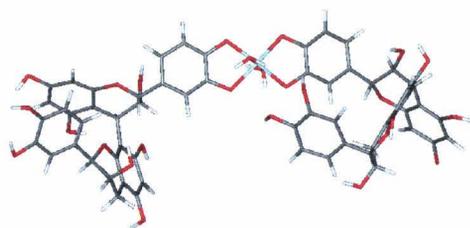


Figure 50 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en milieu biologique implicite.

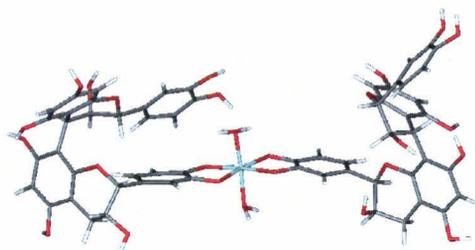
Tableau 40: Variation des dièdres ϕ en milieu biologique implicite

Modèles	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ en degré (°) en minimum global	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ en degré (°) en minimum global
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 1	96.60 \pm 12.77	89.69 \pm 10.06	85.81° à $E_p = 78.30$ kcal.mol ⁻¹	80.33° à $E_p = 78.30$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2- Fe(2+)- Monomère 2	94.27 \pm 11.12	88.07 \pm 11.30	71.76° à $E_p = 61.04$ kcal.mol ⁻¹	92.42° à $E_p = 61.04$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 2	94.28 \pm 14.05	71.62 \pm 10.81	86.87° à $E_p = 0$ kcal.mol ⁻¹	74.96° à $E_p = 0$ kcal.mol ⁻¹

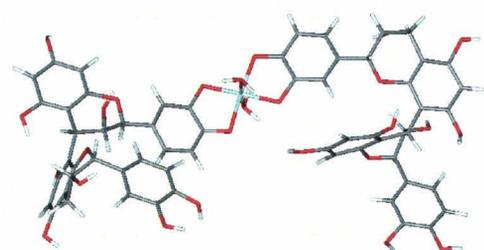
Les modèles Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 1 et Monomère 2-Fe(2+)-Monomère 2 ont leurs dièdres ϕ respectifs oscillant à 96°, 90° et 94°, 88° en correspondance avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. Par contre, le complexe Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 2 a seulement une molécule dont l'angle dièdre ϕ varie autour d'une moyenne, à 94.28°, en accord avec l'expérimentation [Khan M. L. et al., 1997]. La deuxième molécule a un angle dièdre ϕ qui varie autour de 74.62°, présentant un éloignement de 20° environ par rapport à l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. Ce modèle présente également un écart d'environ 15° avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu. En comparant les énergies potentielles, on pourrait dire que, le complexe de Monomère 2-Fe(2+)-Monomère 2 se formerait plus facilement que les deux autres. Les conformations en minima globaux des complexes ont chacune une molécule de leur complexe respectif montrant une variation diédrale plus ou moins en accord avec l'observation et la deuxième molécule avec une variation diédrale ayant un écart plus ou moins important compris entre 10° et 20° (figure 51) [Khan M. L. et al., 1997].



Complexe monomère 1-Fe²⁺-monomère 1 en minimum global (milieu biologique implicite)



Complexe monomère 2-Fe²⁺-monomère 2 en minimum global (milieu biologique implicite)



Complexe monomère 1-Fe²⁺-monomère 2 en minimum global (milieu biologique implicite)

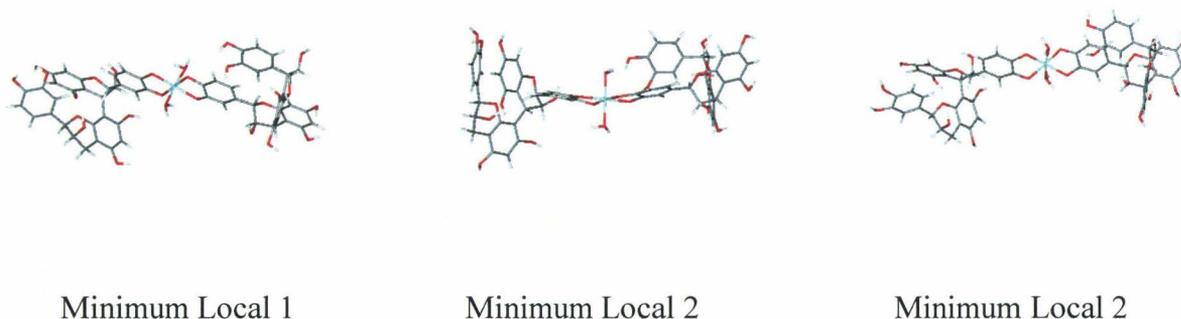
Figure 51 : Conformations en minima globaux en milieu biologique implicite.

Le tableau 41 donne un aspect de différentes conformations en minima locaux en milieu biologique implicite.

Tableau 41: Valeurs des angles dièdres φ dans les modèles étudiés en milieu biologique implicite.

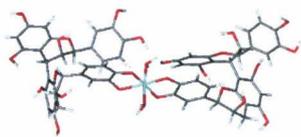
Modèles	Dièdres φ en degré ($^{\circ}$) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
	Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 1	$\varphi_1 = 95.9$ et $\varphi_2 = 87.6$ à $\Delta E_{p1} = 5.8$ kcal.mol^{-1}	$\varphi_1 = 99.1$ et $\varphi_2 = 94.7$ à $\Delta E_{p1} = 14.92$ kcal.mol^{-1}
Monomère 2- Fe(2+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 93.9$ et $\varphi_2 = 89.78$ à $\Delta E_{p1} = 4.68$ kcal.mol^{-1}	$\varphi_1 = 103.5$ et $\varphi_2 = 89.2$ à $\Delta E_{p1} = 11.56$ kcal.mol^{-1}	$\varphi_1 = 95.7$ et $\varphi_2 = 86.2$ à $\Delta E_{p1} = 19.18$ kcal.mol^{-1}
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 87.0$ et $\varphi_2 = 74.8$ à $\Delta E_{p1} = 0$ kcal.mol^{-1}	$\varphi_1 = 96.0$ et $\varphi_2 = 62.7$ à $\Delta E_{p1} = 74.98$ kcal.mol^{-1}	$\varphi_1 = 105.7$ et $\varphi_2 = 68.6$ à $\Delta E_{p1} = 80.59$ kcal.mol^{-1}

Le tableau 41 et la figure 52 montrent des modèles correspondant aux moyennes de variations (tableau 40, figure 50).

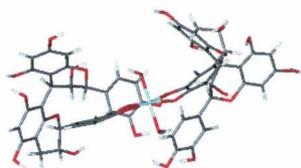


Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(2+)-monomère 1 en milieu biologique implicite

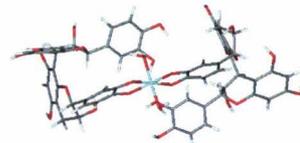
Figure 52 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en milieu biologique implicite.



Minimum Local 1

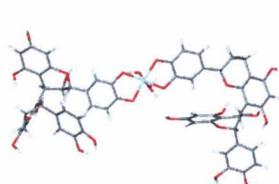


Minimum Local 2

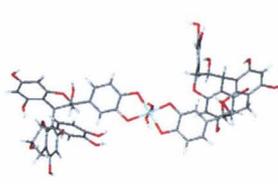


Minimum Local 3

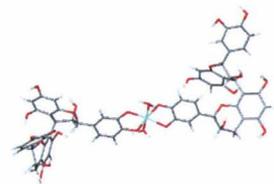
Minima locaux du complexe monomère 2-Fe(2+)-monomère 2 en milieu biologique implicite



Minimum Local 1



Minimum Local 2



Minimum Local 3

Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(2+)-monomère 2 en milieu biologique implicite

Figure 52 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en milieu biologique implicite.

- En milieu hydraté implicite
- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 42: Caractéristiques énergétiques en milieu hydraté implicite

Modèles	T _{temp.} ± RMSD en (°K)	E _T ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _P ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹	E _C ± RMSD en Kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 1	304.19 ± 13.02	283.52 ± 5.12	159.30 ± 6.85	124.22 ± 5.32
Monomère 2- Fe(2+)- Monomère 2	304.17 ± 12.93	284.79 ± 5.26	160.57 ± 6.98	124.21 ± 5.28
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 2	304.47 ± 12.89	281.99 ± 5.94	157.67 ± 7.15	124.33 ± 5.26

Les énergies potentielles correspondant aux trois modèles sont du même ordre de grandeur, à 159.30 Kcal.mol⁻¹, à 160.57 Kcal.mol⁻¹ et à 157.67 Kcal.mol⁻¹ respectivement, ce qui signifierait que ces trois complexes ont les mêmes possibilités de formation en milieu hydraté implicite.

- Caractéristiques conformationnelles

Les fluctuations des angles dièdres ϕ au niveau de chaque modèle, sont illustrées par les diagrammes de la figure 53 et la tableau 43.

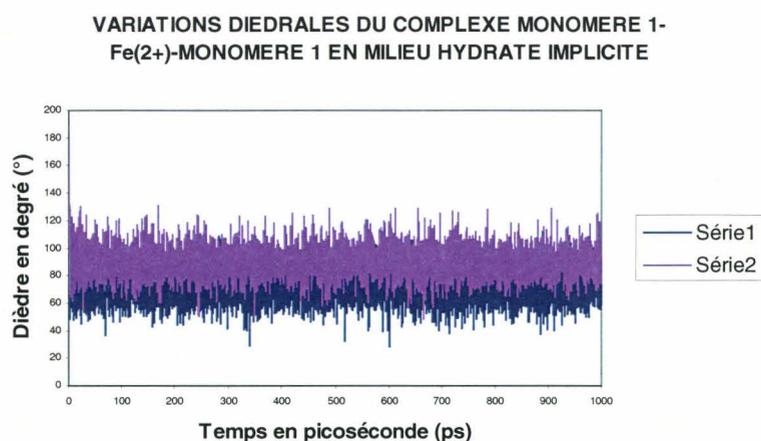
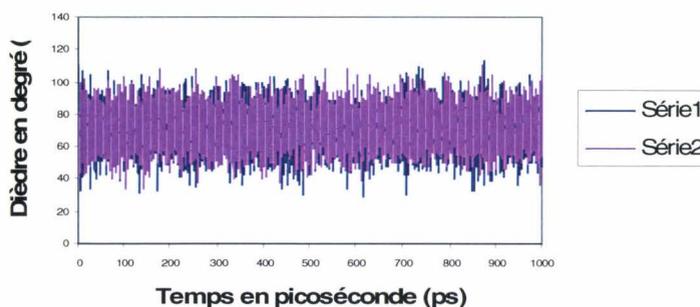


Figure 53 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en milieu hydraté implicite.

VARIATIONS DIEDRALES DU COMPLEXE MONOMERE 2-
Fe(2+)-MONOMERE 2 EN MILIEU HYDRATE IMPLICITE



VARIATIONS DIEDRALES DU COMPLEXE MONOMERE
1-Fe(2+)-MONOMERE 2 EN MILIEU HYDRATE IMPLICITE

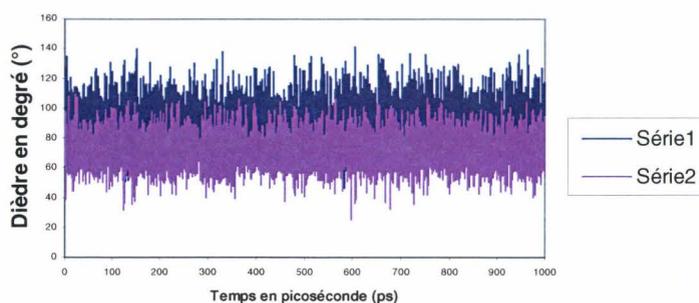
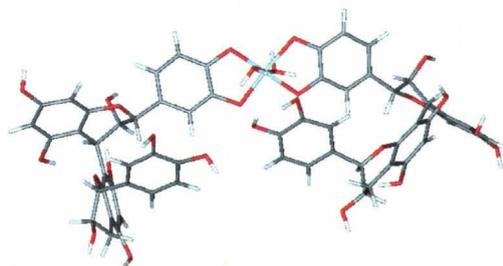


Figure 53 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en milieu hydraté implicite (suite).

Tableau 43: Variation des dièdres ϕ en milieu hydraté implicite

Modèles	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ moyen en degré ($^{\circ}$) \pm RMSD	Dièdre $\phi_{\text{molécule 1}}$ en degré ($^{\circ}$) en minimum global	Dièdre $\phi_{\text{molécule 2}}$ en degré ($^{\circ}$) en minimum global
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 1	72.22 \pm 10.87	90.53 \pm 10.72	70.84 $^{\circ}$ à $E_P = 134.71$ kcal.mol $^{-1}$	113.85 $^{\circ}$ à $E_P = 134.71$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 2- Fe(2+)- Monomère 2	69.96 \pm 11.03	71.86 \pm 10.73	76.18 $^{\circ}$ à $E_P = 133.06$ kcal.mol $^{-1}$	59.45 $^{\circ}$ à $E_P = 133.06$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 2	94.35 \pm 12.22	71.88 \pm 10.76	81.04 $^{\circ}$ à $E_P = 0$ kcal.mol $^{-1}$	91.22 $^{\circ}$ à $E_P = 0$ kcal.mol $^{-1}$

Les coûts énergétiques étant identiques, la viabilité de ces modèles en milieu hydraté implicite va dépendre de leur fluctuation conformationnelle. Le complexe de Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 1 a ses angles dièdres φ qui varient autour de 72.22° et 90.53° , dont cette dernière valeur correspond aux valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. L'autre dièdre φ a une moyenne de variation, à 72.22° , qui présente une fluctuation de 20° autour de cette moyenne, c'est-à-dire, les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et l'observation. Le modèle Monomère 2-Fe(2+)-Monomère 2 a des valeurs, à 69.96° et à 71.86° , présentant des écarts d'environ 20° avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et l'expérimentation. Le complexe de Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 2 a, quant à lui, un angle dièdre φ moyen à 94.35° , en accord avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et l'observation tandis que le second, à 71.88° , présente un écart autour de 20° avec celles-ci (valeurs de la molécule isolée et observation). On pourrait donc dire, au regard de ce qui précède, que les modèles de complexes de Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 1 et de Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 2 ont des probabilités plus grandes de se former que le modèle de complexe Monomère 2-Fe(2+)-Monomère 2. Les conformations correspondant aux minima globaux se présentent généralement dans la même logique que les variations des angles dièdres φ des modèles de complexes (figure 54).

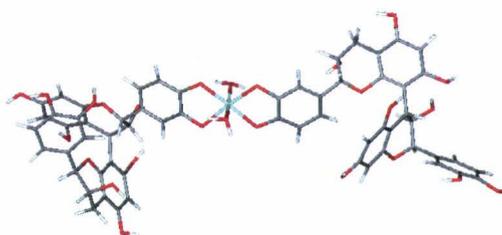


Complexe monomère 1-Fe²⁺-monomère 1 en minimum global en milieu hydraté implicite

Figure 54 : Conformation en minimum global en milieu hydraté implicite.



Complexe monomère 2-Fe²⁺-monomère 2 en minimum global en milieu hydraté implicite



Complexe monomère 1-Fe²⁺-monomère 2 en minimum global en milieu hydraté implicite

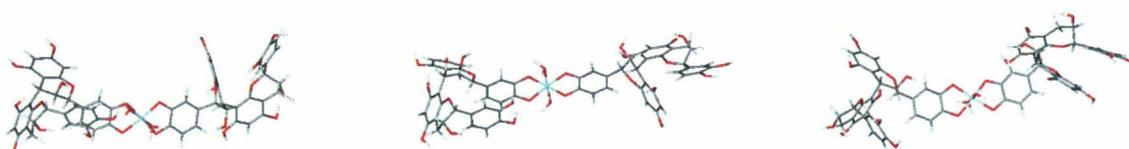
Figure 54 : Conformations en minima globaux en milieu hydraté implicite (suite).

Le tableau 44 donne un aperçu de différentes conformations en configurations de basse énergie locale durant les dynamiques moléculaires en milieu hydraté implicite.

Tableau 44: Valeurs d'angles dièdres φ des modèles en milieu hydraté implicite.

Modèles	Dièdres φ en degré ($^{\circ}$) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_p \text{ minimum local } n - E_p \text{ minimum global}$)		
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 1	$\varphi_1 = 82.4$ et $\varphi_2 = 92.6$ à $\Delta E_{p1} = 2.95$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 80.1$ et $\varphi_2 = 97.7$ à $\Delta E_{p1} = 8.13$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 71.3$ et $\varphi_2 = 94.6$ à $\Delta E_{p1} = 18.83$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 2- Fe(2+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 54.6$ et $\varphi_2 = 69.8$ à $\Delta E_{p1} = 6.14$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 68.0$ et $\varphi_2 = 68.9$ à $\Delta E_{p1} = 16.58$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 59.8$ et $\varphi_2 = 79.3$ à $\Delta E_{p1} = 24.64$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 86.2$ et $\varphi_2 = 63.8$ à $\Delta E_{p1} =$ 131.41 kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 99.9$ et $\varphi_2 = 64.0$ à $\Delta E_{p1} = 145.77$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 98.6$ et $\varphi_2 = 63.4$ à $\Delta E_{p1} = 153.86$ kcal.mol $^{-1}$

Le tableau 44 et la figure 55 montrent que les modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 dans leur configuration minimum local en milieu hydraté implicite adoptent des conformations dont les angles dièdres φ sont en conformité avec les moyennes de variations (tableau 43, figure 53).



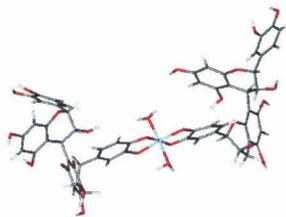
Minimum Local 1

Minimum Local 2

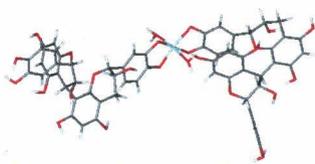
Minimum Local 3

Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(2+)-monomère 1 en milieu hydraté implicite

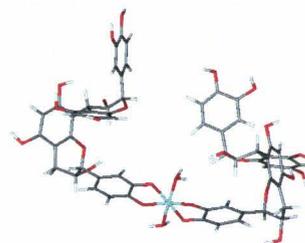
Figure 55 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en milieu hydraté implicite.



Minimum Local 1

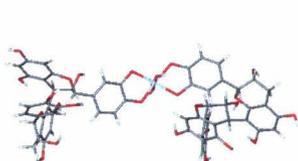


Minimum Local 2

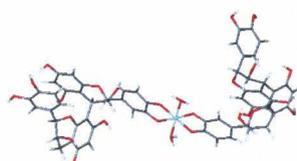


Minimum Local 3

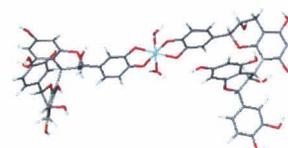
Minima locaux du complexe monomère 2-Fe(2+)-monomère 2 en milieu hydraté implicite



Minimum Local 1



Minimum Local 2



Minimum Local 3

Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(2+)-monomère 2 en milieu hydraté implicite

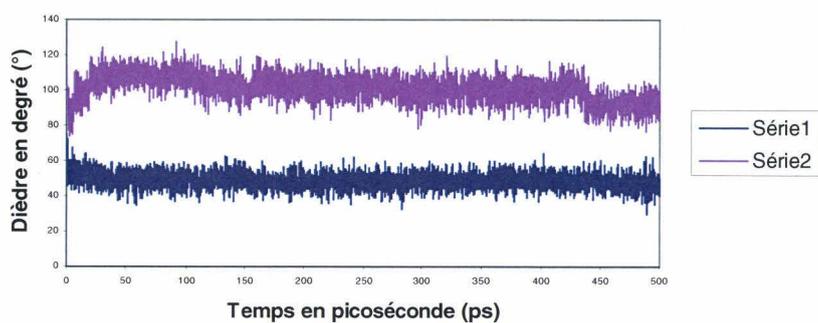
Figure 55 : Conformations en minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en milieu hydraté implicite (suite).

- En milieu hydraté explicite

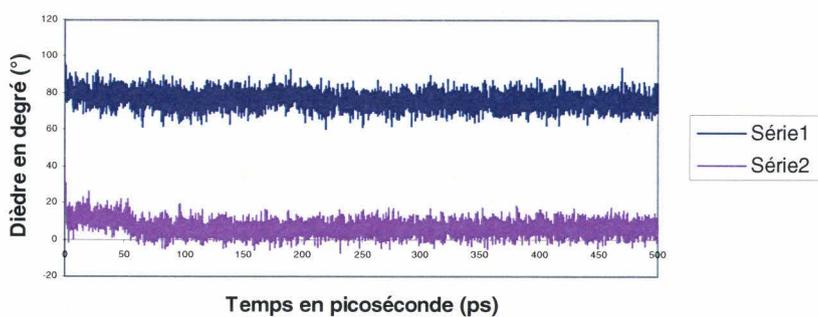
- Caractéristiques conformationnelles

Les modèles n'ayant pas le même nombre d'atomes en milieu solvant (boîte d'eau), les comparaisons des caractéristiques énergétiques ne pourront pas être faites entre elles. Seules les variations conformationnelles, par fluctuation des angles dièdres φ des molécules de Procyanidine B2 au niveau de chaque complexe, pourront être confrontées entre elles. Elles sont illustrées par les diagrammes de la figure 56 et le tableau 45.

VARIATIONS DIEDRALES DU COMPLEXE MONOMERE 1-Fe(2+)-
MONOMERE 1 DANS UNE BOITE D'EAU



VARIATIONS DIEDRALES DU COMPLEXE MONOMERE 2-Fe(2+)-
MONOMERE 2 DANS UNE BOITE D'EAU



VARIATIONS DIEDRALES DU COMPLEXE MONOMERE 1-Fe(2+)-
MONOMERE 2 DANS UNE BOITE D'EAU

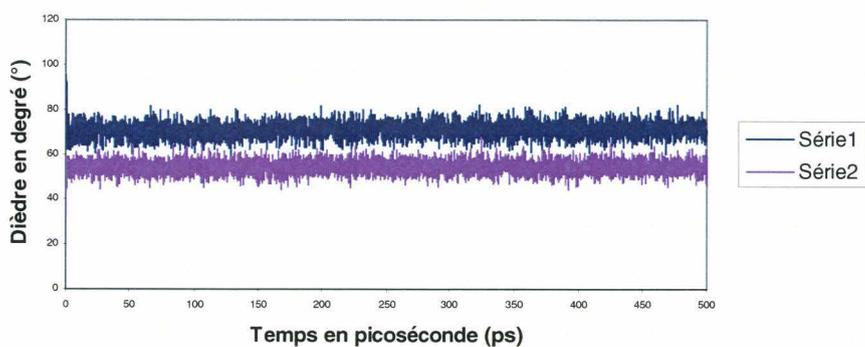
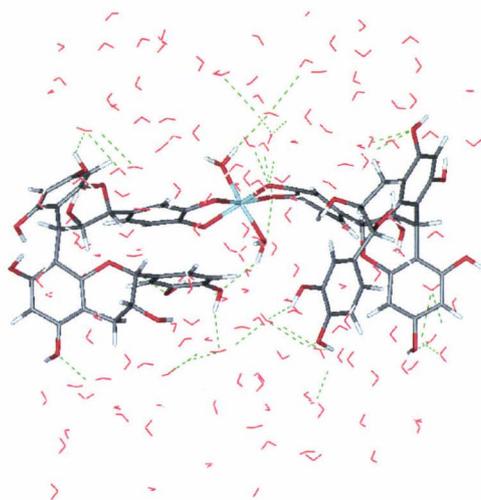


Figure 56 : Variation conformationnelle des complexes de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en milieu hydraté explicite.

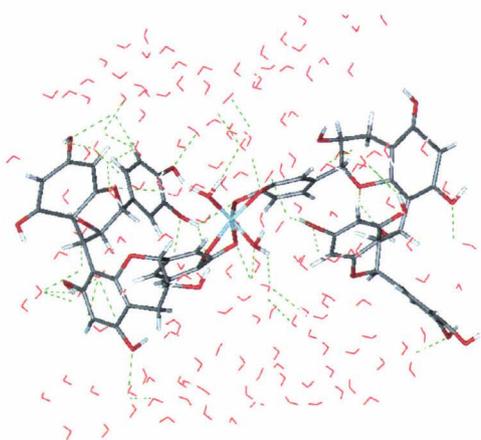
Tableau 45: Variation des dièdres φ en milieu hydraté explicite

Modèles	Dièdre $\varphi_{\text{molécule 1}}$ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre $\varphi_{\text{molécule 2}}$ moyen en degré (°) \pm RMSD	Dièdre $\varphi_{\text{molécule 1}}$ en degré (°) en minimum global	Dièdre $\varphi_{\text{molécule 2}}$ en degré (°) en minimum global
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 1	49.04 \pm 4.42	101.25 \pm 7.40	46.43 à $E_P = -6309.31$ kcal.mol ⁻¹	87.93 à $E_P = -6309.31$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 2- Fe(2+)- Monomère 2	76.59 \pm 4.56	6.60 \pm 4.31	80.54 à $E_P = -4931.95$ kcal.mol ⁻¹	7.85 à $E_P = -4931.95$ kcal.mol ⁻¹
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 2	70.92 \pm 3.47	54.38 \pm 3.01	76.16 à $E_P = -3443$ kcal.mol ⁻¹	58.22 à $E_P = -3443$ kcal.mol ⁻¹

Les complexes ont des comportements plus ou moins différents au contact des molécules de solvant lorsqu'on suit les variations de leurs angles dièdres φ respectifs. Ainsi, le modèle Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 1 a ses angles dièdres φ qui varient autour de 49° environ pour la molécule 1 et à 101° environ pour la molécule 2. Celle de la molécule 1 présente un écart d'environ 15° et 40° respectivement avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. La molécule 2 a un écart d'environ 40° par rapport aux valeurs de la molécule isolée et rejoint les valeurs observables. Le complexe de Monomère 2-Fe(2+)-Monomère 2 a des valeurs moyennes variant autour de 77° et 7°. Le premier angle dièdre φ de 77°, présente un écart d'environ 10° et 15° avec respectivement les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu et l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. Le second angle dièdre φ de 7°, s'écarte très significativement de la valeur de la molécule isolée, d'environ 60°, et de l'observation, d'environ 80°. Les variations diédrales, 71° et 54° pour le dernier complexe, Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 2, sont en accord avec les valeurs de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ce milieu. Par contre, elles présentent des écarts respectifs d'environ 20° et 35° par rapport à l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. Les conformations en minima globaux ont les valeurs d'angles dièdres φ du même ordre que les moyennes des modèles de complexes respectifs (tableau 45, figure 57). A la suite à ce qui précède, on pourrait dire que le modèle ayant la plus grande probabilité de se former en milieu hydraté explicite serait le complexe de Monomère 1-Fe(2+)-Monomère 1 du fait de ses moyennes diédrales plus ou moins proches de l'observation [Khan M. L. et al., 1997].

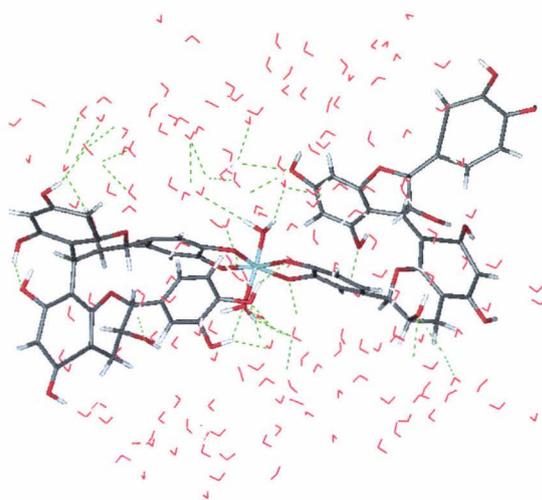


Interaction spécifique complexe monomère 1-Fe(2+)-monomère 1-molécules d'eau par liaisons hydrogène en minimum global en milieu hydraté explicite



Interaction spécifique complexe monomère 2-Fe(2+)-monomère 2-molécules d'eau par liaisons hydrogène en minimum global en milieu hydraté explicite

Figure 57 : Conformations en minima globaux en milieu hydraté explicite.



Interaction spécifique complexe monomère 1-Fe(2+)-monomère 2-molécules d'eau par liaisons hydrogène en minimum global en milieu hydraté explicite

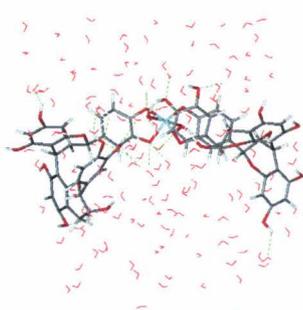
Figure 57 : Conformations en minima globaux en milieu hydraté explicite (suite).

Le tableau 46 donne un aspect des différentes conformations que peut adopter les modèles en milieu hydraté explicite.

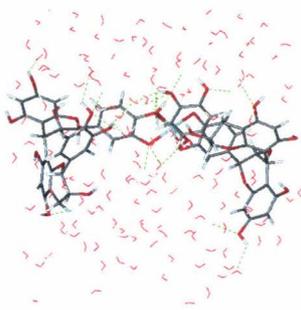
Tableau 46: Valeurs d'angles dièdres φ en milieu hydraté explicite.

Modèles	Dièdres φ en degré ($^{\circ}$) en minima locaux (avec $\Delta E_{pn} = E_{p \text{ minimum local } n} - E_{p \text{ minimum global}}$)		
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 1	$\varphi_1 = 48.8$ et $\varphi_2 = 89.4$ à $\Delta E_{p1} = 35.65$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 42.3$ et $\varphi_2 = 109.8$ à $\Delta E_{p1} = 70.37$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 50.7$ et $\varphi_2 = 103.5$ à $\Delta E_{p1} = 121.43$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 2- Fe(2+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 79.3$ et $\varphi_2 = 10.7$ à $\Delta E_{p1} = 49.49$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 73.4$ et $\varphi_2 = 9.6$ à $\Delta E_{p1} = 82.91$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 82.4$ et $\varphi_2 = 5.4$ à $\Delta E_{p1} = 135.16$ kcal.mol $^{-1}$
Monomère 1- Fe(2+)- Monomère 2	$\varphi_1 = 75.8$ et $\varphi_2 = 52.8$ à $\Delta E_{p1} = 53.96$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 70.5$ et $\varphi_2 = 50.5$ à $\Delta E_{p1} = 82.09$ kcal.mol $^{-1}$	$\varphi_1 = 69.3$ et $\varphi_2 = 54.4$ à $\Delta E_{p1} = 140.39$ kcal.mol $^{-1}$

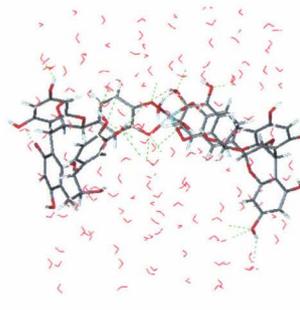
Le tableau 46 et la figure 58 montrent que les modèles sont en accords avec les valeurs moyennes (tableau 45, figure 56).



Minimum Local 1

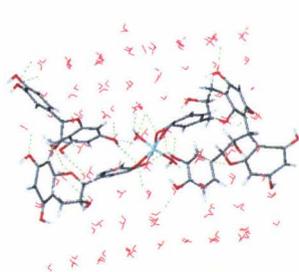


Minimum Local 2

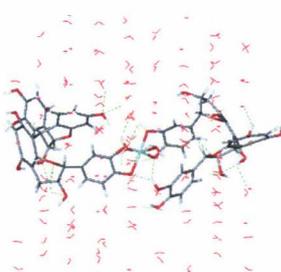


Minimum Local 3

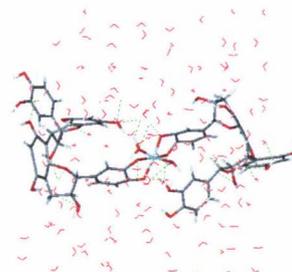
Minima locaux du complexe monomère 1-Fe(2+)-monomère 1 en milieu hydraté explicite



Minimum Local 1

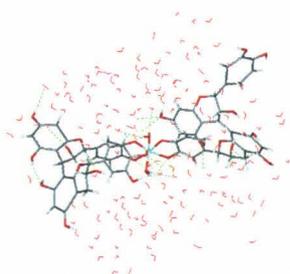


Minimum Local 2

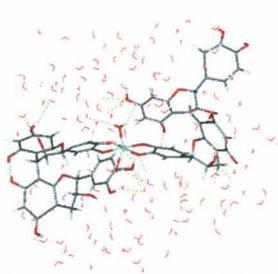


Minimum Local 3

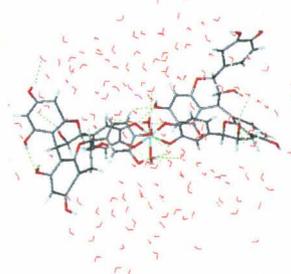
Minima locaux du complexe monomère 2-Fe (1+)-monomère 2 en milieu hydraté explicite



Minimum Local 1



Minimum Local 2



Minimum Local 3

Minima locaux du complexe monomère 1-Fe (2+)-monomère 2 en milieu hydraté explicite

Figure 58 : Conformations correspondant aux minima locaux des modèles de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2 en milieu hydraté explicite.

Conclusion

La combinaison des caractéristiques énergétiques et conformationnelles nous donne après analyse, pour le complexe de type Procyanidine B2-Fe(2+), les enseignements suivants :

- En phase gaz (tableau 25, figure 35, tableau 26) et en milieu biologique implicite (tableau 28, figure 38, tableau 29), le monomère 2 de la molécule de Procyanidine B2, par l'intermédiaire de ses groupements hydroxyles vicinaux, serait davantage disposé à former des complexes avec le fer ferreux que le monomère 1.

- En milieu hydraté implicite, les deux monomères de la molécule de Procyanidine B2 ont plus ou moins les mêmes probabilités de formation de complexes (tableau 21, figure 41, tableau 32) avec le fer ferreux.

- En milieu hydraté explicite, les caractéristiques conformationnelles (figure 34, tableau 44) indiquent que le complexe de monomère 1-Fe²⁺ serait plus disposé à se former que celui du monomère 2-Fe²⁺.

Quant aux complexes de type Procyanidine B2-Fe(2+)-Procyanidine B2, les enseignements découlant des caractéristiques énergétiques et conformationnelles peuvent être résumés ci-après :

- En phase gaz (tableau 36, figure 47, tableau 37) et en milieu biologique implicite (tableau 39, figure 50, tableau 40), le complexe de monomère 2-Fe(2+)-monomère 2 aurait tendance à se former plus facilement que ceux correspondant au monomère 1-Fe(2+)-monomère 1 et au complexe monomère 1-Fe(2+)- monomère 2.

- En milieu hydraté implicite (tableau 42, figure 53, tableau 43), les complexes de monomère 1-Fe(2+)-monomère 1 et de monomère 1-Fe(2+)-monomère 2 se formeraient plus facilement que le complexe de monomère 2-Fe(2+)- monomère 2.

- En milieu hydraté explicite, les caractéristiques conformationnelles (figure 56, tableau 45) montrent des comportements plus ou moins similaires au niveau des trois complexes (monomère 1-Fe(2+)- monomère 1, monomère 2-Fe(2+)-monomère 2 et monomère 1-Fe(2+)- monomère 2) quant à leur mode de formation. Cependant, on pourrait dire que le complexe de monomère 1-Fe(2+)-monomère 1 se formerait plus facilement que les deux autres.

Toutes ces observations nous amène à dire que les différents milieux utilisés pour notre étude ont des actions spécifiques sur les modèles de complexes.

L'objectif de notre travail étant la simulation des mécanismes de formation de complexes de fer non héminique, fer ferreux dans le cas présent, avec les tannins condensés via la molécule de Procyanidine B2 dans l'organisme humain, l'étude de modèles de complexes en milieu biologique approximé, par application de champ diélectrique continu, nous permet de faire les observations suivantes :

- Une molécule de Procyanidine B2 formerait plus facilement un complexe monoatomique avec le fer ferreux par l'intermédiaire des groupements hydroxyles vicinaux de son monomère 2 dans l'organisme (figure 3).

- Deux molécules de procyanidine B2 formeraient plus facilement un complexe monoatomique avec le fer ferreux via les groupements hydroxyles vicinaux des monomères 2 des deux molécules de Procyanidine B2 dans l'organisme (figure 5). La formation éventuelle de complexes polyatomiques se ferait à partir du complexe monoatomique précédent, c'est-à-dire des édifices s'établissant uniquement avec les groupements hydroxyles vicinaux des monomères 2 des molécules de Procyanidine B2 engagés dans les complexes avec des cations de fer ferreux..

Cette étude montre que le fer ferrique et le fer ferreux présentent des similitudes dans leurs mécanismes de formation de complexes avec la molécule de procyanidine B2 pour différents types de simulations. L'approximation du milieu biologique par utilisation de champ diélectrique continu, montre aussi qu'il peut avoir des différences quant à ces modes de complexation, ceci d'autant plus que le fer ferrique serait capable de former d'éventuels complexes monoatomiques ou polyatomiques avec des molécules de procyanidine B2 par l'intermédiaire de ses monomères 2 uniquement, ou alternativement, par ses monomères 1 puis ses monomères 2. Le fer ferreux, quant à lui, serait capable d'en former avec des molécules de Procyanidine B2 uniquement par l'intermédiaire de ses monomères 2.

Bien que le Procyanidine B2 soit représentatif de la classe des tannins condensés, rien ne dit que toute autre molécule de cette catégorie aura le même comportement vis-à-vis du fer non héminique. Cette incertitude nous incite à considérer ce travail comme une indication dans les mécanismes probables de formation de complexes des tannins condensés avec le fer non héminique.

Ayant une idée des procédés de complexation entre le fer inorganique et la molécules de Procyanidine B2, des tentatives de solutions sont apportées dans le chapitre suivant afin d'optimiser leur biodisponibilité.

Chapitre V : Optimisation de la Biodisponibilité du Fer et des tannins condensés.

I- Optimisation de la Biodisponibilité du Fer et des tannins condensés.

La plus simple des solutions pour améliorer séparément la biodisponibilité des tannins condensés et du fer non héminique serait la consommation d'aliments qui en sont riches. On pourrait citer comme aliments pour les tannins condensés, le cacao (chocolat), les pommes, les raisins, le thé, le vin [Jeremy P. E. S. et al., 2001]. Quant au fer non héminique, on pourrait conseiller des aliments qui en contiennent en grande quantité tels que la viande, le poisson et la volaille ainsi que l'acide ascorbique (vitamine C) qui est un facteur essentiel de son absorption [Hurrell R., 1984]. Des aliments enrichis en fer sont aussi proposés toujours pour une amélioration de la biodisponibilité [Hurrell R., 1992].

Pris simultanément, c'est à dire contenus ensembles dans les aliments consommés, les tannins condensés et le fer non héminique, malgré des quantités importantes, inhibent mutuellement leur absorption [Hurrell R., 1992]. Cette inhibition est due à la formation de complexes insolubles entre les hydroxyles phénoliques des tannins et le fer non héminique apportés par l'alimentation [Brune M. et al., 1989]. Cette coordination a lieu par l'intermédiaire des groupements hydroxyles vicinaux en position 3' et 4' des proanthocyanidines [Manach C. et al., 2004, De Freitas V. A. P. et al., 1998, Tapiero H. et al., 2002, Brune M. et al., 1989, Disler et al., 1975a, Disler et al., 1975b]. Une solution consisterait à modéliser les molécules de tannins condensés de sorte à empêcher la coordination de celles-ci avec le fer non héminique par occupation des sites de réactions. Ceci les rendrait disponibles pour l'absorption. Cette modélisation n'aura de sens qu'à la condition que les molécules obtenues soient assimilables par l'organisme. L'étude des produits du métabolisme des molécules de tannins condensés ou proanthocyanidines montre que celles-ci subissent dans l'organisme, au niveau intestinal, des O-méthylations en positions 3' et/ou 4' [Scalbert A. et al., 2002, Jeremy P. E. S., 2003, Seigo B. et al., 2002, Roberta R. H. et al., 2002]. Une méthylation sélective des sites de réactions des molécules de tannins condensés avec le fer inorganique pourrait donc constituer une alternative de manière générale. Concernant spécifiquement la molécule de Procyanidine B2, objet de notre étude, Seigo B. et son équipe ont montré que ces molécules contenues en amont dans l'alimentation pouvaient se retrouver en aval dans le milieu intérieur sous forme de molécules de procyanidine B2 libres, de molécules de procyanidine B2-O-méthylées, de molécules de procyanidine B2-O-diméthylées et de monomères, épicatechines, méthylés et non méthylés [Seigo B. et al., 2002]. L'étude réalisée dans le chapitre précédent a montré que le procyanidine B2 pouvait former,

avec le fer non hémique, des complexes aussi bien avec les hydroxyles vicinaux du monomère 1 que ceux du monomère 2. L'intérêt serait donc, pour empêcher la formation de complexes, de faire une diméthylation sélective de la molécule de procyanidine B2 en positions 3' et 4' au niveau des monomères. Seigo B. et son équipe n'ayant pas donné la structure exacte de la molécule de procyanidine O-diméthylée, nous nous proposons dans ce chapitre de modéliser celle-ci par dynamique moléculaire [Seigo B. et al., 2002].

II- Modélisation du Procyanidine B2

L'objectif ici est de suggérer, par modélisation moléculaire, une structure de molécule de procyanidine B2-O-diméthylée susceptible d'être synthétisée et qui n'entrerait pas en complexation avec le fer non hémique tout étant assimilable par l'organisme.

La O-diméthylation en positions 3' et 4' des monomères de la molécule de procyanidine B2 nous donne six possibilités représentées par les structures présentées ci-dessous :

- La molécule de Procyanidine B2-O-diméthylée en positions 3' et 4' du monomère 2.

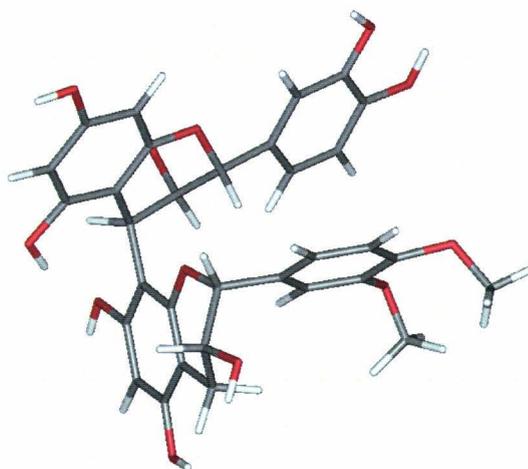


Figure 1 : Procyanidine B2-diméthyl 1

- La molécule de Procyanidine B2-O-diméthylée en positions 3' et 4' du monomère 1.

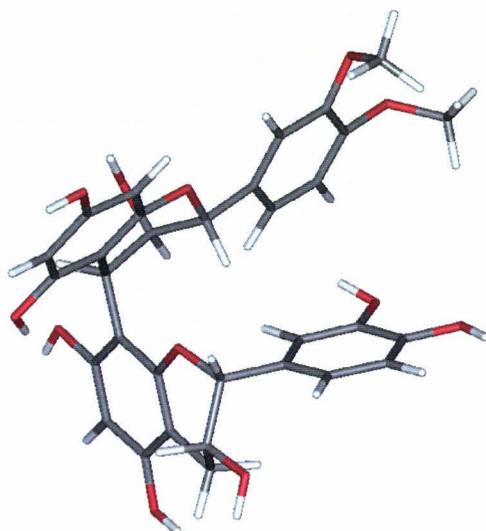


Figure 2: Procyanidine B2-diméthyl 2

- La molécule de Procyanidine B2-O-diméthylée en positions 3' du monomère 1 et 4' du monomère 2.

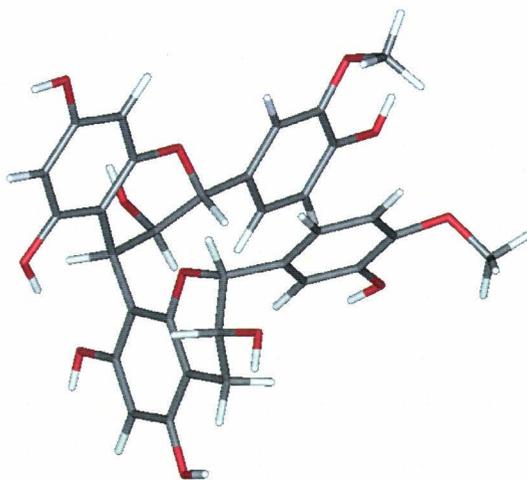


Figure 3: Procyanidine B2-diméthyl 3

- La molécule de Procyanidine B2-O-diméthylée en positions 4' du monomère 1 et 4' du monomère 2.

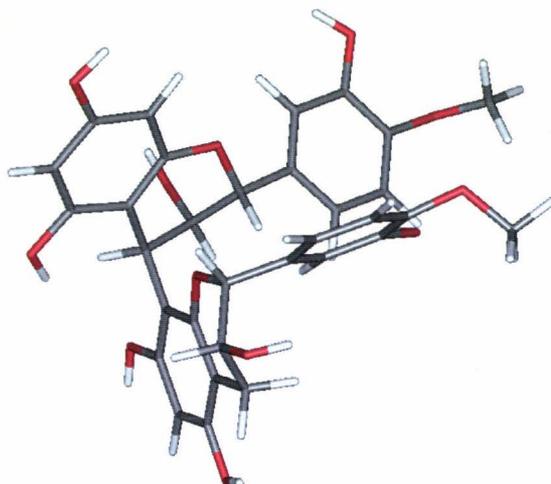


Figure 4: Procyanidine B2-diméthyl 4

- La molécule de Procyanidine B2-O-diméthylée en positions 3' du monomère 1 et 3' du monomère 2.

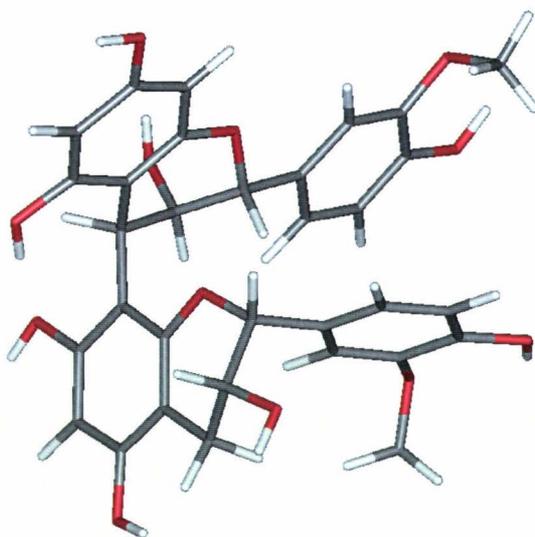


Figure 5: Procyanidine B2-diméthyl 5

- La molécule de Procyanidine B2-O-diméthylée en positions 4' du monomère 1 et 3' du monomère 2.

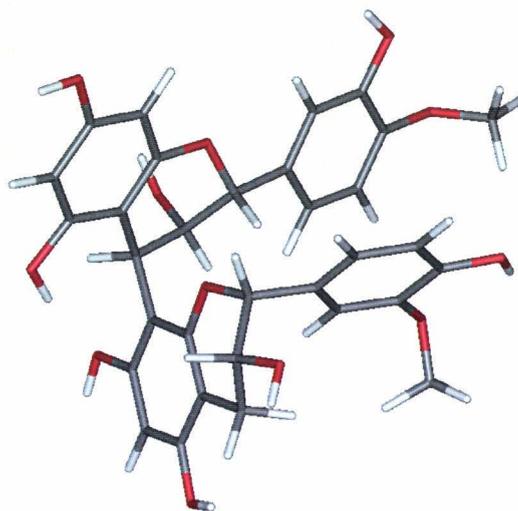


Figure 6: Procyanidine B2-diméthyl 6

Comme dans le chapitre précédent, les caractéristiques énergétiques et conformationnelles obtenues par dynamique moléculaire, vont nous permettre de juger de la faisabilité de nos modèles. Les caractéristiques énergétiques permettront de comparer la stabilité relative de ceux-ci. Les caractéristiques conformationnelles détermineront l'éloignement ou non des différentes structures par rapport à la conformation expérimentale de la molécule de procyanidine B2 [Khan M. L. et al., 1997]. Celle-ci a pour principale caractéristique la variation de l'angle dièdre interflavanique φ entre les deux monomères (figure 1 du chapitre IV) le situant autour de 90° et -90° en solution [Khan M. L. et al., 1997]. Les six modèles ont chacun un angle dièdre φ autour de 98.2° . C'est celui d'un minimum local de la structure expérimentale de la molécule de Procyanidine B2 [Khan M. L. et al., 1997]. Tous les modèles seront simulés dans un premier temps, en phase gaz pour suivre leur évolution respective sans aucune contrainte. Puis, ils seront étudiés en solvation implicite en milieu biologique ($\epsilon=4$) et en milieu hydraté ($\epsilon=80$) pour constater les comportements respectifs des modèles par application d'un champ diélectrique continu [Still W.C. et al., 1990]. Enfin, une solvation explicite (boîte d'eau) permettra d'observer le comportement des solutés en présence de l'eau. Le temps de la dynamique est fixé à une nanoseconde en phase gaz et en milieu solvation implicite, et de 0.5 nanoseconde en milieu hydraté explicite. Les caractéristiques énergétiques et conformationnelles de la simulation des modèles dans les différents milieux sont données ci-après.

1- Caractéristiques énergétiques

Les caractéristiques énergétiques des modèles de procyanidine B2-O-diméthylée, matérialisées par les énergies potentielles, sont données dans le tableau 1. Les systèmes n'ayant pas le même nombre d'atomes en milieu hydraté explicite, les énergies résultantes des simulations dans ce milieu ne sont pas prises en compte.

Tableau 1: Energie potentielle (E_p) en Kcal.mol^{-1} des modèles de procyanidine B2-O-diméthylée dans les milieux de simulation.

Modèles	$E_p \pm \text{RMSD}$ en Milieux de simulation		
	Phase gaz	Milieu biologique implicite	Milieu hydraté implicite
Procyanidine B2- diméthyl 1	-24.54 ± 5.11	69.78 ± 4.90	95.98 ± 5.02
Procyanidine B2- diméthyl 2	-36.42 ± 6.07	67.94 ± 4.82	95.37 ± 5.06
Procyanidine B2- diméthyl 3	-7.49 ± 4.99	72.24 ± 5.02	97.13 ± 4.94
Procyanidine B2-diméthyl 4	-18.89 ± 5.14	71.08 ± 4.95	96.20 ± 5.02
Procyanidine B2-diméthyl 5	-15.63 ± 5.12	62.90 ± 3.86	93.59 ± 5.17
Procyanidine B2- diméthyl 6	-23.65 ± 4.89	71.23 ± 5.06	95.23 ± 5.10

- En phase gaz, le modèle Procyanidine.B2-diméthyl 2 avec une E_p de $-36.42 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ est relativement plus stable que les autres. Le modèle Procyanidine.B2-diméthyl 3 qui a une énergie potentielle de $-7.49 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, serait la moins stable.

- En milieu biologique implicite, les modèles de procyanidine B2-O-diméthylée sont tous dans des états de stabilité plus ou moins proches d'autant plus que les énergies potentielles sont comprises entre 62 et 72 Kcal.mol^{-1} . Néanmoins, on peut dire que le modèle Procyanidine.B2-diméthyl 5, avec une E_p de $62.90 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, est relativement dans un état de meilleur stabilité.

- En milieu hydraté implicite, les énergies potentielles respectives des modèles indiquent des états énergétiques semblables aux environs de 95 kcal.mol⁻¹, signifiant un même niveau de stabilité relative.

Les RMSD, se situant autour de 5, indiquent de faibles variations autour des moyennes des énergies potentielles des modèles pendant les dynamiques.

2- Caractéristiques conformationnelles

Les variations conformationnelles des modèles de procyanidine B2-O-diméthylée, par fluctuation de l'angle dièdre ϕ de la molécule de Procyanidine B2 au niveau de chaque modèle, sont consignés dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 2: Variation moyenne du dièdre ϕ des modèles de procyanidine B2-O-diméthylée dans les milieux de simulations.

Modèles	Dièdre ϕ moyen en degré (°) \pm RMSD En milieux de simulation			
	Phase gaz	Milieu biologique implicite	Milieu hydraté implicite	Milieu hydraté explicite
Procyanidine B2-diméthyl 1	92.33 \pm 13.88	90.91 \pm 11.88	91.26 \pm 11.97	77.43 \pm 10.10
Procyanidine B2-diméthyl 2	91.58 \pm 16.77	91.03 \pm 11.87	93.51 \pm 12.30	121.98 \pm 4.29
Procyanidine B2-diméthyl 3	88.62 \pm 14.36	94.01 \pm 13.31	-108.86 \pm 14.73	84.21 \pm 4.90
Procyanidine B2-diméthyl 4	87.05 \pm 13.54	90.77 \pm 12.33	92.10 \pm 11.97	87.80 \pm 4.21
Procyanidine B2-diméthyl 5	-83.87 \pm 16.61	91.81 \pm 9.28	-83.98 \pm 17.34	107.30 \pm 5.43
Procyanidine B2-diméthyl 6	89.96 \pm 14.62	-84.53 \pm 15.77	88.90 \pm 14.08	82.68 \pm 5.15

- En phase gaz, les moyennes s'établissent autour de 90° pour tous les modèles à l'exception du Procyanidine.B2-diméthyl 5 (-84°).

- En milieu biologique implicite, les modèles ont des angles ϕ qui varient autour de 90° sauf celui du Procyanidine.B2-diméthyl 6 qui a une moyenne de -85° .

- En milieu hydraté implicite, la variation diédrale est de 90° en moyenne pour les modèles Procyanidine B2-diméthyl 1, Procyanidine B2-diméthyl 2, Procyanidine B2-diméthyl 4 et Procyanidine B2-diméthyl 6. Les modèles Procyanidine B2-diméthyl 3 et Procyanidine B2-diméthyl 5 ont les leurs respectivement autour de -109° et -84° .

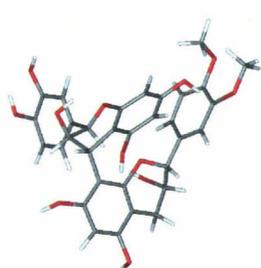
- En milieu hydraté explicite, les modèles ont des comportements plus ou moins différents au contact des molécules d'eau. Les modèles Procyanidine B2-diméthyl 1, Procyanidine B2-diméthyl 2 et Procyanidine B2-diméthyl 5 ont des écarts respectifs d'environ 13° , 32° et 17° , quant à leurs angles dièdres, par rapport à l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. Les modèles Procyanidine B2-diméthyl 3, Procyanidine B2-diméthyl 4 et Procyanidine B2-diméthyl 6, ont des écarts moins importants (entre 2° et 7°).

Les RSMD montrent qu'il y a des fluctuations plus ou moins importantes autour des moyennes de variations diédrales des modèles dans les différents milieux de simulations.

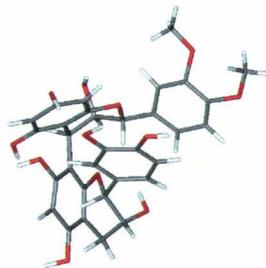
Le tableau 3 et les figures 7, 8, 9 et 10 montrent que les angles dièdres des conformations de plus basses énergies sont du même ordre que les valeurs moyennes correspondant aux modèles.

Tableau 3: Dièdre ϕ en degré ($^{\circ}$) en minima globaux des modèles de procyanidine B2-O-diméthylée dans les milieux de simulations.

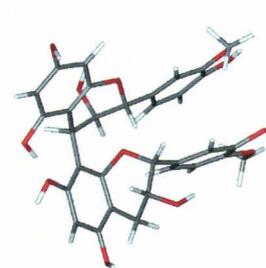
Modèles	Dièdre ϕ en degré ($^{\circ}$) en minima globaux En milieux de simulation			
	Phase gaz	Milieu biologique implicite	Milieu hydraté implicite	Milieu hydraté explicite
Procyanidine B2- diméthyl 1	88.1 à $E_p = -42.15$ kcal.mol $^{-1}$	114.1 à $E_p = 52.34$ kcal.mol $^{-1}$	89.55 à $E_p = 77.15$ kcal.mol $^{-1}$	67.54 à $E_p = -6946.97$ kcal.mol $^{-1}$
Procyanidine B2- diméthyl 2	94.80 à $E_p = -57.63$ kcal.mol $^{-1}$	104.06 à $E_p = 51.09$ kcal.mol $^{-1}$	92.84 à $E_p = 78.40$ kcal.mol $^{-1}$	115.66 à $E_p = -6528.88$ kcal.mol $^{-1}$
Procyanidine B2- diméthyl 3	87.29 à $E_p = -28.44$ kcal.mol $^{-1}$	93.03 à $E_p = 54.48$ kcal.mol $^{-1}$	-109.69 à $E_p = 78.89$ kcal.mol $^{-1}$	84.89 à $E_p = -6943.90$ kcal.mol $^{-1}$
Procyanidine B2-diméthyl 4	79.52 à $E_p = -35.53$ kcal.mol $^{-1}$	77.5 à $E_p = 54.8$ kcal.mol $^{-1}$	94.23 à $E_p = 79.69$ kcal.mol $^{-1}$	92.92 à $E_p = -6461.0$ kcal.mol $^{-1}$
Procyanidine B2-diméthyl 5	-109.10 à $E_p = -35.63$ kcal.mol $^{-1}$	94.71 à $E_p = 47.58$ kcal.mol $^{-1}$	-80.70 à $E_p = 75.98$ kcal.mol $^{-1}$	104.87 à $E_p = -6630.36$ kcal.mol $^{-1}$
Procyanidine B2- diméthyl 6	97.39 à $E_p = -43.13$ kcal.mol $^{-1}$	-78.3 à $E_p = 52.17$ kcal.mol $^{-1}$	90.65 à $E_p = 77.71$ kcal.mol $^{-1}$	82.65 à $E_p = -6377.92$ kcal.mol $^{-1}$



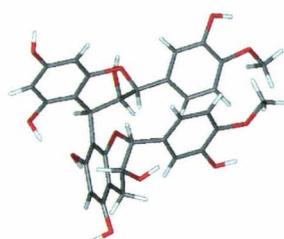
PB2-diméthyl 1



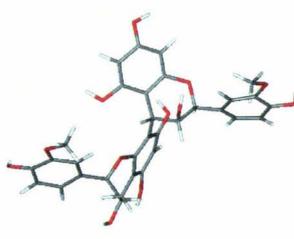
PB2-diméthyl 2



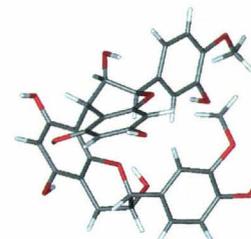
PB2-diméthyl 3



PB2-diméthyl 4



PB2-diméthyl 5



PB2-diméthyl 6

Figure 7 : Conformations en minima globaux en phase gaz

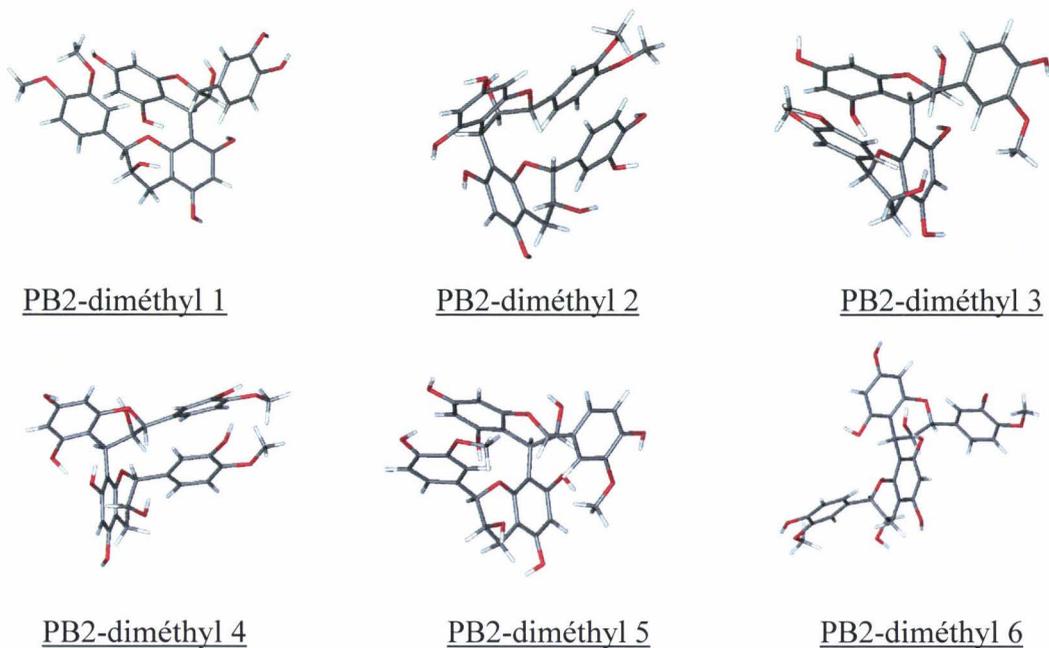


Figure 8 : Conformations en minima globaux en milieu biologique implicite.

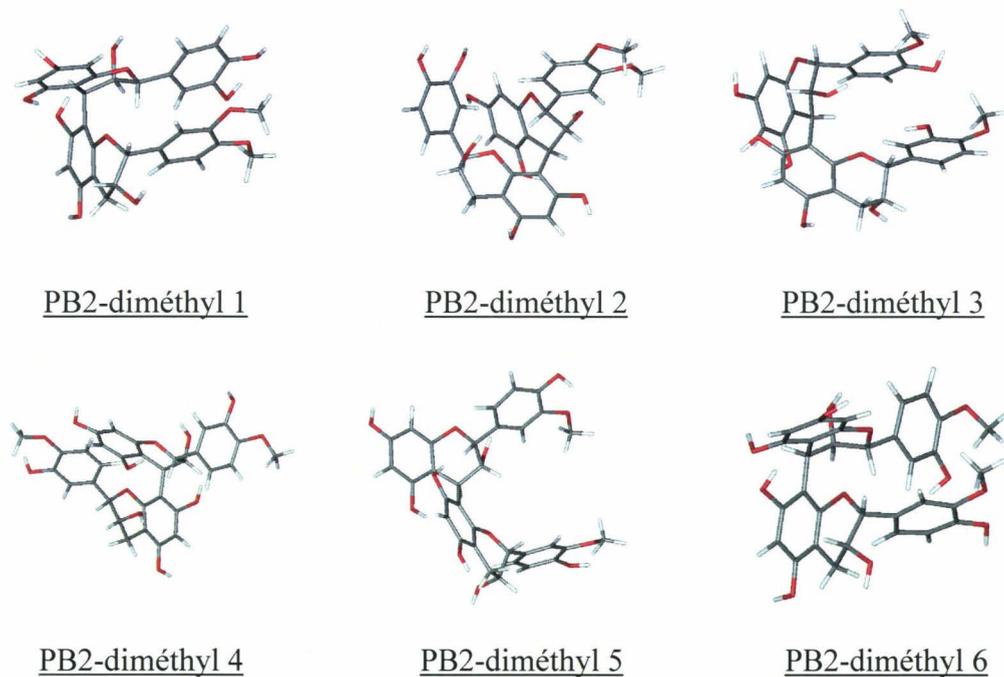


Figure 9 : Conformations en minima globaux en milieu hydraté implicite.

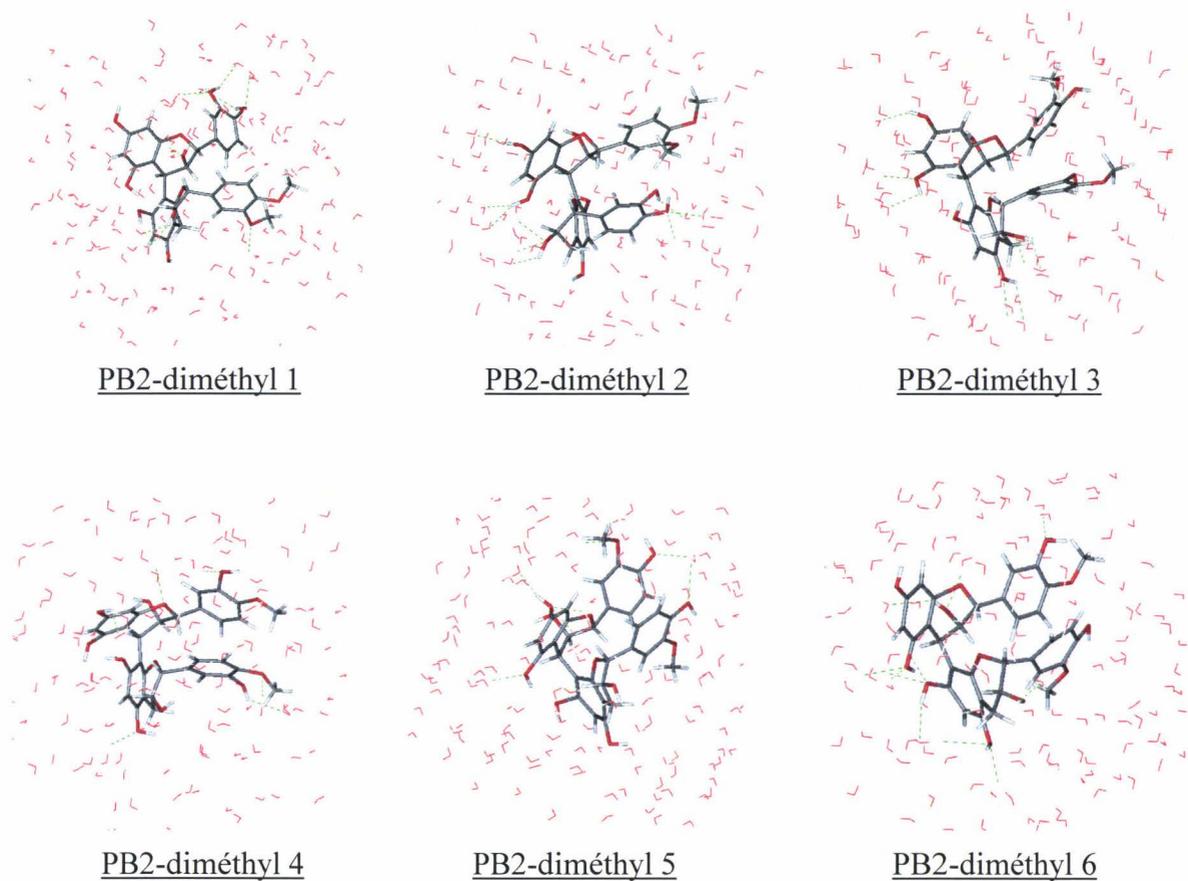


Figure 10 : Conformations en minima globaux en milieu hydraté explicite.

Les tableaux 2 et 3 permettent de dire qu'il y a globalement accord entre les modèles étudiés et l'observation [Khan M. L. et al., 1997]. Il y a aussi compromis avec la variation diédrale de la molécule de Procyanidine B2 isolée dans ces différents milieux (figure 7, tableau 1 du chapitre IV).

Se référant aux tableaux 1, 2 et 3, on pourrait dire que le modèle Procyanidine.B2-diméthyl 2 aurait de meilleures dispositions, dans un milieu sans contraintes (phase gaz), pour être notre modèle de procyanidine B2-O-diméthylée recherché. En milieu biologique implicite, ce modèle pourrait être le Procyanidine.B2-diméthyl 5. En milieu hydraté implicite, les modèles Procyanidine B2-diméthyl 1, Procyanidine B2-diméthyl 2, Procyanidine B2-diméthyl 4 et Procyanidine B2-diméthyl 6 auraient des dispositions identiques. En milieu hydraté explicite enfin, le Procyanidine B2-diméthyl 3, Procyanidine B2-diméthyl 4 et Procyanidine B2-diméthyl 6 auraient les meilleures dispositions.

Conclusion

Cette étude nous montre que les modèles de procyanidine B2-O-diméthylée ont des comportements qui sont fonction des milieux de simulation. Notre objectif étant la suggestion de modèle (s) susceptible (s) d'être synthétisé qui serait (ent) capable (s) d'empêcher la complexation avec le fer non héminique et d'être assimilé (s) par l'organisme, nous serions tentés de considérer les résultats en milieu biologique implicite (application de champ diélectrique continu). A savoir que le modèle Procyanidine B2-diméthyl 5 aurait les meilleures dispositions pour être notre modèle de procyanidine B2-O-diméthylée souhaité. Ce qui suppose que le Procyanidine B2 O-diméthylée en positions 3' du monomère 1 et 3' du monomère 2 (figure 5) pourrait être la structure du produit du métabolisme de diméthylation de la molécule de procyanidine B2 dans l'organisme. Une telle structure serait capable d'empêcher la formation de complexe avec le fer non héminique d'autant plus que, l'occupation d'un hydroxyle vicinale sur deux au niveau des monomères par des groupements méthyles, réduirait considérablement l'affinité du fer inorganique.

Conclusion générale et perspectives

La modélisation moléculaire, par méthode empirique (dynamique moléculaire), nous a permis d'avoir un aperçu des modes de complexation entre les molécules de tannins condensés et le fer non héminique. L'étude spécifique des interactions Procyanidine B2- $\text{Fe}^{3+/2+}$, par utilisation du champ de forces SPASIBA, nous a permis de comprendre que le fer inorganique serait capable de former des complexes avec les hydroxyles vicinaux du monomère 1 et du monomère 2 de la molécule de Procyanidine B2. Entre autres solutions, en vue d'optimiser la biodisponibilité du fer non héminique présent dans les aliments en même temps que des molécules de tannins condensées en général et de Procyanidine B2 en particulier, nous avons suggéré la synthèse de composés issus du métabolisme de diméthylation de celle-ci. Ces composés pourraient réduire l'affinité du fer inorganique par occupation des sites de complexation. Cette proposition ayant pour limite l'ignorance du comportement éventuel de ces composés (à synthétiser) des aliments jusqu'au milieu intérieur (organisme), il serait utile d'adjoindre ultérieurement à ce travail un volet expérimental. Ceci pourrait nous permettre de confirmer les résultats obtenus par la théorie et d'ouvrir des horizons nouveaux quant à la compréhension des mécanismes de formation de complexes et des solutions complémentaires pour l'optimisation de la biodisponibilité des tannins condensés et du fer non héminique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ACC/SCN., 1992., *Second Report on the World Nutrition Situation*. Geneva: ACC/SCN.
- Allinger N. L, Yuh Y. H. and Lii J. H., 111, (1989), *J. Am. Chem. Soc.*, 8551.
- Allinger N. L. and Burket U., (1987), *ACS monograph. 177, Washington D.C.*
- Allinger N. L., 105, (1983), *J. Am. Chem. Soc.*, 1723.
- Allinger N. L., 13, (1976), *Adv. Phys. Ogr. Chem.*, 1-82.
- Anner J., Frankel E., Granit R., German B. and Kinsella J. E., 42, (1994), *Food Chem. J. Agr.*, 64-69.
- Baynes, R. D. and Bothwell. T. H., 10, (1990). *Ann. Rev. Nutr.*, 133-148.
- Berkowitz M. and Mac Cammon J. A., 90, (1984), *Chem. Phys. Lett.*, 3.
- Best S. P., Armstrong R. S., Beattie J. K., (1992), *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 299.
- Best S. P., Forsyth J. B., (1990), *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 395-400.
- Bhaskaram P., 85, (2001), *Br J Nutr.* , S75-80.
- Bors W., Michel C. and Stettmaier K, 374, n°2, (2000), *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 347-355.
- Borzel H., Comba P., Hagen K. S., Yaroslaw D., Lampeka, Lienke A., Linti G., Merz M., Pritzkow H. and Tsymbal L. V., 337, (2002), *Inorganica Chimica Acta*, 407-419.
- Boyd D. B., 1990, *Reviews Computational Chemistry*, K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd, Eds., VCH Publishers, New York, 321-354.
- Boyd G., 49, (1968), *J. Chem. Phys.*, 2574.
- Brooks B., Bruccoleri R., Olafson B., States D., Swaminathan S. and Karplus M., 4, (1983), *J. Comp. Chem.*, 187.
- Brune M., Rossander L. and Hallberg L., 43, (1989), *European Journal of Clinical Nutrition*, 547-557.
- Bruneton J., 1999, *Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. 3^{ime} édition.* 379-381.
- Brunger A., Brooks C. L. III and Karplus M., 105, (1984), *Chem. Phys. Lett.*, 5.
- Buckingham A. D. and Utting B. D., 21, (1970), *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 287.
- Cabral B. J. C., Gil R., Fonseca B. and Simoes J. A. M., 258, (1996), *Chemical Physics Letters* 436-444.
- Chhiba M., Vergoten G., 384, (1996), *Journal of Molecular Structure*, 55-71.

- Ching L. M., Joseph W. R., Crosier K. E. and Baguley B. C., 54, (1994). *Cancer Res.*, 870-872.
- Chis V., 300, (2004), *Chemical Physics*, 1-11.
- Clark M., Cramer R. D. and Opdenbosch N. V., 10, (1989), *J. Computed. Chem.*, 982.
- Clementi E., Corougiu G., Lie G. C., Niesar U and Procacci P., (1989), in *M. T. C. C., Ed. E. Clementi, ESCOM Science Publishers B. V.*, 363-423.
- Conrad M. E. and Umbreit J. N., 64, (2000), *American Journal of Hematology*, 287-298.
- Conrad M. E., Benjamin B. I., Williams H. L. and Foy A. L., 53, (1967), *Gastroenterology*, 5-10.
- Conrad M. E., Cortell S., Williams H. L. and Foy A. L., 68, (1966), *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 659-668.
- Cook J. D., Reddy M. B. and Hurrell R. F., 61, (1995), *Am. J. Clin. Nut.*, 800-804.
- Cotton F. A., Daniels L. M., Murillo C. A. and Quesada J. F., 32, (1993), *Inorg. Chem.*, 4861.
- Daggett V., Kollman P. A. and Kuntz I. D., 31, (1991), *Biopolymers*, 285.
- Daudel J. P. and Malrieu J. P., 21, (1982), *Lec. Phys. Theor. Chem.*, 35.
- Daudel R. and Sandorfy C., (1971), *Semi empirical Wave-Mechanical Calculations on Polyatomic Molecules*, Yale University Press.
- Davidson E. R., 1990, *Reviews Computational Chemistry*, K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd, Eds., VCH Publishers, New York, 373-382.
- Davies, K. J. A., Maguire J. J., Brooks, Dallman G. A. P. R. and Packer L. 44, (1982). *J. Clin. Invest.* , 1631-1638.
- De Freitas V. A. P., Glories Y., Bourgeois G. and C. Vitry C., (1998), *Phytochemistry*, 79, n°5, 1435-1441.
- De Oliveira M. M., Sampaio M. R. P., Simon F., Gilbert B. and Mors W. B., 44, (1972). *Ann. Acad. Brazils. Ciênc.*, 41-44.
- Delley B., (1990), *J. Chem. Phys.*, 92.
- Derman, D., Sayers M., Lynch S. R., Charlton R. W., and Bothwell T. H., (1977). *Br. J.* 261-269.
- Derreumaux P. and Vergoten G., 295, (1993), *J. Mol. Struct.*, 233.
- Derreumaux P., (1988) *Thèse d'Etat Université Lille II*.
- Dewar M. J. S., Zoe Bisch E. G., Healyand E. F. and Stewart J. J. P., 107, (1985), *J. Am., Chem. Soc.*, 3902.

- Diaz-Acosta, Baker I., Cordes J. and Pulay W., (2001), *P. J. Phys. Chem. A* 105, 238.
- Diker K. S., 12, (1994), *Lett. App. Microbiol.*, 34-50.
- Diker K. S., 19, (1994), *Lett. App. Microbiol.*, 299-300.
- Dimitrova Y., 60, (2004), *Spectrochimica Acta Part A*, 3049-3057.
- Discover Molecular Modelling System, *BIOSYM Technologies, Inc.*, 10065 Barnes Canyon Road, Suite A, San Diego, C. A. 92121.
- Disler P.B., Lynch S. R, Charlton R. W., Bothwell T. H., Walker R. B. and Mayet F., 43, (1975c). *British Journal of Nutrition*, 141-152.
- Disler, P. B., Lynch S. R., Charlton R. W., Torrance J. D. and Bothwell T. H., 16, (1975a). *Gut*, 193-200.
- Disler, P. B., Lynch S. R., Torrance J. D. Bothwell T. H., and Charlton R. W. 40, (1975b). *S. Afr. J. Med. Sci.*, 109-116.
- Dunitz J. D., 107, (1985), *J. Am. Chem. Soc.*, 1653.
- E. D., *Drug Metabolism Reviews*, 22, (1990), 531-579.
- Fernandez J. and Lilley T.H., 88, (1992), *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 2503-2509.
- Flock V., Z., 61, (1930), *Physik*, 126.
- Forth, W., and Rummel W., 53, (1973). *Physiol. Rev.* 724-993.
- Frankel E. N., Kanner J., Germain J. B., Parks E. and kinsella J.E., 341, (1993), *Lancet*, 454-457.
- Funabiki T., Yamazaki T., 150, (1999), *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 37-47.
- Gillooly, M., Bothwell T. H., Charlton R. W., Torrance J. D., Bezwoda W. R., MacPhail A. P., Derman D. P., Novelli L., Morral P. and Mayet F. 51, (1984). *Br. J. Nutr.* 37-46.
- Gordon M. H., 13, (1996), *Nat. Prod. Rep.*, 265-273.
- Grecias J-P., Migeon, 5, (2000), *Chimie 2 BCPST*, 266-322.
- Haas J. D., Brownlie T., 131, (2001), *J Nutr.* , 691S-696S.
- Hämäläinen R., and Urpeinen U., 43, (1989), *Acta Chem. Scand.*, 15-18.
- Hartree D. R., 24, (1928), *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 111.
- http://ecsoc2.hcc.ru/DP_TOP2/dp066/dp066.htm.
- <http://gfev.univ-tln.fr/Aromatiques/benzeniques.htm>.
- http://scgc.epfl.ch/load/cours_chim/cm2_jcb_04.pdf
- http://scgc.epfl.ch/load/cours_chim/jcbunzli_cc_chap_2.pdf
- http://sickle.bwh.harvard.edu/iron_absorption.html.

- <http://www.pha.ulaval.ca/cours/PHA20020/digabs.ppt#3>.
- http://www.symbiotec.fr/documentation/L_intestin_et_sante.pdf.
- Hu C. Q., Chen K., Q. Shi, Kilkuskie R. E., Cheng Y. C. and Lee K. H., 57, (1994). *J. Nat. Prod-Lloydia*, , 42-51.
- Hurrell R., 1984. *In Iron Nutrition in Infancy and Childhood. Ed. By A. Stekel. NewYork: Raven Press 147-178.*
- Hurrell R. 1992. *In Nutritional Anemias. Nestle Nutrition Workshop Series No. 30. Ed. By Fomon S. R. and Zlotkin S. New York: Verve/Raven Press Ltd. 193-208.*
- Institute of Medicine. Washington, DC: (2001), *National Academy Press.*
- Jaguar 4.0, 2000, *Schrodinger, Inc., Portland, Oregon.*
- Jarzecki A. A., Anbar A. D. and Spiro T. G., 108, (2004), *J. Phys. A.*, 2726-2732.
- Jenkins T. E. and Lewis J., 37 A, (1981), *J. Spectrochimica: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 47-50.
- Jeremy P. E. S., (2003), *American Society for Nutritional Sciences, 3255S-3261S.*
- Jeremy P. E. S., Hagen S., Baskar S., Kaila S. S. S., Edward S. D. and Catherine Rice-Evans, 285, (2001), *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 588-593.
- Joseph M., Suni V., Nayar C. R., M. R. P. Kurup M. R. P. and Hoong-Kun Fun, 705, (2004), *Journal of Molecular Structure*, 63–70.
- Kagawa T., Kawai R., Kashino S., Haisa M., B32, (1976), *Acta Cryst.* 3171.
- Kanno, H. 92, (1988), *J. Phys. Chem.*, 4232.
- Kashiwada Y., Nonaka G., Nishioka I., Chang J. J. and Lee K. H, 55, (1992). *J. Nat. Prod-Lloydia*, 1033-1043.
- Kashiwada Y., Nonaka G., Nishioka I., Chang J. J., Lee K. J. H., Bori, Fukushima Y., Bastow K. F. and Lee K. H., 82, (1993), *J. Pharm. Sci.*, 487-492.
- Khan M. L., Haslam E. and Williamson M. P., 35, (1997), *Magnetic Resonance in Chemistry*, 854-858.
- Kollman P. A., S. J., D. J. Nguyen D. J. and Case D. A., 7, (1986), *J. Comput. Chem.*, 230-252.
- Kontek A., Campeanu R., Petruscu L. and Rizea S. , (1994), *Polyphenols 94, Palma de Mallorca (Spain), May 23-27.*
- Kozuch S., Shaik S., A. Jutand A. and Amatore C., 10, (2004), *Chem. Eur. J.*, 3072-3080.
- Lanczos C., (1970), *The vibrational principles of Mechanics, Toronto Press.*

- Layrisse M., Martinez-Torres C. and Gonzalez M. 27, (1974) *American Journal of Clinical Nutrition*, 152-162.
- Lennard-Jones J. E., A198, (1949), *Proc. Roy. Lond.* 14.
- Levitt M., 11, (1982), *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, 251.
- Li Y. S., Van Dealen M. A., (1993), *J. of Computer-Aided Mat. Design*, 1, 199.
- Magini, M., 40, (1978), *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 43
- Mahmood N., Pizza C., Aquino R., Detommasi N., Piacente S., Colman S. , Burke A. and Hay A. J., 22, (1993). *Antivir. Res.*, 189-199.
- Manach C., Scalbert A., Morand C., Remesy C. and Jimenez L., (2004), *Am. J. Clin. Nutr.*, 79, 727-747.
- March N. H. and Mucci J. F., 1993, *Chemical Physics of Free Molecules (NY: Plenum Press), Chap. IV.*
- Marcus W. J. and Sciels G. C., 14, (1994), *J. Comput. Chem.*, 89-104.
- Merkel M., Felizitas Muller K., Krebs B., 337,(2002), *Inorganica Chimica Acta*, 308-316..
- Morck, T. A., Lynch S. R., and Cook. J. D., 37, (1983). *Am. J. Clin. Nutr.* 416-420.
- Nilsson L. and Karplus M., 7, (1986), *J. Comput. Chem.*, 586.
- Otake S., 25, n°6, (1991), *Caries Res.* 438-440.
- Piszczek P., Grodzicki A. and Engelen B., 646, (2003), *Journal of Molecular Structure*, 45-54.
- Pople J. A., 49, (1953), *Transact. Faraday Soc.*, 3298.
- Pople J. A. and Segal G. A., 44, (1966), *J. Chem. Phys.*, 3298.
- Ragot S. and Cortona P., (2004), *J. Chem. Phys.*, 121.
- Reichl L. E., (1983), *A Modern Course in Statistical Physics, Univ. Texas.*
- Renaud S., and Delorgeril M., *Lancet*, 339, (1992), 1523-1526.
- Rios L. Y., Bennett R. N., Lazarus S. A., Remezy C., Scalbert A. and Williamson G., 76, (2002), *Am. J. Clin. Nutr.*, 1106-1110.
- Rivail J. L., 1989, *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes (Paris : Edition du CNRS).*
- Roberta R. H., Sheryl A. L., Cameron M. S., Qin Y. Z., Derek D. S., John F. H., Cesar G. F., Harold H. S. and Carl L. K., 76, (2002), *Am. J. Clin. Nutr.*, 798-804.
- Rossander, L., Hallberg L., and Bjorn-Rasmussen E., 32, (1979). *Am. J. Clin. Nutr.* , 2484-2489.

- Sánchez-Cortés S. and Garcia-Ramos J. V., 231, (2000), *Journal of Colloid and Interface Science*, 98–106.
- Sakanaka S., 54, (1990), *Agric. Biol. Chem.* 2925-2929.
- Scalbert A., Morand C., Manach C., Rémésy C., 56, (2002), *Biomed Pharmacother*, 276-282.
- Schauble E. A., Rossman G. R. and Taylor H. P., vol. 65, N°15, (2001), *JR., Geochimica et Cosmochimica Acta*, 2487-2497.
- Scott R. A., Wang S., Eidness M. K., Kriauciunas A., Frolik C. A., and Chen V. J., 31, (1992), *Biochemistry*, 4596-4601.
- Seigo B., Naomi O., Midori N. and Junji T., 33, n°1, (2002), *Free Radical Biology and Medicine*, 142-148.
- Sharma S. K., vol. 61, N° 5, (1974), *The Journal of Chemical Physics*, 1748-1754.
- Shimanouchi T., 7, (1963), *Pure Appl. Chem.*, 131.
- Siegenberg, D., Baynes R. D., Bothwell T. H., Macfarlane B. J., Lamparelli R. D., Car N. G., MacPhail P., Schmidt U., Tal A., and F. Mayet F., 53, (1991). *Am. J. Clin. Nutr.*, 537-541.
- Slater J. C., 36, (1930), *Phys. Rev.*, 57.
- Spencer C.M., Cai Y., Martin R., Gaffney S. H., Goulding P. N., Magnolato D., Lilley T. H. and Haslam E., 27, (1988), *Phytochemistry*, 2397-2410.
- Steele V. E., 21, (2000), *Carcinogenesis*, 63-70.
- Stephen Best P., S. Robert Armstrong and J. K. Beattie, (1984), *Inorg. Chem.*, 1958-1961.
- Stephen Best P., Robert Armstrong S. and Beattie J. K., 19, (1980), *J Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2611-2624.
- Stewart J. J. P., R., (1990), *Computational Chemistry*, Ed. by K. B. Lipkowitz, 45-48.
- Still W. C., Tempczyk A., Hawley R. C. and Hendrickson T. F., 112, (1990), *J. Am. Chem. Soc.*, 6127.
- Szabo A. and Ostlund N. S., 1989, *Mc Millan Publishing Co., Inc., New York*.
- Szabo A. and Ostlund N. S., 1986, *Mc Millan Publishing Co., Inc., New York*.
- Tapiero H., Tew K. D., Ba G. N. and Mathe G., 56, (2002), *Biomed pharmacother*, 200-207.
- TITAN, 1991-1999, *Wavefunction Inc., Schrodinger, Inc.*
- Torrens F., *Polyhedron*, 22, (2003), 1091-1098.

- Tristram F., Durier V. and Vergoten G., 395-396, (1997), *J. Mol. Struct (Theochem)*, 81-90.
- Urey H. C. and Bradley A. Jr., 38, (1931), *Phys. Rev.*, 1969.
- Van Dokkum, W., 35, (1992). *Biol. Trachee Elem. Res.* 1-11.
- Van Gunsteren W. F. and Berendsen H. J. C., (1987), *Gromos manual, University of Groningen: Groningen, The Netherlands.*
- Van Gunsteren W. and Berendsen H. J. C., 34, (1977), *Mol. Phys.* 1311.
- Van Gunsteren W. and Karplus M., 15, (1982), *Macromolecules*, 1528.
- Verlet L., 159, (1967), *Phys. Rev.*, 98.
- Vladimir Marinov S. and Matsuura H., 610, (2002), *Journal of Molecular Structure*, 105-112.
- Weiner S. J., Kollman P. A., D. J. Nguyen D. J. and Case D. A., 7, (1986), *J. Comput. Chem.*, 982.
- Wiberg K., 87, (1965), *J. Am. Chem. Soc.*, 1070.
- William J., Strag P. and Schleyer P., 19, (1968), *Am. Rev. Phys. Chem.*, 531.
- Wong M. W., 256, (1996), *Chemical Physics Letters*, 391-399.
- www.sustaintech.org.
- Yamahara R., Ogo S., Masuda H. and Watanabe Y., 88, (2002), *J. of Inorganic Biochemistry*, 284-294.

