

~~1590.716~~
71540.075
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE GUELMA

Faculté de Mathématique de L'informatique et de Science de la Matière

Département des Sciences de la Matière



Mémoire de fin d'études Master 2

Spécialité : Chimie physique et analytique

Présenté Par :

Étudiant : Mansour Bounab Mohammed

N/S

LA DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE

DE QUELQUES SYSTÈMES BIOLOGIQUES

Sous la Direction de :
Pr.KHATMI Djameleddine

Juin 2015



*« Il n'est pas nécessaire que ces hypothèses soient vraies, ou même
raisonnables. Une chose suffit : qu'elles offrent des calculs
conformement à l'observation. »*

« Andreas Osiander »





Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier grandement Monsieur Khatmi Djameleldin, pour sa grande disponibilité et ses précieux conseils. Je n'oublie pas mes parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience. Aussi consacrer ce travail à ma chère **kimou**, et les petits enfants loulou et sirin. Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amis, qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire. Merci à tous et à toutes.



Guelma, le 22 juin 2015.

Table des matières

Table des matières	ii
Table des tableaux	iv
Table des figures	v
Abréviation	vii
Introduction générale	viii
I La chimie supra-moléculaire	1
1.1 Modélisation moléculaire	2
1.1.1 Objectifs d'utilisation de la modélisation moléculaire	2
1.1.2 Comment utiliser la modélisation moléculaire ?	3
1.1.3 Approche expérimentale	3
1.1.4 Logiciel de Modélisation Moléculaire	4
2 Méthodes de calculs	5
2.1 Méthodes basées sur la détermination de la fonction d'onde (Mécanique Quantique)	5
2.2 Mécanique Moléculaire	6
2.2.1 Les énergies en mécanique moléculaire	6
2.2.2 Minimisation de géométrie par Mécanique Moléculaire	12
2.2.3 Influence du solvant	12
2.2.4 Les calculs et la minimisation de l'énergie E	12
2.2.5 Sauvegarde des structures	13
2.3 Dynamique Moléculaire	13
2.3.1 Contexte historique	14
2.3.2 Mécanique classique	14

2.3.3	Echelle de temps en Dynamique Moléculaire	15
2.3.4	Déroulement d'une simulation	16
2.3.5	Quelques Logiciels de MM pour faire la DM	17
2.4	Conclusion	17
3	Molécules hôte et invité	18
3.1	Les cyclodextrines	18
3.1.1	Propriétés hydrosolubilisantes des cyclodextrines	19
3.1.2	Principales applications	20
3.1.3	Propriété de complexation des CDs	20
3.2	Les sulfamides antibactériens	21
3.2.1	Définition	21
3.2.2	Généralités	21
3.3	Étude des complexes d'inclusion par MM	22
3.4	Conclusion	22
4	Calculs computationnels	23
4.1	Détail de calcul	23
4.2	Structures	24
4.3	Résultats et discussion	25
4.3.1	Mise en place du système	25
4.3.2	Système en solvant	25
4.3.3	Minimisation d'énergie	25
4.3.4	Simulation par dynamique moléculaire	26
4.3.5	L'analyse de la Dynamique Moléculaire	27
34	Bibliography	34

Liste des tableaux

1.1	Comparaison entre chimie moléculaire et chimie supra-moléculaire.	1
2.1	Possibilités et limitations de la Mécanique Moléculaire.	6
3.1	Caractéristiques physico-chimique des principales CDs	19

Table des figures

1.1	Schéma des deux approches de la structure moléculaire	4
2.1	Représentation des différents termes intervenant dans l'expression d'un champ de forces	7
2.2	Déformation des liaisons	8
2.3	Déformation des angles	8
2.4	Déformation de torsion	9
2.5	<i>Modèle des paramètres de VAN DER WAALS pour une molécule diatomique de type X-X.</i> <i>Énergie d'interaction en fonction de la distance interatomique</i>	10
2.6	Schéma représentant les différents minimum d'une structure	12
3.1	Schéma représentant la structure générale des cyclodextrines	18
3.2	β -cyclodextrine	19
3.3	Schéma représentant le modèle conventionnel de la formation du complexe d'inclusion	20
3.4	Schéma représentant la Structure chimique de sulfamide	21
4.1	β -Cyclodextrine	24
4.2	Sulfamide	24
4.3	Schéma représentant un complexe d'inclusion	24
4.4	Minimisation de l'énergie par la méthode de «steepest descent»	25
4.5	Schéma représentant le système avant la production	26
4.6	Schéma représentant l'énergie potentiel en fonction de temps	27
4.7	Schéma représentant le RMSD en fonction de temps	27
4.8	Température (T en k)	28
4.9	Pression (P en bar)	28
4.10	Schéma représentant la distance entre le complexe Sulfamide-CD, la distance donnée en nm	29

4.11 Schéma présenter la distance minimale	29
4.12 Snapshots représentant le processus de formation le complexe de sulfamide-CD, obtenu à partir de la trajectoire de la DM	30
4.13 Schéma représentant la position en fonction de temps	31
4.14 Snapshots représentant les liaison d'hydrogène au cour de processus de formation le complexe de sulfamide-CD	31
4.15 Schéma représentant l'hydrophobicité du CD et Sulfamide (phase primaire, phase secondaire)	32

Abréviation

AMBER :	Assisted Model Building with Energy Refinement.
CHARMM :	Chemistry at HARvard Molecular Mechanics .
CPU :	Central Processing Unit.
DFT :	Density Functional Theory
DM :	Dynamique Moléculaire.
GROMOS :	Groningen Molecular Simulation Program Package.
MM :	Mécanique Moléculaire.
MQ :	Dynamique Quantique.
NAMD :	NANoscale Molecular Dynamics program.
OPLS :	Optimized Potentials for Liquid Simulations.
HF :	Hartree Fock.
VDW :	VAN DER WAALS.
RMSD :	Root-Mean-Square Deviation (racine carrée moyenne écart).
CD :	Cyclodextrine.
RX :	Rayons X.
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire.

Introduction générale

La dynamique moléculaire est le seul outil de modélisation moléculaire qui permet d'étudier le comportement des molécules ou des phénomènes chimiques au cours du temps. Elle peut être utilisée avec la mécanique moléculaire ou la mécanique quantique. Avec la mécanique quantique elle conduit à des résultats précis mais malheureusement elle est très coûteuse en temps de calcul. Dans cette étude nous nous sommes proposé d'investir le processus de la formation des complexes d'inclusion via la dynamique moléculaire. Jusqu'à maintenant aucune étude de dynamique moléculaire n'a été effectuée au laboratoire concernant ce phénomène, et même dans la littérature, il existe très peu d'exemples. Nous avons pris le complexe sulfamide β -cyclodextrine comme exemple d'étude car nous possédant une étude détaillée en mécanique quantique sur ce complexe. Le programme utilisé est GROMACS, un logiciel gratuit et considéré par la communauté scientifique comme le plus fiable. Également nous avons pris comme champs de force, GROMOS96, qui nous a paru très intéressant pour étudier ce processus surtout qu'il est paramétrisé pour ce type de molécules.

Partie théorique

Chapitre 1

La chimie supra-moléculaire

La chimie supra moléculaire étudie les interactions dites "non covalentes". C'est-à-dire n'impliquant pas la création de nouvelles orbitales moléculaires. Ce concept s'oppose à la chimie dite "moléculaire", qui s'occupe des liaisons covalentes au sein d'une molécule et reliant entre eux ses atomes. Même si un ensemble supra-moléculaire peut acquérir des propriétés qu'il ne possédait pas avant l'établissement de ces liaisons non covalentes, chacune des molécules constituant la nouvelle "super-molécule" n'est en rien modifiée dans son intégrité chimique. Cependant, l'architecture de l'assemblage supra-moléculaire peut faire en sorte que certaines molécules soient rendus plus réactives par perturbation de leur nuage électronique ou déformation de leurs angles de liaison. Le rapprochement, au sein de l'entité supra-moléculaire, de deux molécules naturellement portées à réagir ensemble peut aussi les pousser à réagir plus facilement que si elles avaient été libres dans un solvant, Le tableau 1.1 résume la différence entre la chimie moléculaire et supra moléculaire selon [?].

Chimie	Moléculaire	Supra-moléculaire
Interaction	Intramoléculaire (entre atomes)	Intermoléculaire (entre molécules)
Liaison chimique	Covalente	Non covalente
Produit de préparation	Molécule	Super-molécule (complexe)
Processus de préparation	Synthèse de préparation	Complexation

TABLE 1.1 – Comparaison entre chimie moléculaire et chimie supra-moléculaire.

La chimie supra-moléculaire s'est développée dans les années 1970 grâce aux travaux du Français Jean-Marie Lehn. Ceux-ci faisaient suite à la synthèse par l'Américain Charles J. Pedersen (1967) des éthers couronnes – premières structures cages fabriquées par l'homme et adaptées pour accueillir des

cations – puis de celle des sphérands – structures un peu plus élaborées – mis au point par Donald J. Cram. Les structures obtenues par Lehn sont des couronnes à trois dimensions, tétraédriques, extrêmement sophistiquées : les cryptands. Ces trois chimistes ont reçu pour leurs travaux le prix Nobel de chimie en 1987.

1.1 Modélisation moléculaire

La simulation numérique (ou expérience numérique) permet de reproduire sur un ordinateur un phénomène physique complexe dont on souhaite étudier l'évolution. Elle repose sur la programmation de modèles théoriques ou mathématiques (intégration des équations du mouvement, d'équations différentielles, etc . . .) qui sont adaptés aux moyens numériques. Ces simulations informatiques sont devenues incontournables pour la modélisation des systèmes naturels en physique, chimie et biologie, la modélisation moléculaire de ce fait est un outil théorique de choix pour rationaliser les faits expérimentaux en chimie.

De nos jours, les techniques de modélisation moléculaire ont connu un essor remarquable grâce aux progrès de l'informatique et permettent maintenant d'aborder de façon quantitative tous les domaines de la chimie (molécules isolées, protéines, matériaux, pharmacologie, . . .). Ces progrès entraînent des demandes toujours plus précises de la part des expérimentateurs, ce qui motive les chimistes théoriciens à développer des modèles et des méthodes de calcul permettant de traiter des phénomènes chimiques de plus en plus réalistes. La Modélisation moléculaire est donc l'élaboration et l'application d'un modèle mathématique qui permet de représenter les molécules à l'échelle microscopique[?].

1.1.1 Objectifs d'utilisation de la modélisation moléculaire

La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de prévoir de telles transformations. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures.

Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité".

L'utilisation de l'informatique a permis de mettre au point un outil performant : la modélisation moléculaire qui est l'élaboration et l'application d'un modèle mathématique permettant de représenter les molécules à l'échelle microscopique en utilisant un modèle.

Le modèle représente l'ensemble des paramètres et des fonctions mathématiques permettant une « représentation simplifiée » de la réalité. Le modèle (M) idéal serait : Précis (P), Général (G) et Réel (R), Un modèle ne peut donc être à la fois précis, général et réel. Il faut le considérer comme un moyen de "scruter le réel".

1.1.2 Comment utiliser la modélisation moléculaire ?

Principes

Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs, la position des atomes qui la constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie.

Calculs

Les utilisateurs de la modélisation moléculaire se divisent en deux groupes :

- ceux qui font des calculs relativement précis sur des petites molécules (environ 100 atomes)
- ceux qui cherchent par des méthodes plus approximatives à déterminer la structure des macromolécules.

Les méthodes de calculs utilisées répondent plus ou moins bien à ces deux types de préoccupation : la mécanique quantique (QM), la mécanique moléculaire (MM) et la dynamique moléculaire (DM).

1.1.3 Approche expérimentale

Il y a deux méthodes physiques figure 1.1 qui fournissent les éléments indispensables à la connaissance de la géométrie moléculaire :

- la structure aux **RX** (lorsqu'elle est accessible !) fournit les paramètres de base (positions atomiques : longueurs et angles de liaison, angles dièdres) correspondant à la configuration en milieu solide.
- les spectres de **RMN**, par les constantes de couplage, les techniques bidimensionnelles et les NOE (Nuclear Overhauser effect), permettent de reconstituer une structure tridimensionnelle

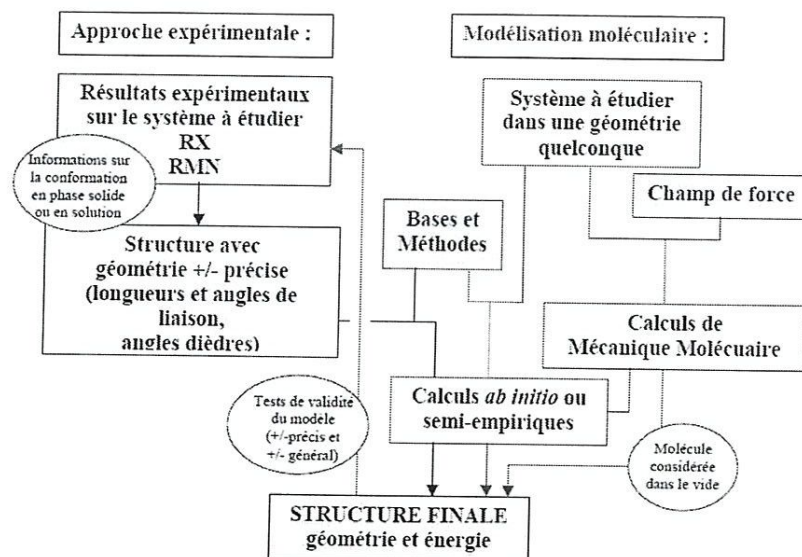


FIGURE 1.1 – Schéma des deux approches de la structure moléculaire

correspondant à la conformation en solution.

Construite à partir de ces données, la structure peut être affinée par une minimisation par calculs de Mécanique Quantique.

1.1.4 Logiciel de Modélisation Moléculaire

Un logiciel de modélisation moléculaire comprend de manière générale les modules suivants :

1. Construction, visualisation et manipulation des molécules.
2. Calculs.
3. Sauvegarde des structures et gestion des fichiers.
4. Étude des propriétés moléculaires.

Chapitre 2

Méthodes de calculs

Lorsqu'on approche de façon théorique un système moléculaire, deux types de méthodes sont employés. Le premier type de méthode, dite de mécanique moléculaire, permet l'optimisation de la structure des molécules mais ne décrit pas le nuage électronique. Le second type fait intervenir, de façon plus ou moins complexe, les électrons du système étudié et inclut les méthodes semi-empiriques, celles de type Hartree-Fock (HF), Post-HF (appelées ab-initio) ainsi que celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). L'utilisation des méthodes ab-initio (HF et post-HF) est très ancienne en chimie théorique et elle repose sur la détermination d'une fonction d'onde polyélectronique, solution de l'équation de Schrödinger. Par contre, les méthodes basées sur la DFT consistent à remplacer la fonction d'onde polyélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs.

2.1 Méthodes basées sur la détermination de la fonction d'onde (Mécanique Quantique)

Le but des méthodes de mécanique quantique (ab initio et semi-empiriques) est de résoudre l'équation de Schrödinger (eq 2.1). Cette équation consiste à décrire la structure électronique d'un système à plusieurs noyaux et électrons [?] :

$$H\Psi = E\Psi \quad (2.1)$$

Où H est l'hamiltonien du système ; E est son énergie et Ψ est sa fonction d'onde polyélectronique. Un certain nombre d'approximations est introduit et la résolution des équations obtenues permet d'obtenir une première fonction d'onde pour l'état fondamental d'un système (appelée fonction *HF*).

La fonction HF possède certains défauts qui limitent son utilisation d'une manière brute. D'un côté, elle décrit toute liaison homonucléaire comme étant à 50% covalente et 50% ionique, et ceci à toutes distances, ce qui conduit à de très mauvais résultats concernant la dissociation des liaisons. D'un autre côté, la répulsion entre électrons n'est traitée que de façon moyennée, c'est-à-dire que chaque électron ne ressent qu'un champ électrique moyenné sur tout l'espace exercé par les autres électrons. Ceci conduit à une augmentation de la probabilité d'avoir deux électrons au même endroit et augmente par conséquent le terme de répulsion inter-électronique. On dit que la fonction HF néglige, en partie, la corrélation entre le mouvement des électrons (défaut de corrélation). Les méthodes *post-HF* tentent de corriger ces problèmes en introduisant des fonctions d'onde basées sur la fonction d'onde HF mais en tenant compte de configurations électroniques autres que celles de l'état fondamental (dites « configurations excitées »). Or ces méthodes sont très coûteuses en temps de calcul et deviennent vite impraticables pour de grosses molécules ayant un intérêt chimique, ne pouvant traiter que des systèmes contenant une centaine d'atomes. Une alternative très efficace à ces méthodes consiste à utiliser des méthodes DFT qui permettent de tenir compte d'une partie des effets de corrélation électronique et avec un coût de calcul moins élevé que celui des méthodes *post-HF*.

2.2 Mécanique Moléculaire

La mécanique moléculaire est une méthode d'analyse conformationnelle basée sur l'utilisation de champs de forces empiriques et la minimisation d'énergie[?].

Elle permet	Elle ne permet pas
de décrire l'énergie en fonction de coordonnées atomiques (enthalpie)	de décrire l'énergie en fonction du temps et de la température (entropie, énergie libre)
de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformer stables	De franchir des barrières énergétiques

TABLE 2.1 – Possibilités et limitations de la Mécanique Moléculaire.

2.2.1 Les énergies en mécanique moléculaire

Dans le cadre de la mécanique moléculaire, un champ de force est un ensemble de potentiels et de paramètres permettant de décrire la structure de l'énergie potentielle d'un système de particules (typiquement, des atomes, mais non exclusivement)[?].

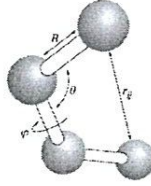


FIGURE 2.1 – Représentation des différents termes intervenant dans l'expression d'un champ de forces

Expression

La forme fonctionnelle de base d'un champ de force comprend les termes de liaisons reliés aux atomes liés par des liaisons covalentes, et les termes d'interactions (termes dit non-liés ou non-covalents) qui décrivent les interactions à longue portée (électrostatique et de Van der Waals). La décomposition spécifique en chacun de ces termes dépend du champ de force, mais la forme générale de l'énergie totale dans un champ de force additif peut être écrite :

$$E_{totale} = E_{liante} + E_{non-liante}$$

où :

$$\begin{cases} E_{liante} = E_{liaison} + E_{angle} + E_{torsion} \\ E_{non-liante} = E_{electrostatique} + E_{vanderWaals} \end{cases}$$

Interactions intramoléculaires "liées"

Les déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes".

- *Expression pour la déformation des liaisons* (figure 2.2) La liaison est assimilée à un ressort de constante k . L'énergie potentielle s'exprime en fonction de la longueur R de la liaison (eq 2.1) :

$$E_{liaison} = \sum_{liaison} k(R - R_0)^2 \quad (2.2)$$

R est la distance entre les atomes liés.

R_0 la valeur de liaison à l'équilibre.

k est la constante de force d'élongation de la liaison en ($\text{kcal mol}^{-1} \text{\AA}^{-1}$).

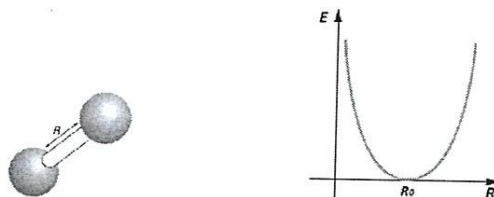


FIGURE 2.2 – Déformation des liaisons

- *Expression pour la déformation des angles* (figure 2.3)

$$E_{\text{angles}} = \sum_{\text{angles}} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (2.3)$$

θ est l'angle entre les deux liaisons considérées (en $^{\circ}$).

θ_0 est l'angle de valence standard pour ce type d'atome (en $^{\circ}$).

k_{θ} est la constante de force de déformation angulaire.

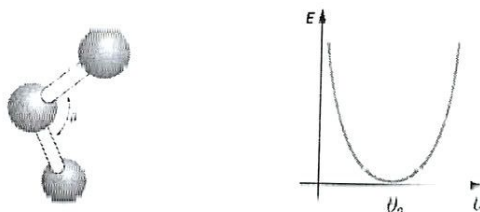


FIGURE 2.3 – Déformation des angles

- *Déformation de torsion* (figure 2.4)

Le terme énergétique de déformation des dièdres φ concerne dièdres liaisons et donc quatre atomes A, B, C et D consécutifs. L'angle des dièdres φ correspond à l'angle entre les liaisons (A,B) et (C,D), donc à la rotation autour de la liaison (B,C). Ce terme contribue à la barrière d'énergie lors de la rotation d'une liaison. Le terme de torsion est défini de la manière suivante :

$$E_{\text{torsion}} = \sum_n K_n (1 + \cos(n\varphi - \gamma)) \quad (2.4)$$

où K_n est la valeur de la barrière de rotation d'ordre n (en kcal mol^{-1}). γ la phase (en $^{\circ}$) et φ la valeur instantanée du dièdre (en $^{\circ}$).

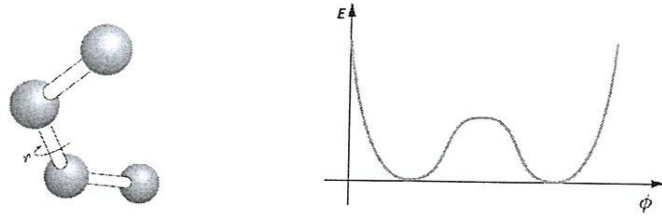


FIGURE 2.4 – Déformation de torsion

Interactions intermoléculaires "non liées"

Toutes ces interactions non liées concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Les interactions sont décrites par deux termes : un terme de LENNARD-JONES, aussi appelé terme de VAN DER WAALS et un terme électrostatique.

Interactions de VAN DER WAALS

Les interactions de VAN DER WAALS (eq 2.5) sont représentées par un potentiel en 6-12 dont l'expression est la suivante :

$$\sum_{i < j} \left[-2\epsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^6 + \epsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^{12} \right] \quad (2.5)$$

où ϵ_{ij} et R_{ij}^* sont les paramètres de LENNARD-JONES pour les interactions entre les atomes i et j , et ϵ_{ij} représente la profondeur du puits de VAN DER WAALS à la distance R_{ij}^* . Le terme en $-R_{ij}^6$ représente la dispersion attractive de LONDON entre deux atomes et celui en R_{ij}^{12} la répulsion due à l'exclusion de PAULI [?].

Pour deux atomes i et j différents, on applique les règles de mélange de LORENTZ-BERTHELOT :

$$\begin{cases} \epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_{ii} \times \epsilon_{jj}} \\ R_{ij}^* = \sqrt{R_{ii}^* \times R_{jj}^*} \end{cases}$$

Interactions électrostatiques

Les interactions coulombiennes sont représentées par un potentiel en R_{ij}^{-1} :

$$\sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{R_{ij}} \quad (2.6)$$

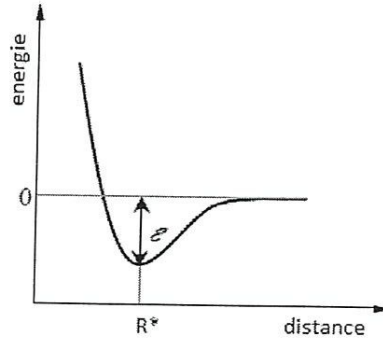


FIGURE 2.5 – Modèle des paramètres de VAN DER WAALS pour une molécule diatomique de type X-X. Énergie d'interaction en fonction de la distance interatomique

où q_i et q_j sont les charges partielles des atomes i et j .

Inclusion de la polarisation

Dans le terme additif par paire de l'équation (2.6), on néglige la contribution de la polarisation, qui est non-additive par nature. Pour l'inclure dans le calcul de l'énergie, on utilise l'approche des polarisabilités atomiques, où on attribue une polarisabilité α_i à chaque atome i [?]. L'énergie de polarisation U_{pol} dépend du champ électrique total E_i^P qui agit sur l'atome i et du moment dipolaire induit μ_i :

$$U_{pol} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_{atomes}} E_i^P \mu_i \quad (2.7)$$

où
$$E_i^P = \sum_j q_j \frac{\vec{r}_{ij}}{r_{ij}^3}$$

Le champ E_i^P est déterminé par une procédure itérative : à partir d'un champ initial $E_i^{k=0} = E_i^P$, on se sert du tenseur dipolaire T_{ij} et de ce champ pour calculer le champ électrique du pas suivant E_i^{k+1} :

$$E_i^{k+1} = E_i^k + \sum_{j \neq i} \langle T_{ij} \rangle \alpha_j E_j^k \quad (2.8)$$

La procédure itérative mène à un champ auto-cohérent que l'on arrête à un critère de tolérance défini ($\|E^{k+1} - E^k\| < 10^{-3}$). Enfin, on calcule la contribution de ce champ à la force et à l'énergie d'interaction entre les deux atomes i et j . Ce terme est inclus dans la fonction d'interaction.

Quelques champs de forces

La mécanique moléculaire est une méthode d'analyse conformationnelle, basée sur l'utilisation de champs de forces empiriques et la minimisation d'énergie.

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques, mais de manières différentes. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [?] :

- Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique, ...).
- Champs de force suggérés par *Allinger et col.* [?] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

MM2/MM3/MM4 : MM2 est le premier champ de force développé par *Allinger et col.* [?]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène, alcyne non conjugués, amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) et MM4 (1996) [?] lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

OPLS : (Optimized Potentials for Liquid Simulations), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [?].

CHARMM : Développé par Karplus [?], pour le calcul de biomolécules. Son concept est semblable à celui d'AMBER. Bien qu'au début, ce champ de force est conçu pour les acides aminés et les protéines, maintenant il traite d'autres biomolécules.

GROMOS : (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [?] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.

AMBER : (Assisted Model Building with Energy Refinement), a été écrit par Kollman. Le champ est paramétré pour les protéines et les acides nucléiques (UCSF, 1994). Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules. Dans le cadre de ces travaux, nous utiliserons ce champ de force, puisque on va traiter les protéines.

2.2.2 Minimisation de géométrie par Mécanique Moléculaire

A partir d'une géométrie arbitraire, les programmes de mécanique moléculaire peuvent faire varier les coordonnées atomiques jusqu'à obtenir un minimum d'énergie potentielle. Il s'agit d'une optimisation locale : la conformation obtenue est voisine de la conformation de départ. On n'obtiendra pas nécessairement le minimum global[?].

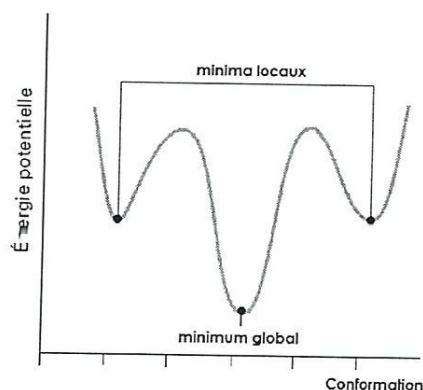


FIGURE 2.6 – Schéma représentant les différents minimum d'une structure

L'arrêt de la minimisation se fait en pratique sur un critère de convergence ou sur un nombre maximal d'itérations.

2.2.3 Influence du solvant

On peut modéliser une solution en l'assimilant à une structure périodique dont le motif élémentaire est constitué par une « boîte » contenant 1 molécule de soluté et n molécules de solvant.

La minimisation de l'énergie se fait alors sur le système global. Ces calculs permettent de comparer la stabilité relative des différentes conformations en solution et en phase gazeuse.

2.2.4 Les calculs et la minimisation de l'énergie E

Choix des outils

Dans un premier temps, en fonction de la structure étudiée et des résultats recherchés, il faut choisir les outils :

Le type des calculs :

Mécanique Moléculaire ou Mécanique quantique. Le champ de force, la méthode à partir de l'expression du champ de force (MM) ou de la base et la méthode (MQ).

L'état de plus basse énergie correspondant à un puits de potentiel est recherché par minimisation.
L'opérateur de minimisation est appelé «minimiseur».

Choix du minimiseur

Les logiciels précédemment décrits proposent trois types d'algorithmes :

utilisant la dérivée première de la fonction de l'énergie potentiel : Steepest Descent.

Conjugate Gradient :

- Fletcher-Reeves
- Polak-Ribière

utilisant la dérivée seconde : Newton-Raphson Block Diagonal.

2.2.5 Sauvegarde des structures

Les structures sont sauvegardées sous forme d'une matrice contenant les coordonnées des atomes et une table de liaisons pour :

- leur utilisation ultérieure dans le même logiciel.
- l'utilisation de ces données dans d'autres programmes.

2.3 Dynamique Moléculaire

La dynamique moléculaire permet de simuler le comportement d'un système moléculaire au cours du temps en intégrant les équations du mouvement de Newton. Les simulations de dynamique moléculaire permettent d'étudier des systèmes très variés comme par exemple des molécules biologiques, des polymères, ou encore des matériaux catalytiques en phases solides, liquides ou gazeuses. Lors d'une dynamique moléculaire, un système subit des changements conformationnels et cinétiques qui permettent d'explorer l'espace des phases accessibles par le système. La recherche conformationnelle est l'une des applications les plus importantes de la dynamique moléculaire. En utilisant des mécanismes permettant le contrôle de la température et de la pression d'un système, la dynamique moléculaire permet aussi d'accéder à des ensembles statistiques à partir desquels des propriétés énergétiques, thermodynamiques, structurales ou encore dynamiques peuvent être calculés [?].

2.3.1 Contexte historique

La méthode de dynamique moléculaire a été introduit par Alder et Wainwright (Alder et Wainwright, 1957,1959) de la fin des années 1950 pour étudier les interactions entre les sphères dures. Beaucoup des informations importantes concernant le comportement des liquides simples ont émergé de leurs études. La prochaine avancée majeure était en 1964, lorsque Rahman a réalisé la première simulation en utilisant une possibilité réaliste de l'argon liquide (Rahman, 1964). La première simulation dynamique moléculaire d'un système réaliste a été faite par Rahman et Stillinger dans leur simulation de l'eau liquide en 1974 (Stillinger et Rahman, 1974). Les premières simulations de protéines sont apparus en 1977 avec la simulation de l'inhibiteur de la trypsine pancréatique bovine (BPTI) (McCammon et al, 1977). Aujourd'hui, dans la littérature, on trouve régulièrement simulations de dynamique moléculaire des protéines solvatées, complexes protéine-ADN ainsi que des systèmes lipidiques traitant une variété de questions, y compris la thermodynamique de la liaison du ligand et le pliage de petites protéines. Le nombre de techniques de simulation a considérablement élargi ; il existe actuellement de nombreuses techniques spécialisées pour des problèmes particuliers, y compris la mécanique quantique mixtes - simulations classique, qui sont utilisées pour étudier les réactions enzymatiques dans le contexte de la protéine complète. Dynamique moléculaire des techniques de simulation sont largement utilisés dans des procédures expérimentales telles que la cristallographie aux RX et RMN détermination de la structure.

2.3.2 Mécanique classique

La dynamique moléculaire a pour but de simuler le mouvement des atomes au cours du temps, à partir de l'énergie potentielle calculée par la mécanique moléculaire. Elle permet donc de calculer l'énergie cinétique. L'algorithme permet de calculer l'accélération a_i s'appliquant sur chaque atome i de masse m_i :

$$F_i = m_i \cdot a_i = m_i \frac{d^2 x_i}{dt^2} \quad i = 1 \dots N, \quad (2.9)$$

où N est le nombre des atomes dans la simulation, m_i est la masse du l'atome i , x_i est sa position et F_i est la force exercée sur cette atome i . La méthode consiste à calculer les forces F_i et à résoudre les équations différentielles ordinaires dans l'équation (2.9).

La force dérivant d'une fonction empirique de l'énergie potentielle, on obtient :

$$F_i = \frac{\partial U}{\partial r_i} \quad (2.10)$$

On simule une augmentation de la température de la molécule. Les atomes entrent en mouvement (énergie cinétique E_C). Lorsque le système a atteint une certaine énergie totale E_T que l'on maintient

constante, on laisse l'équilibre s'établir (l'équilibration peut aussi se faire à température constante - $E_C = \text{cte}$).

$$E_T = E_p + E_c \quad (2.11)$$

Le système va alors se déformer et explorer tout l'espace conformationnel. E_C doit être ajustée de telle sorte que l'équilibre puisse s'établir au-dessus de toutes les barrières de potentiel. L'énergie cinétique devenant faible au voisinage de ces barrières, celles-ci deviennent difficilement franchissables et, statistiquement, le système finit par évoluer essentiellement au dessus des plus grands puits.

$$x_A = x_A^0 + v_A \Delta t \quad (2.12)$$

$$a_A = \frac{dv_A}{dt} = (m_A)^{-1} \frac{dE}{dx_A} \quad (2.13)$$

Où x_A = coordonnée de l'atome A, et v_A = vitesse de l'atome A

Il faut définir un pas de variation de temps (Δt_1) qui permet de recalculer les coordonnées des atomes au cours du temps. Δt_1 doit être choisi en fonction des constantes de forces et des masses atomiques qui définissent la fréquence des mouvements des atomes (0,5 femtoseconde, $0,5 \times 10^{-15}$ seconde). Pour étudier les propriétés dynamiques de la molécule, on fait une collecte de données au cours de la phase d'équilibration. On définit un nouveau pas de variation de temps ($\Delta t_2 = n\Delta t_1$) qui fixe la fréquence de récupération des formes successives de la molécule. L'ensemble de ces données peut ensuite être étudié pour retrouver les différents conformères possibles de la molécule ($C_1, C_2, C_3 \dots$). Par minimisation, chaque conformère conduit à une structure correspondant à un minimum d'énergie. Dans l'ensemble des structures obtenues ($B_1, B_2, B_3 \dots$ doit se trouver le minimum absolu B_1).

Cette méthode met en œuvre tout un arsenal de calculs nécessitant la mise au point de nombreux paramètres (température, temps, énergie totale, ...). Elle est très adaptée à la recherche de conformères de systèmes possédant un grand nombre de degrés de liberté (macromolécules) et permet d'étudier les propriétés dynamiques de ces molécules.

2.3.3 Échelle de temps en Dynamique Moléculaire

Pour définir une échelle de temps, considérons la durée d'une vibration de valence. D'après la spectroscopie infra-rouge, le nombre d'onde ν est de l'ordre de 1000 cm^{-1} .

On en déduit la longueur d'onde :

$$\lambda = \frac{1}{\nu} = 10^{-3} \text{ cm} = 10^{-5} \text{ m} \quad (2.14)$$

puis la fréquence :

$$\nu = \frac{c}{\lambda} = \frac{3 \cdot 10^8}{10^{-5}} = 3 \cdot 10^{13} \text{ Hz} \quad (2.15)$$

et enfin la période :

$$T = \frac{1}{\nu} = \frac{1}{3 \cdot 10^{13}} = 3,3 \cdot 10^{-14} \text{ s} = 33 \text{ fs} \quad (2.16)$$

On peut donc prendre une durée totale de quelques *ps* avec un pas Δt de 1 *fs* (10^{-15} s).

2.3.4 Déroulement d'une simulation

Une simulation de dynamique moléculaire comporte en général 3 étapes :

Choix de l'état initial

On part en général d'une conformation optimisée par la mécanique moléculaire. Au départ, les vitesses des atomes sont nulles (zéro absolu). Il en est de même des forces. En effet, l'énergie étant minimale, on a :

$$F_i = \frac{\partial E_p}{\partial r_i} = 0 \quad (2.17)$$

Phase de mise en température

Partant du zéro absolu, la température est augmentée progressivement jusqu'à atteindre la température choisie pour la simulation (p.ex. 10 paliers de 30 K pour une température finale de 300 K, avec une durée de 10 *fs* par palier).

Les vitesses initiales des atomes sont attribuées au hasard, selon une distribution gaussienne. A chaque palier de température, les vitesses sont recalibrées pour que l'énergie cinétique moyenne soit égale à $\frac{3}{2}RT$. Durant chaque palier, on effectue un certain nombre d'itérations afin de recalculer les positions des atomes (avec un pas d'intégration de 1 *fs* p. ex.). Au cours de cette évolution, une partie de l'énergie cinétique est transformée en énergie potentielle.

Simulation proprement dite

Le mouvement des atomes est recalculé selon le principe décrit précédemment, jusqu'à ce que le système atteigne l'état d'équilibre (constance des propriétés moyennes). Les programmes de calcul permettent d'enregistrer les propriétés du système (énergies, variables géométriques...) en fonction du temps.

2.3.5 Quelques Logiciels de MM pour faire la DM

GROMACS	GROningen MAchine for Chemical Simulations
SiteWeb	http://www.gromacs.gro
Version Actuelle	GROMACS 5.0.5 (13 mai 2015)
Champ de forces	CHARMM, AMBER, GROMOS, OPLS, ...
Applications	Systèmes bio-moléculaires
<hr/>	
AMBER	Assisted Model Building with Energy Refinement
SiteWeb	http://www.amber.ucsf.edu/amber/amber.html
Version Actuelle	AMBER 6.0
Champ de forces	AMBER 1995 (Cornel et al.), AMBER 1984, 1986 (Weiner et al.)
Applications	Systèmes bio-moléculaires

◇ *Les programmes de calcul permettent d'enregistrer les propriétés du système (énergies, variables géométriques...) en fonction du temps.*

2.4 Conclusion

En conclusion on peut dire que la modélisation moléculaire est définie en général par :

- L'application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes de structures et de réactivité chimique.
- Ces méthodes peuvent être simples et rapides ou, au contraire, être extrêmement complexes demandant de nombreuses heures de calculs sur super-ordinateur.
- Ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent l'utilisation et l'interprétation de la quantité impressionnante de nombres obtenus à l'issue de ces calculs.

Chapitre 3

Molécules hôte et invité

3.1 Les cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des molécules cages naturelles obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon. Elles se présentent sous forme d'oligomères cycliques du glucose et comportent de 6 à 12 unités. Les plus abondantes sont les hexamères (α -cyclodextrine), heptamères (β -cyclodextrine) et octamères (γ -cyclodextrine) (figure 3.1). (figure 3.2) montre la structure de la β -cyclodextrine. Cette molécule se présente sous la forme d'un abat-jour. Tous les groupes polaires (hydroxyles OH) sont localisés à l'extérieur, l'ensemble délimitant une cavité relativement hydrophobe. Ce caractère amphiphile permet aux cyclodextrines d'inclure dans leur cavité des molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau.

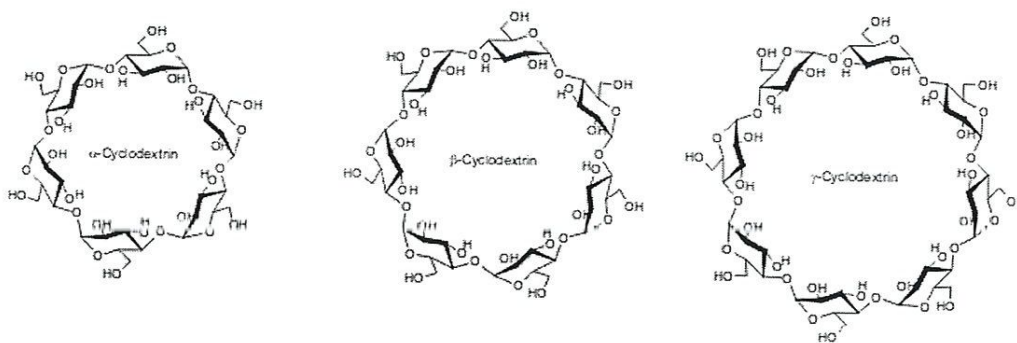
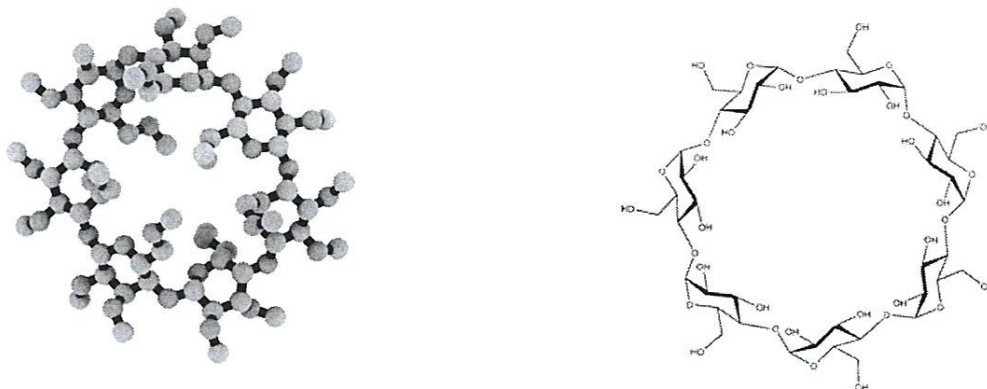


FIGURE 3.1 – Schéma représentant la structure générale des cyclodextrines

FIGURE 3.2 – β -cyclodextrine

Les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques de l' α , β et γ CD sont reportées dans le tableau 3.1 ci-dessous :

Propriétés	α CD	β CD	γ CD
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masses atomiques (g/mol)	972,85	1134,99	1297,14
Diamètre de la cavité	7,4 - 5,3	6,0 - 6,5	7,5 - 8,3
Volume de la cavité (Å ³)	174	262,4	427
Solubilité (eau, 25°C), g/100 ml	14,5	1,85	23,2
Nombre d'unités glucose	6	7	8

TABLE 3.1 – Caractéristiques physico-chimiques des principales CDs

3.1.1 Propriétés hydrosolubilisantes des cyclodextrines

Certaines molécules ne sont pas solubles dans l'eau. Elles créent des répulsions avec l'eau et se retrouvent dans une autre phase (ex : huile non soluble dans l'eau). Ces molécules sont miscibles à toutes les autres molécules hydrophobes, elles pourront donc se placer dans la cavité de la cyclodextrine.

Les cyclodextrines étant hydrosolubles, les molécules hydrophobes peuvent ainsi être solubilisées dans l'eau. Le champ d'application des cyclodextrines est donc vaste utilisant, entre autre, cette propriété de vecteur de molécule hydrophobe dans l'eau.

3.1.2 Principales applications

Domaine pharmaceutique

Le corps humain étant majoritairement composé d'eau, l'administration de médicaments hydrophobes devient problématique. Afin que la molécule thérapeutique atteigne la cible à soigner, elle peut être transportée dans l'organisme enfermée dans des cyclodextrines. Le médicament est ensuite délivré à la surface de la membrane des cellules infectées et la traverse car ils sont tous deux hydrophobes et donc miscibles. Très récemment, cette technique a été utilisée pour l'administration de médicaments contre le cancer.

3.1.3 Propriété de complexation des CDs

De par leur structure cyclique et leur cavité, les CDs peuvent former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de molécules (neutres, chargées, polaires ou a-polaires).

Cette propriété, mise en évidence, fin des années vingt et début des années trente [?], et largement acceptée à partir des années cinquante du 20^{ème} siècle [?], est à l'origine de la plupart des applications industrielles des CDs. Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules (figure 3.3) dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé. Les CDs, ainsi que d'autres types de molécules comme les éthers couronnes, les calixarènes, etc. . . peuvent jouer le rôle de molécule hôte.

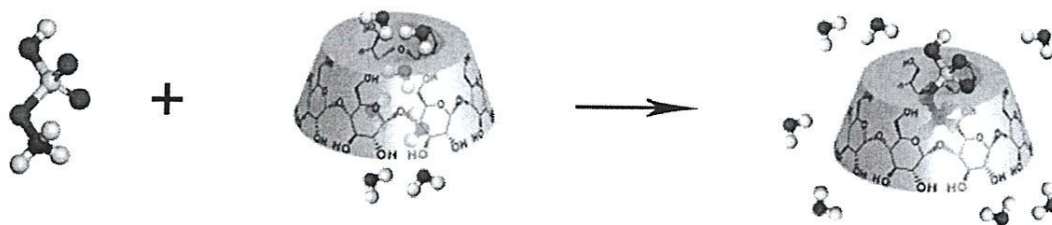
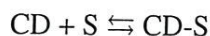


FIGURE 3.3 – Schéma représentant le modèle conventionnel de la formation du complexe d'inclusion

L'association d'une CD et d'une molécule invitée S, ainsi que la dissociation du complexe formé CD – S, sont gouvernées par un équilibre thermodynamique de la forme :



La stabilité du complexe peut être exprimée par la constante de stabilité K_C :

$$K_C = \frac{[CD - S]}{[CD][S]} \quad (3.1)$$

Où $[CD - S]$, $[CD]$ et $[S]$ sont les concentrations du complexe, de la CD et du soluté, respectivement.

Les complexes CD - S formés sont généralement de type 1 :1, comme celui décrit ci-dessus, c'est-à-dire qu'une CD complexe une molécule de soluté. Toutefois, il existe aussi des complexes du type 2 :1, 1 :2, 2 :2 ou d'ordre supérieur.

3.2 Les sulfamides antibactériens

3.2.1 Définition

C'est un composé qui possède à la fois une fonction sulfone (SO_2) ou le soufre constitue le pivot de l'activité antibactérienne et la fonction amide ($-NH-$) présente dans la plupart des molécules biologiques. Le sulfamide, ou amine sulfurique (figure 3.4), correspond à un élément chimique obtenu par réaction de l'ammoniac avec du chlorure de sulfuryle. En médecine, ce composé soufré de formule $SO_2(NH_2)_2$ possède trois indications différentes. Ainsi, les sulfamides antidiabétiques agissent sur la sécrétion d'insuline par le pancréas. De leur côté, les sulfamides diurétiques augmentent l'élimination des urines par le rein. Enfin, les sulfamides antibactériens, eux, ont une action antibiotique, néanmoins amoindrie par l'apparition de résistances bactériennes importantes.

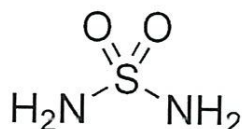


FIGURE 3.4 – Schéma représentant la Structure chimique de sulfamide

3.2.2 Généralités

Il existe trois catégories de sulfamide ayant des indications différentes. Ces substances soufrées, qui permettent de lutter contre les infections, et qui dans le passé, étaient classées séparément des antibiotiques (molécules), possèdent diverses propriétés :

- **Diurétique** (augmentant la diurèse, c'est-à-dire l'élimination des urines).
- **Antidiabétique**, hypoglycémiant (permettant de diminuer le taux de sucre dans le sang).
- **Antibiotique** (famille des antibiomimétiques).

C'est principalement la nature du groupement R qui déterminera le profil d'activité des composés de cette famille.

Nous avons choisi pour effectuer la simulation de dynamique moléculaire un composé appartenant à la famille des sulfamides, le N-sulfamoyloxazolidone. Ce choix est justifié par le fait que ce composé est susceptible d'avoir une activité biologique importante (antibiotique) et également qu'au laboratoire une étude complète a été effectuée avec la méthode MP2 (mécanique quantique). C'est un composé qui possède à la fois une fonction sulfone (SO_2) où le soufre constitue le pivot de l'activité antibactérienne et la fonction amide ($-NH-$) présente dans la plupart des molécules biologiques.

3.3 Étude des complexes d'inclusion par MM

Les complexes d'inclusion peuvent être mis en évidence et caractérisés en employant diverses techniques d'analyses physico-chimiques, comme la spectroscopie UV-visible, la spectroscopie de fluorescence, l'analyse cristallographique, la spectroscopie RMN ou bien encore, à l'aide des méthodes d'analyses électrochimiques.

La modélisation moléculaire s'avère aussi très efficace dans l'étude du phénomène d'inclusion puisqu'elle permet par simulation moléculaire de calculer de façon théorique les conformations les plus favorables énergétiquement pour la formation des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines.

Dans le cadre de notre travail, les méthodes utilisées sont : la mécanique moléculaire (dynamique moléculaire).

L'étude du phénomène de complexation par mécanique moléculaire en utilisant la méthode de dynamique moléculaire. Cette méthode offre le moyen de calculer précisément à partir de corrélations temporelles, les propriétés dynamiques du système à l'équilibre à savoir l'énergie de complexation.

3.4 Conclusion

Quelle que soit la méthode de calcul utilisée, l'optimisation de la géométrie a pour but de trouver la meilleure position à l'équilibre des noyaux les uns par rapport aux autres, et permettre par conséquent de comprendre les différentes interactions entre les molécules du complexe d'inclusion.

Partie pratique

Chapitre 4

Calculs computationnels

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à l'étude de la complexation de stoechiométrie 1 : 1 du complexe sulfamide et β -CD et de sa stabilité en utilisant la méthode la dynamique moléculaire. Cette technique a pour but de calculer les mouvements des molécules, le plus souvent à partir des énergies de la mécanique moléculaire, en appliquant les lois de la mécanique classique. Elle permet de simuler l'évolution des systèmes dans le temps.

4.1 Détail de calcul

Dans notre travail la simulation de dynamique moléculaire, les calculs ont été effectués en utilisant GROMACS (version 4.0.7) (GROMing Machine for Chemical Simulations), <http://www.gromacs.org>, avec le champ de force GROMOS96 et le modèle d'eau SPC "Simple Point Charge", dans une boîte "cube" de solvant avec des conditions limites périodiques. Les paramètres de champ de force des deux molécules β -CD et N-sulfamide, ont été générés par Automated Topology builder (ATB) (version 1.2). La simulation a été effectuée dans l'ensemble isobarique-isothermale (Température constante et pression constante) avec $T = 298$ K et $P = 1$ bar, contrôlé par Berendsen thermostat. La longueur de portée d'interaction électrostatique, a été traitée par la méthode PME "Particle Mesh Ewald" à une distance de 1.0 nm et la longueur de portée d'interaction de Van Der Waals à une distance de 1.0 nm. Le système se compose d'une molécule hôte et d'une invitée entourée par des molécules d'eau correspondant à une densité d'environ 1.0 g/ml, la simulation a été effectuée pendant 3 ns.

4.2 Structures

La structure initial de β -CD (figure 4.1) est construite avec Chem3D Ultra (version 10.0), tandis que la structure initial de sulfamide (figure 4.2) a été construite par Chem3D Ultra (version 10.0).

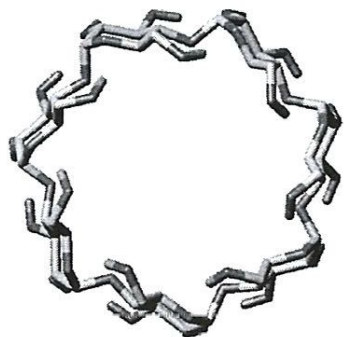
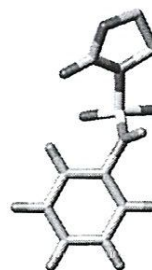
FIGURE 4.1 – β -Cyclodextrine

FIGURE 4.2 – Sulfamide

(jaune-Soufre) (gris-Carbone) (bleu-Nitrogène)(rouge-Oxygène)

Le modèle d'inclusion on peut le voir sur la figure 4.3. nous-allon construite avec Chem3D Ultra (version 10.0). L'inclusion du sulfamide à l'extérieur de la β -CD à été réalisée manuellement, selon le orientation ce dissous où le cycle (hôte) est en face de la molécule benzène (invité).

La distancc entre le centre de les deux molécules est 10,6 Å.

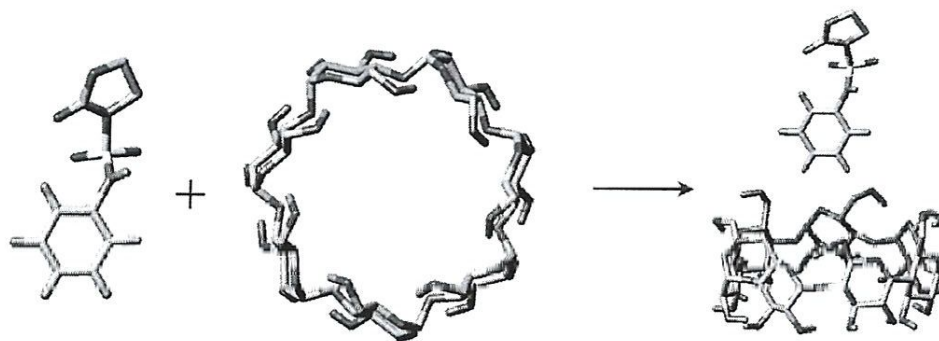


FIGURE 4.3 – Schéma représentant une complexe d'inclusion

4.3 Résultats et discussion

4.3.1 Mise en place du système

Pour mieux comprendre l'interaction entre β -CD et sulfamide, nous avons réalisé la simulation de dynamique moléculaire pour système complexe de 1/1 de β -CD et sulfamide dans le solvant d'eau.

4.3.2 Système en solvant

Les conditions de l'environnement seront définies et le système solvatis. Tout d'abord, l'espace de simulation doit être spécifié. Nous allons utiliser une boîte cubique. La molécule sera orienté le long de son axe principal, maintenant les molécules d'eau du solvant sont ajoutés (figure 4.5).

4.3.3 Minimisation d'énergie

La stabilité de la structure tridimensionnelle d'une molécule, est déterminée par les interactions intramoléculaires et les interactions avec le milieu extérieur (solvant). La recherche de conformation stable d'une molécule consiste à déterminer le minima de l'énergie globale d'interaction. et nous allons utiliser la méthode «steepest descent», cette méthode marche bien lorsque le gradient est grand et possède une faible convergence car ce dernier devient vite faible à l'approche du minimum.

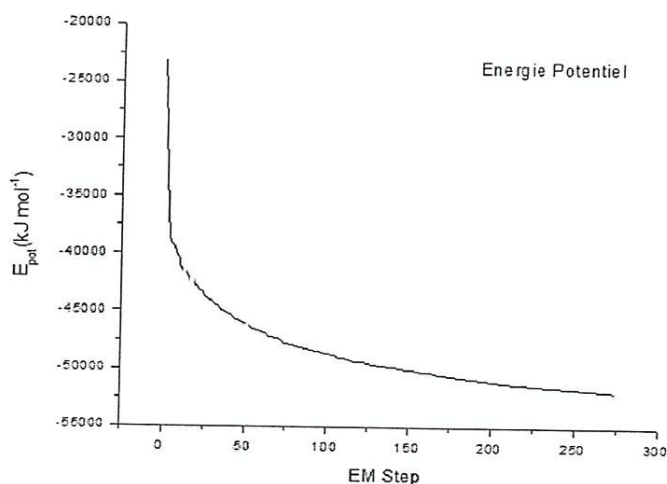


FIGURE 4.4 – Minimisation de l'énergie par la méthode de «steepest descent»

4.3.4 Simulation par dynamique moléculaire

On réalise une dynamique moléculaire de 3 ns jusqu'à la température de 298 K utilisant le champ de force GROMOS96 qui représente un ensemble de programmes permettant d'effectuer des simulations de dynamique moléculaire, particulièrement sur des biomolécules.

Le processus de simulation d'une dynamique moléculaire est divisé en trois étapes :

◇ La première étape consiste à **chauffer** le système faiblement et par petits paliers successifs permettant des sauts d'énergie de faible amplitude. La température initiale est de 0 K, et les vitesses sont obtenues aléatoirement à partir de l'énergie cinétique. Le système est chauffé de 0 à 298 K pendant 300 picosecondes ($1\text{ps} = 10^{-12}$ seconde) avec un pas de temps (time step) de 0.02 femtoseconde ($1\text{fs} = 10^{-15}$ seconde).

◇ La deuxième étape consiste en une phase **d'équilibration** du système à 298 K de température et 1 bar de pression pendant 100 ps, avec un time step de 0.02 fs. L'énergie du système doit être stable avant de poursuivre l'étape suivante.

◇ La troisième et dernière étape, appelée **production**, est l'étape où le système est maintenu par un bain de température constant à 298 K jusqu'à 3 nanoseconde ($1\text{ns} = 10^{-9}$ seconde).

◆ Le temps de simulation de 3 nanoseconde (ns) est assez long pour permettre des changements différents (distances entre atomes liés et non liés, etc.) au sein du complexe de façon à atteindre la stabilité.

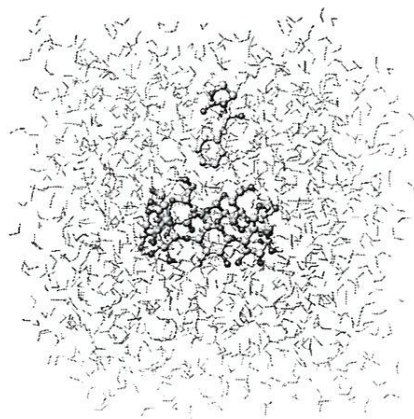


FIGURE 4.5 – Schéma représentant le système avant la production

4.3.5 L'analyse de la Dynamique Moléculaire

Aspect énergétique

Énergie potentiel

Sur la figure 4.6 est indiqué le profil du potentiel exprimé en KJ/mol . Durant la simulation l'énergie potentiel varie d'une valeur minimal égale à : $-4,864 \cdot 10^4 KJ/mol$ et une valeur maximale égale à : $-4,681 \cdot 10^4 KJ/mol$. La valeur moyenne est égale à : $-4,777 \cdot 10^4 KJ/mol$.

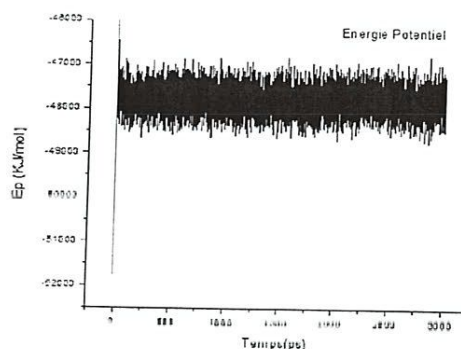


FIGURE 4.6 – Schéma représentant l'énergie potentiel en fonction de temps

RMSD

à partir de la figure 4.7 Au début de la simulation, on observe une augmentation du RMSD, durant 200 ps jusqu'à une valeur d'environ 2.25 nm puis, le RMSD se stabilisé avec une valeur moyenne égale à : 2.33 nm.

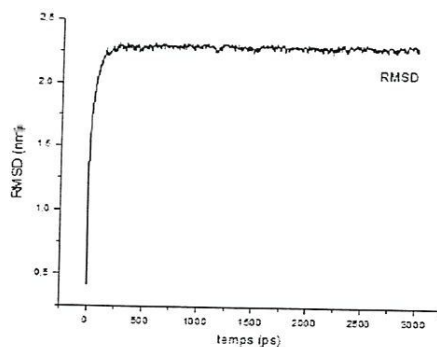


FIGURE 4.7 – Schéma représentant le RMSD en fonction de temps

Température et Pression

Elle oscille entre 286 k et 320 k avec une moyenne de 78.61 % $T = 298.00k$, figure4.8. La pression aussi est équilibré a 1.09 bar ≈ 1.07 atm, figure4.9

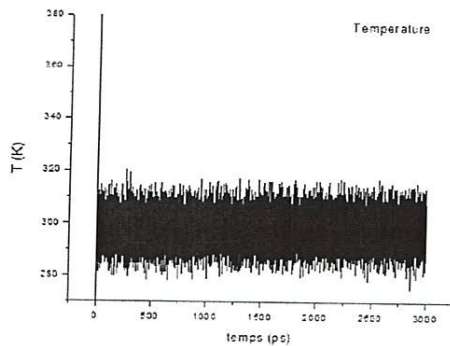


FIGURE 4.8 – Température (T en k)

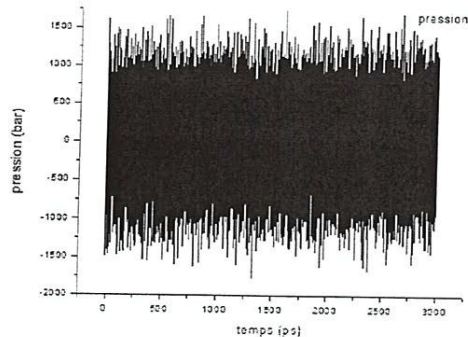


FIGURE 4.9 – Pression (P en bar)

Alors du voit bien, d'après les graphes de l'énergie potentiel et RMSD et les graphes de la température et la pression, la simulation est stable et équilibrée ce qui nous permet d'étudier ces propriétés.

Distance entre CD et Sulfamide

Étude de la distance entre les centres de masse de la CD à celui du sulfamide 4.10. Durant les 400 ps la molécule de sulfamide s'approche ou entre de la CD jusqu'à ce que la distance entre eux soit égale. à 0.2 nm. Puis jusqu'à 1550 ps le système reste en équilibre autour de cette position puis on observe de 1550 jusqu'à 2200 ps, un déséquilibre de la simulation. Dans laquelle la molécule de sulfamide oscille entre les dernières ps la simulation se stabilise a une valeur moyenne correspondant à 0.43 nm.

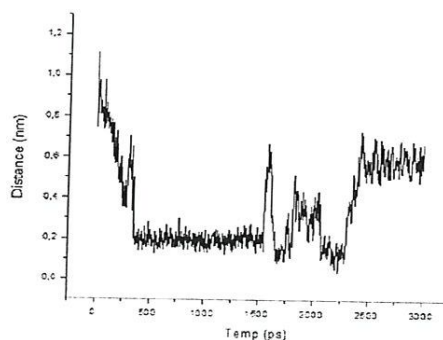


FIGURE 4.10 – Schéma représentant la distance entre le complexe Sulfamide-CD, la distance donné en nm

On peut diviser la simulation en trois périodes.

période 1 : équilibre à 0.2 nm entre 300 ps à 1550 ps.

période 2 : déséquilibre entre 1550 ps à 2200 ps.

période 3 : équilibre de 2200 ps jusqu'à la fin de simulation.

Distance minimale

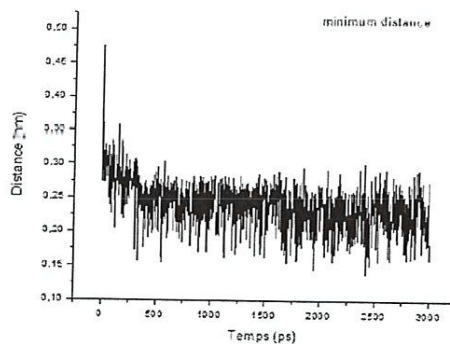


FIGURE 4.11 – Schéma présenter la distance minimale

La distance minimale entre les molécules d'eau (molécules similaires) et la molécule de sulfamide, est resté stable pendant la simulation, autour de 2.5 Å. Ce qui montre aussi que notre système est resté équilibré durant la simulation.

Analyse des structures

Analyse morphologique

Durant la figure(4.12) on a six position principale :

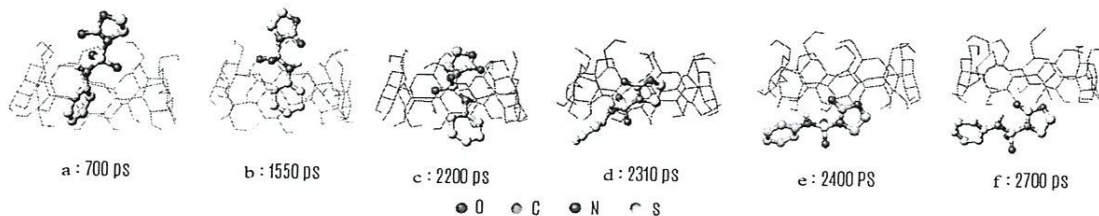


FIGURE 4.12 – Snapshots représentant le processus de formation le complexe de sulfamide-CD, obtenu à partir de la trajectoire de la DM

o Structure «a» 700 ps :

On constate que la sulfamide est totalement incluse dans la cavité de la CD, avec néanmoins une légère sortie du noyau Benzenique vers la phase primaire. Le groupement sulfoxyde est localise au centre de la cavité.

o Structure «b» 1550 ps :

Le Benzène est totalement inclus dans la cavité et le Oxazolidone, en revanche est totalement à l'extérieur de la cavité. Tandis que le groupement sulfoxyde se trouve à la périphérie de la phase primaire.

o Structure «c» 2200 ps :

Le groupement sulfoxyde totalement inclus et positionné au centre de la cavité, le Benzène est positionnée à la périphérie de la phase secondaire. Le Oxazolidone se trouve à la périphérie de la phase primaire.

o Structure «d» 2310 ps :

Le Benzène est revanche complètement à l'extérieur de la cavité et le reste de la molécule elle reste à l'intérieur de la cavité CD,

o Structure «e» 2400 ps :

Le Benzène et le groupement sulfoxyde sont revanche complètement à l'extérieur de la cavité, et Le Oxazolidone se trouve presque à la périphérie de la phase secondaire.

o Structure «f» 2700 ps :

La sulfamide est totalement à l'extérieur de la CD en position horizontal. presque comme la position «e» mais au contraire de l'autre position dans les structure «a, b, et c» on elle était en position

vertical.



FIGURE 4.13 – Schéma représentant la position en fonction de temps

Ce schéma de structure (figure(4.13) montre l'évolution du processus de la formation du complexe d'inclusion sulfamide β -cyclodextrine extrait de la simulation de dynamique moléculaire (3 ns). On peut comptabiliser le pourcentage du temps de séjours du sulfamide à l'intérieure de la cavité par rapport à celui de son séjours à l'extérieure : 0.6 ns (20%) à l'extérieure et 2.4 ns (80%) à l'intérieure.

La présence du sulfamide à l'extérieure de la cavité en présence de la molécule d'eau est plutôt une bonne chose car ce composé possède une activité biologique et il faut bien dans le milieu biologique qui est le milieu aqueux la sulfamide soit libéré pour qu'elle puisse produire son effet.

Analyse liaison hydrogène

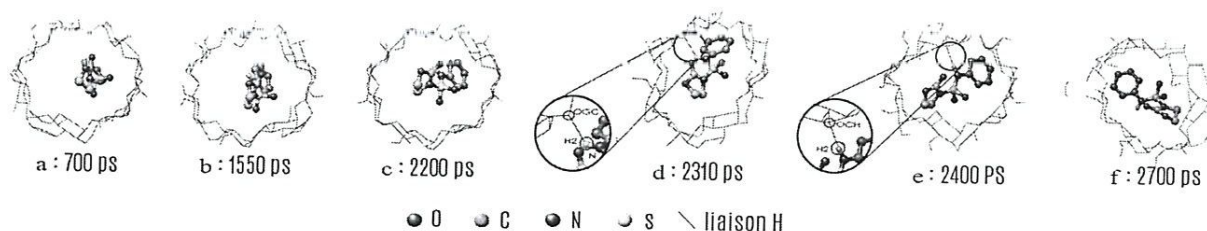


FIGURE 4.14 – Snapshots représentant les liaison d'hydrogène au cour de processus de formation le complexe de sulfamide-CD

Nous constatons qu'au cours des deux première nanosecondes du processus de complexation il n'y a pas formation des liaisons d'hydrogène et celle-ci sont apparu à 2.3 ns entre un hydrogène de la fonction NH du sulfamide et l'oxygène OCC de la cyclodextrine. Cette liaison disparaît à 2.4 ns et l'hydrogène de la fonction NH du sulfamide établisse plutôt une interaction de liaison H avec l'oxygène du groupement OCH de la cyclodextrine. Nous pouvons alors dire que les liaisons d'hydrogène ne sont pas une force motrice principale dans le processus de complexation du sulfamide avec la cyclodextrine dans l'eau parce que le sulfamide malgré qu'il possède plusieurs sites donneurs

et accepteurs de liaisons hydrogène n'établisse qu'un seul et en plus de courte durée.

Analyse de l'hydrophobicité

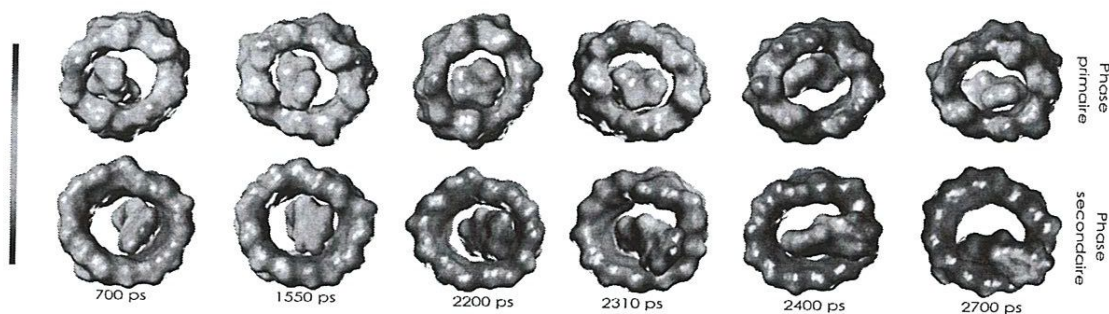


FIGURE 4.15 – Schéma représentant l'hydrophobicité du CD et Sulfamide (phase primaire, phase secondaire)

Ci-dessus l'évolution de l'hydrophobicité au cours de la dynamique moléculaire. Les surfaces de l'hydrophobicité sont montrées pour les deux phases de la Cyclodextrine, la phase primaire et la phase secondaire. Cette technique d'évaluation de l'hydrophobicité est plus précise par rapport à celle évaluer par rapport au logP. En revanche la théorie du dessin de la surface est presque semblable à celle d'évaluation de la surface de van der waals mais beaucoup plus compliqué et dépasse le niveau du Master. Mais ce qu'on peut dire, que des surfaces aux couleurs différentes, selon la valeur de l'hydrophobicité, entour la molécule. Une échelle est tracé pour indique les différentes A titre d'exemple, l'échelle de notre figure varie du marron foncé (très hydrophobe) au bleu foncé (très hydrophile).

D'après la figure 4.15 on constate les six structure de la phase primaire qui sont globalement hydrophile. On observe bien que le contact entre les surfaces de même hydrophobicité est importante dans les structure à 2200 et 2310 ps. Mais globalement il y'a une tendance à satisfaire ce contact. On peut contact que l'hydrophobicité est une force motrice importante dans la formation du complexe d'inclusion sulfamide cyclodextrine.

Conclusion

A propos le complexe sulfamide β -cyclodextrine. Ont a changé, les conditions de la simulation, température, pression, nombre de molécule d'eau et le temps de simulation, afin d'en trouvé une équilibre pour pouvoir calculer ces propriétés. Nous avons trouvé des difficultés énormes pour pouvoir stabilisé une simulation dans la quelle la molécule de sulfamide se déplacerait vers la cyclodextrine, environ 15 Å. Malgré ces difficultés nous avons pu réaliser une simulation de 3 ns ou le processus d'inclusion est explicité en fonction du temps. Tous les tests d'équilibration ont été effectué, le RMSD, la température, la pression, l'énergie et la distance avec les molécules d'eau, ils indiquent tous que la simulation est stabilisée. Cette simulation nous permet de conclure que :

- Le processus d'inclusion ait lieu et la molécule de sulfamide traverse les molécules d'eau pour atteindre la cavité de la cyclodextrine.
- La molécule du sulfamide pénètre dans la cavité et y reste pendant quelques temps.
- Puis en fin de simulation elle ressort ce qui est une bonne chose pour qu'elle puisse produire son activité biologique.
- Lors de son séjour elle établisse des liaisons d'hydrogène mais qui disparaissent rapidement, ce qui est synonyme que les interactions des laisions d'hydrogène ne sont pas une forces motrices essentiel dans la formation du complexe sulfamide β -cyclodextrine.
- En revanche les interactions hydrophobiques, elles y'sont et pendant toute la simulation et elles sont de type stabilisantes.
- Donc on peut dire que les interactions hydrophobiques sont la force motrice principale dans la formation du complexe d'inclusion sulfamide β -cyclodextrine.