Institutional Repository - Research Portal
Dépôt Institutionnel - Portail de la Recherche
researchportal.unamur.be
University of Namur

THESIS / THÈSE

DOCTEUR EN SCIENCES

Étude de la formation et des propriétés dynamiques, conformationelles et énergétiques d'assemblages supramoléculaires à base de nanotubes organiques et d'agrégats d'argent dans des brins d'ADN

Staelens, Nicolas

Award date:
2014

Awarding institution:
Universite de Namur

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Download date: 04. May. 2026

UNIVERSITÉ DE NAMUR

FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE
LABORATOIRE DE PHYSICO-CHIMIE INFORMATIQUE

Étude de la formation et des propriétés dynamiques, conformationelles et énergétiques d'assemblages supramoléculaires à base de nanotubes organiques et d'agrégats d'argent dans des brins d'ADN

Thèse présentée par
Nicolas Staelens
en vue de l'obtention du grade de
Docteur en Sciences
Mai 2014

Jury :
Prof. D.P. Vercauteren (UNamur, promoteur)
Dr. L. Leherte (UNamur)
Prof. B. Champagne (UNamur)
Prof. D. Bonifazi (UNamur)
Prof. A. Laaksonen (University of Stockholm)

Graphisme de couverture : © Presses universitaires de Namur

© Presses universitaires de Namur & Nicolas Staelens
Rempart de la Vierge, 13
B - 5000 Namur (Belgique)

Toute reproduction d'un extrait quelconque de ce livre, hors des limites restrictives prévues par la loi,
par quelque procédé que ce soit, et notamment par photocopie ou scanner, est strictement interdite pour tous pays.
Imprimé en Belgique
ISBN : 978-2-87037-847-2
Dépôt légal: D / 2014 / 1881 / 37

Étude de la formation et des propriétés dynamiques, conformationelles et énergétiques d'assemblages supramoléculaires à base de nanotubes organiques et d'agrégats d'argent dans des brins d'ADN

Le sujet de notre thèse, à orientation théorique, se focalise sur deux types d'assemblages supramoléculaires combinant matériaux organiques et inorganiques : l'un concerne des complexes formés de molécules organiques de tailles variables et de tubes composés par des macrocycles, l'autre étant une matrice de polynucléotide permettant la formation d'agrégats de quelques atomes métalliques. Dans le premier cas, les molécules hôtes sont des cyclodextrines assemblées en tubules. Ces derniers peuvent accueillir différents types de molécules organiques, mais plus spécifiquement, dans le cadre de notre travail, des diphénylpolyènes (DPPs), des monomères de styrène, ainsi qu'un oligomère de polystyrène. Dans le deuxième cas, il s'agit de chaînes de polynucléotide complexant des atomes d'argent, à l'état ionique, puis neutre. L'objectif général de notre travail consiste en l'élucidation des propriétés structurales, énergétiques et dynamiques de ces complexes, à l'aide de méthodes théoriques basés sur des champs de forces dits classiques.

Concernant le premier système d'intérêt, nous avons utilisé le champ de forces (FF) MMFF94, que nous avons introduit nous-mêmes dans le code source du programme de simulation Tinker. Nous avons d'abord étudié l'organisation des tubules de CDs par trois méthodes différentes : un examen structural des géométries issues de la *Cambridge Structural Database*, des études en recuit simulé pour évaluer la stabilité des arrangements tubulaires, et une procédure de construction incrémentale des tubules par dynamique moléculaire (DM). Pour les β-CDs, les investigations ont abouti à une configuration tête-à-tête, tandis que les γ-CDs favorisent un triplet tête-à-tête+queue-à-tête. La position et les interactions des molécules d'eau à l'intérieur des arrangements tubulaires obtenus ont été également étudiées. Différents complexes de DPPs (DPB, DPH et DPO) inclus dans les tubules de β- et γ-CDs ont été considérés et comparés sur base de critères structuraux, énergétiques et dynamiques. Des déstabilisations des arrangements ont été observées pour les orientations perpendiculaires des DPPs et pour les tubules les plus fortement occupés. Concernant les assemblages entre la γ-CD et les deux plus longs DPPs, plusieurs arrangements présentent une stabilité similaire. Le même type d'analyses a été appliqué pour l'inclusion du styrène et du polystyrène dans les tubules de β- et γ-CDs. Celles-ci nous ont permis de corriger des hypothèses formulées par des expérimentateurs concernant la polymérisation *in situ* du styrène.

Nous avons ensuite étudié des systèmes chromophores composés d'agrégats d'argent stabilisés par des brins de polynucléotide. À cette fin, des potentiels d'interaction classiques relatifs à l'argent, neutre et cationique, ont été introduits dans le FF AMBER. Des simulations en DM ont permis d'analyser la nature et la force des interactions entre les différentes parties des oligomères nucléiques et les agrégats d'argent, à travers des moyennes d'énergies d'interaction. Des analyses conformationelles ont été nécessaires afin d'explorer la flexibilité des assemblages supramoléculaires, plus particulièrement des fonctions de distribution radiale et des cartes de type Ramachandran.

Study of the formation and of the dynamic, conformational, and energetic properties of supramolecular assemblies based on organic nanotubes and silver clusters in DNA strands

The subject of our theoretically oriented Ph. D. thesis focuses on two types of supramolecular assemblies combining organic and inorganic materials: the first concerns complexes of organic molecules of various sizes and tubules formed by macrocycles, the second being a polynucleotide matrix allowing the formation of clusters of a few metallic atoms. In the first case, host molecules are cyclodextrins (CDs) assembled in tubules. The latter can accommodate various types of guest organic molecules, but more specifically, in the scope of our work, diphenylpolyenes (DPPs), styrene monomers, as well as a polystyrene oligomer. In the second case, the subject systems are polynucleotide strands complexing silver atoms, in the ionic, and then neutral state. The general goal of our work consists in the elucidation of structural, energetic, and dynamic properties of those complexes, with the help of theoretical methods based on "classical" force fields.

Regarding the first system of interest, we used the MMFF94 force field (FF), that we introduced ourselves in the Tinker simulation software source code. We first studied the organisation of CD tubules by three schemes: a structural examination of geometries from the Cambridge Structural Database, simulated annealing studies to evaluate the stability of tubular arrangements, and an incremental construction procedure of the tubules by molecular dynamics (MD). For β-CDs, the investigations pointed to a head-to-head configuration, while γ-CDs favoured a head-to-head+tail-to-head triplet. The position and interactions of water molecules inside the obtained tubular arrangements were studied as well. Various complexes for DPPs (DPB, DPH, and DPO) included in the β- and γ-CDs tubules were considered and compared based on structural, energetic, and dynamic criteria. Destabilisations of the arrangements are reported for perpendicular orientations of the DPPs and for the most heavily loaded tubules. Regarding assemblies between γ-CD and the two longest DPPs, various arrangements show similar stability. The same type of analyses was performed for the inclusion of styrene and polystyrene in the β- and γ-CDs tubules. These allowed us to correct assumptions formulated by experimentalists regarding the *in situ* polymerisation of styrene.

We next studied chromophore systems made of silver clusters stabilised by polynucleotide strands. To do so, classical interaction potentials relative to silver, neutral and cationic, were introduced in the AMBER FF. MD simulations allowed analysing the nature and force of the interactions between the various parts of the nucleic oligomers and the silver clusters, through averages of interaction energies. Conformational analyses were necessary to explore the flexibility of the supramolecular assemblies, specifically by radial distribution functions and Ramachandran-type maps.

Remerciements

Je commencerai par remercier mon promoteur, le Professeur Daniel Vercauteren, Directeur du Département de Chimie et du Laboratoire de Physico-Chimie Informatique (PCI), pour son soutien constant, sa disponibilité, sa franchise, ses grandes compétences et son expérience scientifique, dont j'ai pu profiter tout au long de mes travaux de doctorat au sein du Laboratoire PCI. La collaboration en tant qu'assistant au Département de Chimie pendant six années a par ailleurs été une expérience enrichissante et très appréciée ;

Je suis également reconnaissant envers le Docteur Laurence Leherte pour ses nombreux conseils et ses réponses à mes nombreuses questions ;

Ma gratitude va aussi au Professeur Benoît Champagne, Directeur du Laboratoire de Chimie Théorique, pour la fructueuse collaboration et l'élargissement du champ de nos travaux de recherche, ainsi que pour ses suggestions ;

La disponibilité des autres membres de mon comité d'accompagnement a également été pleinement appréciée, ainsi que leurs recommandations ;

Durant mes six années d'assistanat, j'ai pu bénéficier de l'extraordinaire efficacité, de la disponibilité et de l'organisation hors pair des Docteurs Isabelle Ravet et Diane Bailleul de la Cellule Didactique du Département de Chimie. Je leur en suis très reconnaissant, ainsi qu'à tous mes anciens collègues assistants et

collaborateurs didactiques pour la bonne ambiance et la collaboration journalière ;

Je voudrais aussi remercier les autres étudiants thésards, chercheurs et technicien(ne)s du Département de Chimie, en particulier ceux de l'Unité de Chimie Physique Théorique et Structurale, et même encore plus particulièrement mes collègues du Laboratoire PCI, pour la bonne entente, les échanges fructueux et l'excellente ambiance à laquelle ils ont toutes et tous participé ;

Comment remercier suffisamment mon mari ? Sans lui, j'aurais manqué de motivation pour terminer ces travaux. Son support et son réconfort m'ont été salvateurs.

Je suis aussi reconnaissant à mes amis et ma famille pour leurs encouragements.

Nos travaux ont été financés en partie par le Programme des Pôles d'Attraction Interuniversitaires (PAI) n°7/05 "Systèmes Supramoléculaires Fonctionnels", initié par BELSPO.

Je remercie le "Fond pour la Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture" (FRIA) pour la bourse de doctorat attribuée pour la première année de nos travaux.

« Là où nous trouvons une difficulté, nous pouvons toujours compter sur le fait qu'une découverte nous attend. Là où il y a fourré, on peut espérer trouver du gibier. Cette difficulté particulière vaut bien la peine d'être explorée. Il semble qu'il y ait dans l'univers moral une règle générale qui peut être ainsi formulée: "Plus on s'élève, plus on est en danger". »

C.S. Lewis, *Réflexions sur les psaumes*, éd. Raphaël, p. 44.

Tournesol : Ouf !... Le danger est passé !... Je respire !... Je puis vous avouer maintenant que j'ai bien eu peur…
Haddock : Nous aurions été vraiment réduits en miettes ?...
Tournesol : Si ce n'est que ça !... Mais c'est beaucoup plus grave !... Oui, je puis vous le dire à présent : si mes prévisions ne s'étaient pas réalisées, j'aurais du recommencer tous mes calculs !...

Hergé, *On a marché sur la Lune*, éd. Casterman, coll. Tintin, 1954, t. 17, p. 15.

Table des matières

Remerciements **5**

Index des symboles utilisés **13**

Index des abréviations utilisées **17**

1 Introduction générale **23**

2 Concepts généraux de modélisation moléculaire **29**

2.1 En mécanique classique **29**

2.1.1 La mécanique moléculaire 29
2.1.2 Le champ de forces Amber 30
2.1.3 Le champ de forces MMFF94 33
2.1.4 Le solvant 37
2.1.5 L'optimisation de géométrie 41
2.1.6 Les conditions de périodicité 44
2.1.7 Les ensembles statistiques 45
2.1.8 La dynamique moléculaire (DM) 50
2.1.9 Le Monte Carlo (MC) 53
2.1.10 Le recuit simulé (RS) 55
2.1.11 Le Monte Carlo inverse (MCI) 57

2.2 En mécanique quantique **60**

2.2.1 La théorie Hartree-Fock (HF) 60
2.2.2 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) 63
2.2.3 La dynamique moléculaire Car-Parrinello (DMCP) 66

2.3 Quelques propriétés accessibles par analyse de trajectoires en DM **68**

2.3.1 Les moyennes d'ensemble et les moyennes temporelles 68
2.3.2 La fonction de distribution radiale 70
2.3.3 Le coefficent d'auto-diffusion 71
2.3.4 Les (pseudo-)cartes de Ramachandran 72

2.4 Références **74**

3 Interactions intermoléculaires **81**

4 Outils et ressources informatiques employés **89**

4.1 Outils **89**

4.1.1 La banque de données structurales de Cambridge/ ConQuest 89

4.1.2 Tinker 90
4.1.3 CPMD 90
4.1.4 Gaussian 90
4.2 Ressources informatiques 91
4.2.1 La Plateforme Technologique de Calcul Intensif (PTCI) 91
4.2.2 Le cluster Lenngren au Parallel Data Centrum (PDC) 92
4.2.3 Le cluster Akka au High Performance Computing Center North (HPC2N) 92
4.2.4 Le cluster Lemaitre2 à l'Institut de calcul intensif et de stockage de masse (CISM) 92
4.3 Références 93

5 Premier système d'intérêt : oligomères organiques complexés dans des tubules de cyclodextrines 97
5.1 Introduction : motivations, objectifs et stratégie 97
5.2 Les molécules étudiées 99
5.2.1 Les cyclodextrines 99
5.2.2 Les diphénylpolyènes 102
5.2.3 Le styrène et le polystyrène 102
5.3 Le champ de forces MMFF94 103
5.3.1 Choix du champ de forces 103
5.3.2 Fonctionnement 105
5.3.3 Validation 107
5.4 Obtention des fichiers de structure 114
5.5 Résultats et discussions 115
5.5.1 Arrangement des tubules de cyclodextrines 115
5.5.2 Complexes avec des diphénylpolyènes (DPPs) 138
5.5.3 Complexes avec du styrène 149
5.6 Conclusions 167
5.7 Perspectives 172
5.8 Références 174

6 Second système d'intérêt : agrégats d'argent complexés par des chaînes d'acides nucléiques 185
6.1 Introduction : motivations, objectifs et stratégie 185
6.2 Molécules étudiées 189
6.2.1 Les brins d'ADN 189
6.2.2 Les agrégats d'argent stabilisés dans des polynucléotides 190
6.3 Le champ de forces Amber 191

6.3.1 Choix du champ de forces....192
6.3.2 Modifications apportées au champ de forces Amber : introduction de potentiels d'interaction pour l'argent....193
6.4 Obtention des fichiers de structure 212
6.5 Résultats et discussions 213
6.5.1 Dynamiques moléculaires des polynucléotides seuls 214
6.5.2 Dynamiques moléculaires avec l'Ag^+/Ag(0)....214
6.5.3 DMs avec des brins plus courts....247
6.6 Conclusions 249
6.7 Études en cours et perspectives 252
6.8 Références 256

7 Conclusions générales.... 263

8 Perspectives générales 268

Annexe 1 : Types d'atomes de Amber 275

Annexe 2 : Types d'atomes de MMFF94 289

Annexe 3 : Particularités de MMFF94.... 295
A3.1. Bond, Angle, Stretch-Bend et Torsion Type.... 295
A3.2. Attribution des paramètres 297
A3.3. Propriétés associées aux classes atomiques.... 305
A3.4. Références 306

Annexe 4 : Nombre de paires et triplets et possibilités de nouvelles jonctions par l'ajout d'une CD dans les assemblages successifs de β- et γ-CDs sans et avec eau 307

Annexe 5 : Représentation des arrangements parallèles et perpendiculaires moyennés sur les DMs de production avant déformation des tubules de CDs/DPP 312

Annexe 6 : Analyse approfondie du blocage conformationnel résultant en une répulsion des ions Ag^+ avec trois des douze bases lors de la dynamique moléculaire B du brin 1.... 319

Index des symboles utilisés

$\vec{a}_i$	Accélération de l'atome *i*
$\overline{A}$	Moyenne temporelle de la variable *A*
$\langle A \rangle$	Moyenne d'ensemble de la variable *A*
$A_i(t)$	Valeur de la variable *A* de l'atome *i* au temps *t*
B2(T)	Second coefficient du viriel
B_i	Surface accessible au solvant de l'atome *i*
C_{AB}	Coefficient de corrélation entre les propriétés *A* et *B*
$C_{AB}(t)$	Coefficient de corrélation entre les propriétés *A* et *B* au cours du temps
$C_{AA}(t)$	Coefficient d'auto-corrélation de la propriété *A* au cours du temps
D	Coefficient d'auto-diffusion
e	Charge électronique
e_i	Énergie de l'électron *i*
E	Énergie totale
E_k	Énergie cinétique
E_p	Énergie potentielle
E_{xc}	Énergie d'échange et de corrélation électronique
$\vec{F}_i$	Force appliquée sur l'atome *i*
$g(r)$	Fonction de distribution radiale
h_i	Hamiltonien à un seul électron *i*
$\hbar$	Constante de Planck réduite
H	Hamiltonien
H	Matrice hessienne
I	Force ionique de la solution
k_B	Constante de Boltzmann
K	Nombre maximal de thermostats dans la chaîne de Nosé-Hoover
m_i	Masse de l'atome *i*
n	Nombre entier
nb	Nombre de fonctions de base en mécanique quantique
N	Nombre d'atomes
N_A	Nombre d'Avogadro
p	Quantité de mouvement

P	Pression
q	Charge électrique
Q_k	Masse fictive dans le thermostat de Nosé-Hoover
r	Coordonnées cartésiennes
$\vec{r}_i$	Position de l'atome i
$R_{vdW\text{-}k}$	Rayon de van der Waals de l'atome k dans le champ de forces OPLS
S_α	Nombre de paires d'ions ayant une distance de séparation comprise dans la tranche α
t	Temps
T	Température
u	Moment dipolaire
$\vec{v}_i$	Vitesse de l'atome i
V	Volume
$V(r)$	Potentiel en r
V_{xc}	Potentiel d'échange et corrélation électronique
Z_k	Charge du noyau k
⊗	Multiplication matricielle
#	Nombre de degrés de liberté

α	Polarisabilité
α_k	Rayon de Bohr de l'atome k
β	Compressibilité isotherme d'une solution aqueuse
Γ	Variables de l'ensemble statistique considéré, incluant les coordonnées cartésiennes et les quantités de mouvement de chacun des atomes
δ_{Dirac}	Fonction delta de Dirac
δt	Pas d'intégration en dynamique moléculaire
δV	Variation de potentiel
ΔG	Variation d'énergie libre
$\Delta G°$	Variation d'énergie libre standard
ΔG_c	Variation d'énergie libre de cavitation
ΔG_p	Variation d'énergie libre de polarisation
ΔG_s	Variation d'énergie libre de solvatation
ΔG_{vdW}	Variation d'énergie libre de van der Waals
ε	Constante diélectrique
ε_0	Constante diélectrique du vide
$\boldsymbol{\eta}$	Avec $\boldsymbol{\theta}$, angle de torsion dans les cartes de Ramachandran appliquées aux polynucléotides
$\boldsymbol{\theta}$	Avec $\boldsymbol{\eta}$, angle de torsion dans les cartes de Ramachandran appliquées aux polynucléotides
ϑ	Densité de probabilité qu'une propriété donnée ait une valeur qui satisfasse aux conditions imposées par l'ensemble statistique
κ	Longueur de Debye et Hückel
κ'	Longueur inverse de Debye et Hückel
λ	Constante de correction apportée aux vitesses atomiques pour le thermostat de Berendsen
ξ_k	Constante de couplage du thermostat de Nosé-Hoover
$\rho(r)$	Densité électronique en r
$\rho(r)$	Densité de charge en r
σ_i	Tension de surface de l'atome i
ς_i	Fonction de spin de l'électron i
τ	Constante de couplage du thermostat de Berendsen
τ_p	Constante de couplage du barostat de Berendsen
$\boldsymbol{\phi}$	Avec $\boldsymbol{\psi}$, angle de torsion dans les cartes de Ramachandran
ϕ_i	Spin-orbitale de l'électron i

ψ	Fonction d'onde
$\boldsymbol{\psi}$	Avec $\boldsymbol{\phi}$, angle de torsion dans les cartes de Ramachandran
ψ_i	Fonction d'onde à un seul électron *i*
ω	Fréquence vibrationnelle typique du système moléculaire d'intérêt, dans le thermostat de Nosé-Hoover
$d\zeta$	Variation infinitésimale des coordonnées de position et de spin

Index des abréviations utilisées

IUPAC	*International Union of Pure and Applied Chemistry*
3D	tridimensionnel
ACE	*Atom Class Equivalency*
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ARN	Acide RiboNucléique
AT	*Angle Type*
BCI	*Bond-Charge Increments*
BLYP	combinaison d'une fonctionnelle d'échange développée par A.D. Becke et d'une fonctionnelle de corrélation proposée conjointement par C. Lee, W. Yang et R.G. Parr
BT	*Bond Type*
CCSD(T)	*Coupled-Cluster with Single and Double and Perturbative Triple excitations*
CD	CycloDextrine
CDS	Cavitation, Dispersion et orientation du Solvant
CÉCI	Consortium des Équipements de Calcul Intensif
cf.	se reporter à (*confer*)
CHARMM	champ de forces *Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics*
CISM	institut de Calcul Intensif et de Stockage de Masse
COM	centre de masse (*Centre Of Mass*)
CPMD	logiciel de DMCP (*Car-Parrinello Molecular Dynamics*)
CSD	*Cambridge Structural Database*
DEA	Diplôme d'Etudes Approfondies
def2-TZVPP	*Valence triple-zeta plus polarization* ("*def*" signifie "default", "*2*" signifie "amélioré")
DFT	théorie de la fonctionnelle de la densité (*Density Functional Theory*)
DGDZVP	*Density Gauss Double-Zeta with Polarization functions*
DM	Dynamique Moléculaire
DMCP	Dynamique Moléculaire Car-Parrinello
DPB	DiPhénylButadiène
DPH	DiPhénylHexatriène
DPO	DiPhénylOctatétraène

DPP	DiPhénylPolyène
ENP	Électronique, Nucléaire et Polarisation
éq	équation
F.R.S.-FNRS	Fonds National de la Recherche Scientifique
FF	champ de forces (*Force Field*)
FFT	transformée de Fourier rapide (*Fast Fourier Transform*)
GB	Born généralisé (*Generalized Born*)
GGA	approximation du gradient généralisé (*Generalized Gradient Approximation*)
HF	Hartree-Fock
HPC2N	*High Performance Computing Center North*
i.e.	*id est* (c'est-à-dire)
iSCF	*interuniversity Scientific Computing Facility*
KTH	*Kungliga Tekniska Högskolan*
KUL	*Katholieke Universiteit Leuven*
L-J	Lennard-Jones
LBFGS	*Limited memory Broyden, Fletcher, Goldfarb, Shanno*
LDA	approximation de la densité locale (*Local Density Approximation*)
MC	Monte Carlo
MCI	Monte Carlo Inverse
MM	Mécanique Moléculaire
MM2	champ de forces *Molecular Mechanics 2*
MMFF94	*Merck Molecular Force Field 1994*
MO	orbitale moléculaire (*Molecular Orbital*)
MP2	théorie de la perturbation de Møller-Plesset au deuxième ordre
MQ	Mécanique Quantique
NPT	ensemble isotherme-isobare
NVE	ensemble microcanonique
NVT	ensemble canonique
OPLS	champ de forces *Optimized Parameters for Liquid Simulations*
PBCs	conditions de périodicité (*Periodic Boundary Conditions*)
PDC	*Parallel Data Centrum*

RMSD	déplacement quadratique moyen (*Root Mean Square Displacement*)
RS	Recuit Simulé
SASA	Surface accessible au solvant (*Solvent Accessible Surface Area*)
SBT	*Stretch-Bend Type*
SPC	modèle d'eau *Simple Point Charge*
TB	TeraByte
TFLOPS	10^{12} opérations à virgule flottante par seconde (*Tera FLoating point Operations Per Second*)
TIP3P	modèle d'eau *three-site Transferrable Intermolecular Potential*
TT	*Torsion Type*
UCL	Université Catholique de Louvain
vdW	van der Waals

1 Introduction générale

La chimie supramoléculaire est un domaine dont l'importance s'est considérablement accrue dans les dernières décennies, aussi bien en chimie inorganique et organique qu'en biochimie [Bee99]. J.-M. Lehn la définit comme «*La chimie des assemblages moléculaires et des liaisons intermoléculaires. C'est la "chimie au-delà des molécules", dont les objets sont des entités supramoléculaires, des supermolécules possédant des propriétés aussi bien définies que celles des molécules elles-mêmes.*» [traduction de Leh93][1] ; elle situe le démarrage de l'intérêt dans ce domaine *via* des études de la liaison sélective de cations métalliques alcalins avec des ligands cycliques et macropolycycliques naturels [Ovc74] et synthétiques [Leh73, Leh78, Leh85, Cra88, Ped88, Leh93].

Un domaine particulier de la chimie supramoléculaire concerne les complexes d'inclusion, dont la définition suivante est donnée par l'IUPAC : «*Un complexe dans lequel l'un des composants, l'hôte, forme une cavité (...) dans laquelle des entités moléculaires d'une deuxième espèce chimique, l'invité, sont localisées. Il n'y a pas de liaisons covalentes entre l'invité et l'hôte, l'attraction étant généralement due à des forces de van der Waals (...)*» [traduction de Mul94][2]. On notera que l'attraction entre

[1] « *the chemistry of molecular assemblies and of the intermolecular bond. It is "chemistry beyond the molecule", whose objects are supramolecular entities, supermolecules possessing features as well defined as those of molecules themselves* »

[2] « *A complex in which one component (the host) forms cavity (...) in which molecular entities of a second chemical species (the guest) are located. There is no covalent bonding between guest and host, the attraction being generally due to van der Waals forces (...)* »

l'hôte et l'invité est également assez fréquemment de type électrostatique [Bee99]. Les complexes d'inclusion peuvent prendre des formes très variées telles que, par exemple, des capsules organiques [Rud02] ou des transporteurs peptidiques [Bou11], et présentent un large éventail de propriétés, parmi lesquelles nous citons des interrupteurs moléculaires [Mas11], des applications dans la reconnaissance moléculaire [Mut11] ou encore dans la catalyse [Daw11].

L'étude des complexes supramoléculaires à l'échelle nanoscopique permet une meilleure compréhension de leurs structures et propriétés et, à cet égard, l'apport des études théoriques est d'un intérêt tout particulier. En effet, certaines propriétés structurales, énergétiques et dynamiques des molécules et assemblages moléculaires peuvent être plus aisément décrites par des simulations théoriques que par les moyens expérimentaux [You01], en particulier à l'échelle moléculaire. À cet égard, la grande taille de nombreux systèmes supramoléculaires nécessite des études se basant souvent sur des modèles classiques, ceux-ci requérant moins de puissance de calcul que les méthodes de mécanique quantique *ab initio* [Lea01].

Le sujet de notre thèse, à orientation théorique, se focalise sur deux types d'assemblages supramoléculaires combinant matériaux organiques et inorganiques. Le premier concerne des complexes formés de tubules (hôte) composés par des macrocycles, à savoir des cyclodextrines [Sze88], et de molécules organiques de tailles variables (invités), des diphénylpolyènes [Li94, Pis96, Rab06], des monomères de styrène, et des chaînes de polystyrène [Uya06a-b]. Dans le deuxième cas, il s'agit de polynucléotides complexant des agrégats de quelques atomes d'argent, à l'état ionique, puis neutre [Vos07,

Ric08]. Ces systèmes supramoléculaires sont donc à l'image de la diversité présente en chimie contemporaine en général, à la jonction de la chimie inorganique, organique et de la biochimie. La motivation du choix de ces systèmes supramoléculaires est développée dans les sections "Introduction" relatives à ces assemblages. L'objectif général de notre travail consiste en l'élucidation des propriétés structurales, énergétiques et dynamiques de ces complexes, à l'aide de méthodes de modélisation théoriques basées sur des champs de forces classiques.

Références

[Bee99] P.D. Beer, Ph.A. Gale, and D.K. Smith, Supramolecular Chemistry, Oxford Science Publications : Oxford, Royaume Unis (1999).

[Bou11] P. Bourassa, I. Hasni, and H.A. Tajmir-Riahi, Food Chemistry **129**, 1148-1155 (2011).

[Cra88] D.J. Cram, Angewandte Chemie International Edition **27**, 1009-1020 (1988).

[Daw11] S. Dawn, M.B. Dewal, D. Sobransingh, M.C. Paderes, A.C. Wibowo, M.D. Smith, J.A. Krause, P.J. Pellechia, and L.S. Shimizu, Journal of the American Chemical Society **133**, 7025-7032 (2011).

[Lea01] A.R. Leach, Molecular Modelling - Principles and Applications, Pearson Prentice Hall : Harlow, Royaume-Uni (2001).

[Leh73] J.-M. Lehn, Structure and Bonding **16**, 1-69 (1973).

[Leh78] J.-M. Lehn, Pure and Applied Chemistry **50**, 871-892 (1978).

[Leh85] J.-M. Lehn, Science **227**, 849-856 (1985).

[Leh93] J.-M. Lehn, Science **260**, 1762-1763 (1993).

[Li94] G. Li and L.B. McGown, Science **264**, 249-251 (1994).

[Mas11] E. Masson, Y.M. Shaker, J.-P. Masson, and M.E. Kordesch, Organic Letters **13**, 3872-3875 (2011).

[Mul94] P. Muller, Pure and Applied Chemistry **66**, 1077-1184 (1994).

[Mut11] L. Mutihac, J.H. Lee, J.S. Kim, and J. Vicens, Chemical Society Reviews **40**, 2777-2796 (2011).
[Ovc74] Y.A. Ovchinnikov, Membrane-Active Complexones, Elsevier : Amsterdam, Pays-Bas (1974).
[Ped88] C.J. Pedersen, Angewandte Chemie International Edition **27**, 1021-1027 (1988).
[Pis96] G. Pistolis and A. Malliaris, The Journal of Physical Chemistry **100**, 15562-15568 (1996).
[Rab06] L. Rabara, M. Aranyosiova, and D. Velic, Applied Surface Science **252**, 7000-7002 (2006).
[Ric08] C.I. Richards, S. Choi, J.-C. Hsiang, Y. Antoku, T. Vosch, A. Bongiorno, Y.-L. Tzeng, and R.M. Dickson, Journal of the American Chemical Society **130**, 5038-5039 (2008).
[Rud02] D.M. Rudkevich, Bulletin of the Chemical Society of Japan **75**, 393-413 (2002).
[Sze88] J. Szejtli, Cyclodextrin Technology, Kluwer Academic Publishers : Dordrecht, Pays-Bas (1988).
[Uya06a] T. Uyar, A. El-Shafei, X. Wang, J. Hacaloglu, and A.E. Tonelli, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry **55**, 109-121 (2006).
[Uya06b] T. Uyar, H.S. Gracz, M. Rusa, I.D. Shin, A. El-Shafei, and A.E. Tonelli, Polymer **47**, 6948-6955 (2006).
[Vos07] T. Vosch, Y. Antoku, J.-C. Hsiang, C.I. Richards, J.I. Gonzalez, and R.M. Dickson, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **104**, 12616-12621 (2007).
[You01] D. Young, Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems, Wiley : New York, États-Unis d'Amérique (2001).

2 Concepts généraux de modélisation moléculaire

L'objectif de ce chapitre est de familiariser le lecteur avec diverses notions et méthodes de la chimie théorique auxquelles nous avons eu recours lors de notre doctorat. Les simulations moléculaires théoriques peuvent se faire soit à l'aide de modèles empiriques employant la mécanique classique, soit en mécanique quantique. Des méthodes semi-empiriques, ou hybrides mécanique quantique/mécanique classique existent également, mais elles n'ont pas été utilisées ici. Un troisième point développera une série de propriétés que nous avons considérée pour les différents systèmes moléculaires étudiés.

2.1 En mécanique classique

2.1.1 La mécanique moléculaire

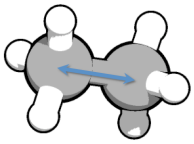
La mécanique moléculaire (MM) se base sur la mécanique classique, en représentant les molécules comme un ensemble de particules, les noyaux, maintenues ensemble par des forces élastiques, les liaisons. Ainsi, l'énergie potentielle d'un système (supra)moléculaire est obtenue *via* une série de fonctions analytiques rassemblées en un champ de forces (FF, pour *Force Field*) comprenant des termes entre atomes liés : élongation de liaisons, déformation d'angles de valence, torsion d'angles dièdres, … ; ainsi que des termes entre atomes non liés : interactions coulombiennes et de van der Waals (vdW). Ce FF permet d'évaluer une hypersurface d'énergie potentielle pour chaque assemblage moléculaire, ce qui permet de procéder à des

optimisations de géométrie en minimisant les forces appliquées sur les atomes, de calculer des propriétés thermodynamiques, de simuler des spectres vibrationnels, … Sachant que les électrons ne sont considérés qu'implicitement, la MM ne permet toutefois pas d'étudier des effets électroniques, tels que des ruptures ou formations de liaisons [Lip98]. Au cours de nos travaux de recherche, nous avons employé deux FFs : Amber [Cor95, Wan00] et MMFF94 [Hal96a-e].

2.1.2 Le champ de forces Amber

Le FF Amber est particulièrement adapté à la simulation de systèmes moléculaires "biologiques", tels que des peptides et des acides nucléiques. Les fonctions d'énergie potentielle sont définies comme suit :

- Les élongations de liaisons



Le potentiel d'élongation d'une liaison (kcal.mol^{-1}) entre deux atomes *i* et *j* est défini selon la loi de Hooke. Pour chaque paire d'atomes, k_{ij} (kcal.mol^{-1}.Å^{-2}) est la constante de force, r_{0ij} (Å) est la longueur de liaison de référence et r_{ij} (Å) est la distance entre les atomes *i* et *j*.

$$V_{élongation\ \ liaisons} = \sum_{liaisons} \frac{1}{2} k_{ik} \left(r_{ij} - r_{0ij} \right)^2 \qquad \text{[éq. 2-1]}$$

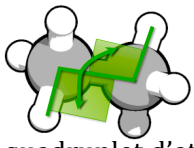
- Les déformations d'angles de valence

Le potentiel de déformation d'un angle de valence α (kcal.mol^{-1}) est également défini selon

la loi de Hooke. Pour chaque angle, k_α (kcal.mol^{-1}.rad^{-2}) est la constante de force, θ_0 (rad) est l'amplitude de référence et θ_α (rad) est l'amplitude de l'angle α.

$$V_{déformation\ \ angles} = \sum_{angles} \frac{1}{2} k_\alpha \left(\theta_\alpha - \theta_0\right)^2 \qquad \text{[éq. 2-2]}$$

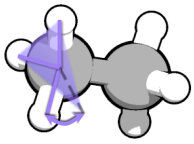
- Les déformations d'angles dièdres



Le potentiel de déformation d'un angle dièdre ϕ (kcal.mol^{-1}) est défini *via* une série de Fourier de un à trois termes (n=1-3), en fonction du quadruplet d'atomes concernés. Pour chaque angle, V_n (kcal.mol^{-1}) sont des constante(s) de torsion (de une à trois), γ (0 ou π rad) sont autant d'angle(s) de phase et ϕ (rad) est l'amplitude de l'angle de torsion. Les termes de la série de Fourier sélectionnés ne vont pas forcément dans l'ordre (du premier au troisième), mais sont toujours parmi les quatre premiers. Par exemple, pour la torsion avec des atomes de classe 1-1-2-14 (*cf.* Annexe 1), pouvant correspondre à la succession des trois atomes de carbone dans une unité alanine et d'un azote d'un acide aminé voisin, seuls les deuxième et quatrième termes de la série interviennent dans le potentiel de déformation d'angle dièdre.

$$V_{angles\ \ de\ \ torsion} = \sum_{torsions} \frac{1}{2} V_n \left[1 + \cos\left(n\phi - \gamma\right)\right] \qquad \text{[éq. 2-3]}$$

- Les déformations hors du plan

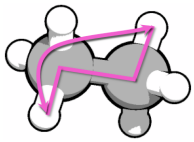


Le potentiel de déformation hors du plan (kcal.mol^{-1}), aussi appelé de torsion impropre, intervient pour un triplet d'atomes *j*, *k* et *l* liés à un atome central *i*. L'angle χ_{ijkl} (rad) est défini entre le plan *ijk* et la liaison *il*. Il s'agit en réalité du deuxième terme de la série de

Fourier du potentiel de déformation d'angle dièdre (éq. 2-3), avec un angle de phase γ qui vaut toujours π rad.

$$V_{déformations\ \ hors-plan} = \sum_{hors-plan} \frac{1}{2} V_2 \left[1 + \cos\left(2\chi_{ijkl} - \gamma\right)\right] \quad \text{[éq. 2-4]}$$

- Les interactions de van der Waals



Le potentiel de vdW (kcal.mol^{-1}) est défini entre deux atomes *i* et *j* de molécules différentes, ou ayant au minimum trois liaisons d'écart dans la même molécule. En particulier, dans ce dernier cas appelé « relation 1-4 », un facteur d'échelle de 1/2 est appliqué. Il s'agit d'un potentiel de Lennard-Jones. Pour chaque paire d'atomes *ij*, r_{0ij} (Å) est la distance de référence, ε_{ij} (kcal.mol^{-1}) est la profondeur du puits énergétique correspondant, r_{ij} (Å) est la distance entre les atomes *i* et *j* et *N* est le nombre total d'atomes.

$$V_{van\ \ der\ \ Waals} = \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=\ j+1}^{N} \varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^{6} \right] \quad \text{[éq. 2-5]}$$

- Les interactions coulombiennes

Le potentiel de Coulomb (kcal.mol^{-1}) est défini entre deux atomes *i* et *j* de molécules différentes, ou ayant au minimum une relation 1-4 dans la même molécule, avec à nouveau, dans ce cas particulier, un facteur d'échelle, cette fois-ci de $\frac{1}{1,2}$. q_i et q_j (C) sont les charges ponctuelles attribuées aux atomes, ε_0 (C^2.kcal^{-1}.mol.Å^{-1}) est la

$$V_{Coulomb} = \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^{N} \left(\frac{q_i q_j}{4\pi\varepsilon_0 \varepsilon r_{ij}} \right) \quad \text{[éq. 2-6]}$$

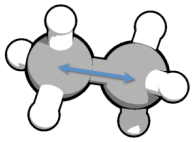
permittivité du vide, et ε est la constante diélectrique du solvant représenté implicitement (*cf.* Point 2.1.4.2).

La liste complète des types d'atomes de ce FF est répertoriée dans l'Annexe 1.

2.1.3 Le champ de forces MMFF94

Le FF MMFF94 a été développé pour l'étude de molécules organiques en solution. Son fonctionnement général, et plus particulièrement son mode de sélection des paramètres (*cf.* Point 5.3.2), est très élaboré par comparaison avec la plupart des FFs classiques. Les différentes composantes de l'énergie potentielle sont calculées selon les expressions suivantes :

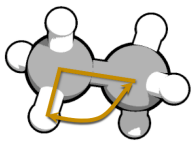
- Les élongations de liaisons



Le potentiel d'élongation d'une liaison (kcal.mol^{-1}) entre deux atomes *i* et *j* est un développement à la quatrième puissance d'un potentiel de Morse. Pour chaque paire d'atomes, k_{ij} (mdyn.Å^{-1}) est la constante de force, r_{0ij} (Å) est la longueur de liaison de référence, *cs* vaut -2 Å^{-1}, 143,925 est un facteur de conversion pour passer des mdyn.Å aux kcal.mol^{-1} et r_{ij} (Å) est la distance entre les atomes *i* et *j*.

$$V_{élongation\ \ liaisons} = \sum_{liaisons} 143{,}9325 \frac{1}{2} k_{ik}\left(r_{ij} - r_{0ij}\right)^2 \times\left[1 + cs\left(r_{ij} - r_{0ij}\right) + 7/12\, cs^2\left(r_{ij} - r_{0ij}\right)^2\right] \quad \text{[éq. 2-7]}$$

- Les déformations d'angles de valence



Le potentiel de déformation d'un angle de valence α (kcal.mol^{-1}) utilise une expansion cubique. Pour chaque angle, k_α (mdyn.Å.rad^{-2}) est la constante de force, θ_0 (rad) est l'amplitude de référence, *cb* est une constante qui vaut -0,4 rad^{-1} et θ_α (rad) est l'amplitude de l'angle α.

Si l'atome central est hybridé *sp*, l'angle de valence sera proche de la linéarité et l'éq. 2-9 sera alors utilisée au lieu de la relation 2-8.

$$V_{déformation\ \ angles} = \sum_{angles} 0{,}043844 \frac{1}{2} k_\alpha (\theta_\alpha - \theta_0)^2 \times \left[1 + cb(\theta_\alpha - \theta_0)\right] \qquad \text{[éq. 2-8]}$$

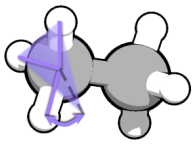
$$V_{déformation\ angles} = \sum_{angles} 143{,}9325 k_\alpha (1 + \cos\theta_\alpha) \qquad \text{[éq. 2-9]}$$

- Les déformations d'angles dièdres

Le potentiel de déformation d'un angle dièdre ϕ (kcal.mol^{-1}) est défini *via* une série de Fourier de un à trois termes (parmi les trois premiers de la série), en fonction du quadruplet d'atomes concernés. Pour chaque angle, V_n (kcal.mol^{-1}) sont des constante(s) de torsion (de une à trois) et ϕ (rad) est l'amplitude de l'angle de torsion.

$$V_{angles\ \ de\ \ torsion} = \sum_{torsions} \frac{1}{2} \begin{Bmatrix} V_1\left[1 + \cos(\phi)\right] \\ +V_2\left[1 - \cos(2\phi)\right] \\ +V_3\left[1 + \cos(3\phi)\right] \end{Bmatrix} \qquad \text{[éq. 2-10]}$$

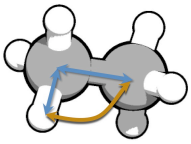
- Les déformations hors du plan



Le potentiel de déformation hors du plan (kcal.mol^{-1}) intervient pour un triplet d'atomes *j*, *k* et *l* liés à un atome central *i*. Pour chaque quadruplet, k_{ijkl} (mdyn.Å.rad^{-2}) est la constante de force. Cette dernière est utilisée pour les trois angles hors du plan autour de l'atome central *i* et χ_{ijkl} (rad) est l'amplitude de l'angle entre le plan *ijk* et la liaison *il*.

$$V_{déformations\ \ hors-plan} = \sum_{hors-plan} 0{,}043844 \frac{k_{ijkl}}{2} \chi^2_{ijkl} \qquad \text{[éq. 2-11]}$$

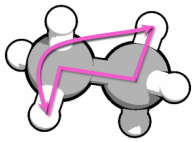
- Les couplages d'élongation de liaisons et de déformation d'angles de valence



Le potentiel de couplage d'élongation de liaisons et de déformation d'angles de valence (kcal.mol^{-1}) intervient entre trois atomes *i*, *j* et *k*. Pour chaque couplage, k_{ijk} et k_{kji} (mdyn.rad^{-1}) sont, respectivement, les constantes de forces pour l'élongation des liaisons *ij* et *jk*. Les autres termes ont été définis aux éqs 2-7 et 2-8. Ce potentiel de couplage est omis lorsque l'éq. 2-9 est utilisée.

$$V_{couplages\ \ liaisons\ \ angle} = \sum_{angles} \left\{ \begin{array}{l} 2{,}51210 \left[\begin{array}{l} k_{ijk}\left(r_{ij} - r_{0ij}\right) + \\ k_{kji}\left(r_{kj} - r_{0kj}\right) \end{array} \right] \\ \times\left(\theta_\alpha - \theta_0\right) \end{array} \right\} \qquad \text{[éq. 2-12]}$$

- Les interactions de van der Waals



Le potentiel de vdW (kcal.mol^{-1}) dit « amorti-14-7 »† est calculé entre deux atomes *i* et *j* de molécules différentes, ou ayant au minimum trois liaisons d'écart dans la même molécule. Pour chaque paire d'atomes *ij*, r_{0ij} (Å) est la distance de référence entre les atomes *i* et *j*, ε_{ij} (kcal.mol^{-1}) est la profondeur du puits énergétique correspondant, r_{ij} (Å) est la distance entre les atomes *i* et *j* et *N* est le nombre total d'atomes.

$$V_{van\ \ der\ \ Waals} = \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^{N} \left[\varepsilon_{ij} \left(\frac{1{,}07 r_{0ij}}{r_{ij} + 0{,}07 r_{0ij}} \right)^7 \times \left(\frac{1{,}12 r_{0ij}^7}{r_{ij}^7 + 0{,}12 r_{0ij}^7} - 2 \right) \right] \qquad \text{[éq. 2-13]}$$

- Les interactions coulombiennes

Le potentiel dit « amorti » de Coulomb (kcal.mol^{-1}) est défini entre deux atomes *i* et *j* de molécules différentes, ou ayant au minimum une relation 1-4 dans la même molécule, avec, dans ce cas particulier, un facteur d'échelle de 0,75. q_i et q_j (C) sont les charges ponctuelles attribuées aux atomes, ε_0 (C^2.kcal^{-1}.mol.Å^{-1}) est la permittivité du vide, et ε est la constante diélectrique du solvant représenté implicitement (*cf.* Point 2.1.4.2). δ est une constante d' « amortissement électrostatique » et vaut 0,05 Å ; *n* vaut 1, sauf si une constante diélectrique dépendante de la distance est utilisée, auquel cas *n*=2. La formulation particulière « amortie »

† La formulation analytique ne correspond pas à une vraie distribution 14-7 de par le terme d'amortissement r_{0ij} au dénominateur.

par le facteur δ permet d'éviter les collisions entre atomes de charges opposées. Le facteur 332,0716 permet la conversion de électron^2.Å^{-1} en kcal.mol^{-1}.

$$V_{Coulomb} = \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^{N} 332{,}0716 \left\{ \frac{q_i q_j}{\varepsilon_0 \varepsilon \left(r_{ij} + \delta\right)^n} \right\} \qquad \text{[éq. 2-14]}$$

La liste complète des types d'atomes de ce FF est répertoriée dans l'Annexe 2.

2.1.4 Le solvant

La représentation des solvants est d'une grande importance en simulations moléculaires. La solvatation aqueuse, le cas particulier le plus courant, apporte des modifications de structure au soluté par rapport à sa forme à l'état gazeux. Ces modifications sont dues à une combinaison d'effets distincts, l'un d'entre eux étant la polarisation électrique du solvant, que l'on peut quantifier par sa constante diélectrique. Celle-ci va permettre une relaxation de la structure et de la distribution des charges du soluté. Comme cette relaxation est une distorsion par rapport à la structure du système en phase gazeuse, elle résulte en une augmentation de l'énergie interne du soluté et de l'énergie libre du solvant, qui contrebalancent en partie la diminution d'énergie libre du système entier, due à des interactions plus favorables entre le solvant polarisé et le soluté. Les effets sus-cités peuvent être regroupés sous le terme d'ENP (pour Électronique, Nucléaire et Polarisation), ce terme incluant la variation d'énergie nucléaire et électronique lors de la relaxation, ainsi que l'énergie libre de polarisation du solvant. Il y a également une variation d'énergie libre totale due à la formation d'une couche de solvant autour du

soluté (énergie de cavitation), ainsi que d'autres effets, telles les forces attractives de dispersion entre le soluté et les molécules de solvant. À cela s'ajoutent encore les variations de structure résultant de cette insertion dans le solvant. Celles-ci sont reprises sous le terme de CDS (pour Cavitation, Dispersion et orientation du Solvant). Les différents modèles de solvatation prennent (ou non) en compte ces différents termes.

2.1.4.1 La solvatation explicite

La considération explicite de centaines, voire de milliers, de molécules de solvant en modélisation moléculaire ne peut pratiquement se faire qu'à l'aide d'un FF, la taille importante de tels systèmes rendant difficile l'utilisation de méthodes de la chimie quantique [Jor89]. La considération explicite des molécules de solvant présente des avantages et des inconvénients. L'un des plus grands défauts est sans doute l'absence de considération de la polarisation de l'eau dans le terme d'ENP. On remarquera également l'omission des effets de multipôles, sachant que les potentiels des FFs fonctionnent le plus souvent par paires d'atomes. Un autre problème est celui des charges centrées sur les atomes (ou groupes d'atomes), leur distribution n'étant pas discontinue dans la réalité. Par ailleurs, cette approche rend difficile la détermination de propriétés dépendant de l'entropie, l'exploration de l'espace des phases étant fort complexe lorsque les nombreuses molécules de solvant apparaissent explicitement. Les avantages de la méthode sont liés à la présence de détails moléculaires en rapport avec la solvatation. Qui plus est, la solvatation explicite inclut le terme de CDS et plusieurs propriétés qui ne peuvent être définies qu'en cas de solvatation explicite : la fonction de distribution radiale $g(r)$, la taille et la

stabilité de la première couche de solvatation, des fonctions de corrélation dépendant du temps (*cf.* Point 2.3), …

2.1.4.2 La solvatation implicite

La solvatation implicite est plus simple, son influence sur le soluté apparaissant à travers la considération de la constante diélectrique du solvant et d'une méthodologie faisant correspondre les propriétés du solvant continu à des moyennes statistiques obtenues pour le solvant réel. L'absence de molécules de solvant explicites permet de s'affranchir de la nécessité d'une distance de *cut-off* (*cf.* Point 2.1.6) pour l'évaluation des interactions non liantes, et rend l'exploration de l'espace des phases plus aisée. *A contrario*, il ne sera pas possible d'obtenir les propriétés citées plus haut, nécessitant une présence explicite des molécules de solvant (*g(r)*, …). Par ailleurs, la séparation entre l'enthalpie et l'entropie devient problématique lors de calculs de variations d'énergie libre, ces deux quantités n'étant pas considérées de façon distincte.

Le modèle de solvatation implicite GB/SASA employé lors de nos travaux est une combinaison de deux modèles plus simples : *Generalized Born/Solvent Accessible Surface Area*. GB englobe les effets de polarisation du solvant pour tenir compte du terme d'ENP, tandis que SASA comprend les contributions de cavitation et de vdW, soit le terme de CDS.

Le modèle GB définit la contribution de polarisation de l'énergie libre de solvatation ΔG_p selon [Tuc89, Cra92] :

$$\Delta G_p = -1/2\left(1 - 1/\varepsilon\right)\sum_{i,j} q_i q_j \gamma_{ij} \qquad \text{[éq. 2-15]}$$

où i et j courent sur les centres atomiques et γ_{ij} est une fonction dépendante de la distance entre les atomes i et j et de leurs rayons ioniques effectifs, aussi appelé rayon effectif de Bohr.

Le modèle SASA part du postulat que l'énergie libre de solvatation d'un composé – ou tout du moins le terme de CDS ΔG_s – peut être obtenue en sommant des contributions relatives aux groupements constituant ledit composé. Ceci nécessite donc un découpage de la molécule en atomes et/ou en groupements. La participation de chaque atome/groupement dépendra de sa surface exposée au solvant, que l'on évalue par la surface de la première couche de solvation. L'énergie libre de solvatation ΔG_s sera exprimée selon :

$$\Delta G_s = \sum_i \sigma_i B_i \qquad \text{[éq. 2-16]}$$

où la somme est calculée sur tous les atomes/groupements et où B_i et σ_i sont respectivement la surface accessible calculée (Å^2) et la tension de surface de cet atome/groupement [Her72, Eis86]. Dans la pratique, σ_i est une constante fixée à 7,2 kcal.mol^{-1}.Å^{-2} [Sti90]. La façon la plus courante de calculer la surface accessible est de considérer une molécule de solvant sphérique « roulant » sur la surface de vdW de la molécule. On obtient ainsi la surface accessible au solvant, ou SASA [Lee71, Tom05]. Ceci correspond à la surface obtenue en plaçant aux positions atomiques des sphères de rayon égal à la somme du rayon de vdW de chaque atome et de celui de la molécule de solvant, également modélisée par une sphère (Figure 2-1). Pour l'eau, ce dernier rayon est généralement fixé à 1,4 Å.

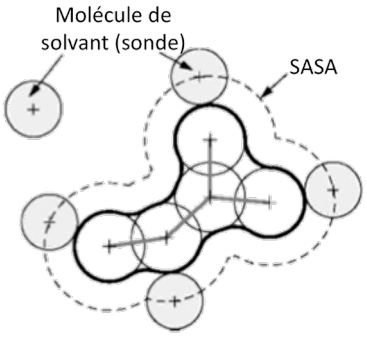


Figure 2-1 : Surface accessible au solvant (SASA) [Tom05].

2.1.5 L'optimisation de géométrie

L'optimisation de la géométrie d'un assemblage à plus de deux atomes correspond à la minimisation d'une fonction multidimensionnelle, à savoir le potentiel défini par le FF, en fonction des coordonnées atomiques dans l'espace. Cette recherche de minima, et plus particulièrement du minimum global de l'hypersurface d'énergie potentielle, peut se faire selon une variété de méthodes [Fie99] : sans aucune dérivation, avec des dérivées premières, avec des dérivées premières et secondes, ou encore avec des dérivées premières et des approximations sur les dérivées secondes de l'énergie potentielle par rapport aux coordonnées atomiques dans l'espace. Les algorithmes employés lors de nos travaux font partie de cette dernière catégorie.

La dérivée première de l'énergie potentielle par rapport aux coordonnées atomiques, soit le gradient, donne une information sur la direction menant aux points critiques (dont les minima), tandis que la dérivée seconde correspond à la matrice hessienne H et renseigne sur la courbure de l'hypersurface d'énergie potentielle, ce qui permet de prédire où se produiront les changements de pente, et donc la localisation des points critiques. Cependant, les dérivations de l'énergie potentielle à chaque étape d'optimisation ne permettent de connaître que la direction et le sens de l'hypervecteur de déplacement sur l'hypersurface d'énergie potentielle, mais pas sa norme. Une méthode permettant de contourner cette inconnue est la recherche linéaire : à partir du point de départ sur l'hypersurface d'énergie

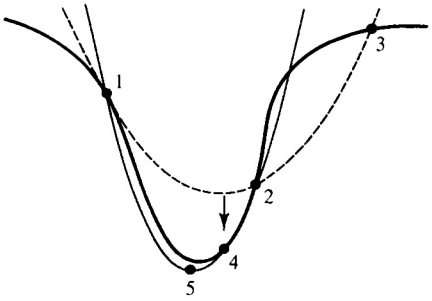


Figure 2-2 : Illustration de la recherche linéaire. Le trait plein gras représente le potentiel selon la direction de l'hypervecteur de déplacement sur l'hypersurface d'énergie potentielle. Une fonction quadratique (pointillés) est ajustée sur les points 1, 2 et 3. Son minimum donne le point 4. Une nouvelle fonction quadratique (trait plein fin) est ajustée sur 1, 2 et 4. Les minima des fonctions quadratiques successives se rapprochent progressivement de celui du potentiel selon la direction de l'hypervecteur [Lea01].

potentielle, l'énergie est calculée à deux autres points sur la direction et dans le sens de l'hypervecteur défini sur base du gradient et éventuellement de la matrice hessienne du potentiel (Figure 2-2). Une fonction polynomiale, souvent quadratique, est ajustée sur ces trois points et le minimum de cette fonction est retenu, tandis que, parmi les trois points de départ, celui de plus haute énergie est écarté. Le processus est ensuite répété sur les trois points restants, et ainsi de suite jusqu'à atteindre le minimum sous contrainte sur l'hypervecteur, dans la région limitée par le choix des premiers points. Ce processus itératif est répété à chaque étape de l'optimisation de géométrie, où un nouvel hypervecteur sera calculé [Lea01].

Les méthodes de quasi-Newton permettent un calcul économique de la matrice hessienne. Il est ici question d'approximer cette dernière d'une itération à l'autre, en employant les positions sur l'hypersurface d'énergie potentielle et les dérivées du potentiel d'une itération à l'autre. Un algorithme des plus efficaces à cet égard est celui de Broyden, Fletcher, Goldfarb et Shanno [Lea01] :

$$H(\mathbf{b}) = H(\mathbf{a}) + \frac{(\mathbf{b}-\mathbf{a}) \otimes (\mathbf{b}-\mathbf{a})}{(\mathbf{b}-\mathbf{a}) \cdot \left[\nabla V(\mathbf{b}) - \nabla V(\mathbf{a})\right]} \qquad \text{[éq. 2-17]}$$

$$- \frac{\left\{H(\mathbf{a}) \cdot \left[\nabla V(\mathbf{b}) - \nabla V(\mathbf{a})\right]\right\} \otimes \left\{H(\mathbf{a}) \cdot \left[\nabla V(\mathbf{b}) - \nabla V(\mathbf{a})\right]\right\}}{\left[\nabla V(\mathbf{b}) - \nabla V(\mathbf{a})\right] \cdot H(\mathbf{a}) \cdot \left[\nabla V(\mathbf{b}) - \nabla V(\mathbf{a})\right]}$$

$$+ \left\{\left[\nabla V(\mathbf{b}) - \nabla V(\mathbf{a})\right] \cdot H(\mathbf{a}) \cdot \left[\nabla V(\mathbf{b}) - \nabla V(\mathbf{a})\right]\right\} \mathbf{u} \otimes \mathbf{u}$$

où $$\mathbf{u} = \frac{(\mathbf{b}-\mathbf{a})}{(\mathbf{b}-\mathbf{a}) \cdot \left[\nabla V(\mathbf{b}) - \nabla V(\mathbf{a})\right]}$$

$$- \frac{\left\{H(\mathbf{a}) \cdot \left[\nabla V(\mathbf{b}) - \nabla V(\mathbf{a})\right]\right\}}{\left[\nabla V(\mathbf{b}) - \nabla V(\mathbf{a})\right] \cdot H(\mathbf{a}) \cdot \left[\nabla V(\mathbf{b}) - \nabla V(\mathbf{a})\right]}$$

Dans l'éq. 2-17, **a** et **b** sont les matrices contenant les coordonnées cartésiennes des atomes, à deux positions différentes sur l'hypersurface d'énergie potentielle.

Une variante de cette méthode, LBFGS (pour *Limited memory Broyden, Fletcher, Goldfarb, Shanno*), est implémentée dans le programme Minimize de Tinker. Elle permet, comme son nom l'indique, une utilisation plus efficace de la mémoire (en termes de ressources informatiques). La différence avec BFGS réside dans la mise à jour de la matrice hessienne d'une itération à l'autre : seules les corrections sont conservées. Lorsque la mémoire attribuée à ce processus vient à manquer, les corrections des itérations les plus anciennes sont éliminées pour libérer de la place, et ainsi, à chaque nouvelle itération, les nouvelles corrections sont stockées au détriment des plus anciennes [Liu89].

Tinker inclut également une méthode d'optimisation de quasi-Newton plus rigoureuse à travers le programme Optimize, qui évite d'avoir recours à la recherche linéaire [Dav75, Sha78a-b].

D'une manière générale, Minimize sera utilisé pour des minimisations de la fonction d'énergie potentielle jusqu'à un

degré de convergence de 0,1 kcal/mol, tandis qu'Optimize ne sera employé que dans un second temps, lorsqu'il sera désirable d'atteindre une précision de l'ordre de 0,01 kcal/mol.

2.1.6 Les conditions de périodicité

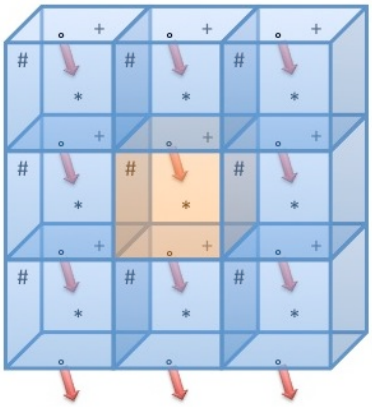


Figure 2-3 : Illustration des PBCs. La particule « ° » sortant d'un côté de la boîte rentre du côté opposé.

Les conditions de périodicité, ou PBCs (*Periodic Boundary Conditions*), permettent de simuler un système infini en répétant périodiquement dans les trois dimensions de l'espace le contenu d'une boîte, le plus souvent cubique ou parallélépipède rectangle [All87, Lea01]. Celles-ci sont d'un grand intérêt dans les états condensés, et plus particulièrement dans les solides et les solutions où le solvant est représenté de façon explicite. Lorsqu'une molécule sort par un côté de la boîte avec des vecteurs vitesse et accélération donnés, la périodicité du système impose qu'elle entre simultanément du côté opposé avec ces même vecteurs vitesse et accélération (Figure 2-3). Dans ce contexte, les interactions non liantes de Coulomb et de vdW (*cf.*

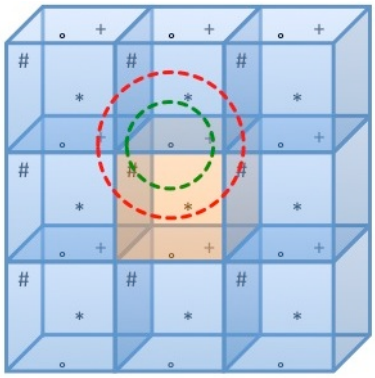


Figure 2-4 : Illustration des *cut-off*. La distance de *cut-off* autour de la particule « ° » doit être inférieure ou égale à la moitié du plus petit côté de la boîte (vert), sinon « ° » pourra interagir à la fois avec la particule « * » et son image (rouge).

Points 2.1.2 et 2.1.3) permettraient qu'une molécule interagisse avec sa propre image ou simultanément avec une molécule voisine et l'image de celle-ci, ce qui générerait une symétrie artificielle dépendant des paramètres géométriques de la boîte. Afin d'éviter cet artefact, il convient d'appliquer la convention de l'image minimale (*minimal image convention*) et des *cut-off*. Pour ce faire, une distance de *cut-off* est définie de telle sorte qu'elle soit plus petite ou égale à la moitié du plus petit côté de la boîte (Figure 2-4). Ainsi, lorsque les interactions non liantes seront calculées pour chaque atome ou groupement, on ne prendra en compte que les plus proches partenaires, ceux dont le centre sera à une distance inférieure ou égale à celle de la distance de *cut-off*. Il faut toutefois être conscient que les *cut-off* introduisent une discontinuité dans l'énergie potentielle. En effet, bien que les interactions de vdW approchent rapidement zéro en fonction de la distance (éqs 2-5 et 2-13), les interactions électrostatiques, quant à elles, décroissent moins rapidement (éqs 2-6 et 2-14). Afin de contourner ce problème, Tinker applique par défaut une fonction de changement polynomiale (*switching function*) sur un court intervalle de distance précédant le *cut-off* pour les termes énergétiques proches de zéro dans cette zone. Pour les effets électrostatiques qui peuvent encore être larges aux distances de *cut-off*, une fonction de changement à deux polynomiales combinées est utilisée, l'une couvrant le potentiel d'interaction de l'origine jusqu'à la distance de *cut-off*, l'autre n'intervenant qu'à proximité du *cut-off* [Ste94].

2.1.7 Les ensembles statistiques

Lorsque s'appliquent des PBCs en dynamique moléculaire (DM) (*cf.* Point 2.1.8), il convient de définir l'ensemble statistique dans

lequel le système moléculaire ou supramoléculaire va être modélisé. Parmi la variété d'ensembles possibles, citons [All87] :

- l'ensemble microcanonique NVE, où le nombre de particules (N), le volume de la boîte périodique (V) et l'énergie totale du système moléculaire ou supramoléculaire (E) seront constants ;
- l'ensemble canonique NVT, où N, V et la température T seront constants ;
- l'ensemble isotherme-isobare NPT, où N, T et la pression P seront constants.

Bien d'autres ensembles peuvent être envisagés, mais ceux suscités sont les plus courants.

Maintenir N, V et E constants au cours d'une simulation en DM ne requiert aucun effort particulier. L'ensemble microcanonique est le plus simple à établir dans une simulation en DM, mais il est aussi celui qui est le plus éloigné des conditions expérimentales.

Un thermostat peut être employé afin de fixer la valeur de T. La température instantanée étant reliée à l'énergie cinétique instantanée E_k qui est elle-même en rapport avec les vitesses atomiques v_i instantanées (éqs 2-18 et 2-19), la température du système moléculaire peut être maintenue constante par une correction apportée aux vitesses atomiques à chaque pas dynamique :

$$E_k = \frac{3}{2}\mathrm{N}k_B\mathrm{T} \qquad \text{[éq. 2-18]}$$

$$E_k = \sum_i \frac{m_i v_i^2}{2} \qquad \text{[éq. 2-19]}$$

Des éqs 2-18 et 2-19, on peut formuler T selon :

$$\mathrm{T} = \frac{1}{2}\sum_i \frac{2}{3}\frac{m_i v_i}{\mathrm{N}k_B} \qquad \text{[éq. 2-20]}$$

La valeur de la constante de correction λ que l'on apporte aux vitesses atomiques dépend de la différence ΔT entre la température imposée T' et la température effective T [Lea01]. Ainsi, ΔT peut être exprimé par :

$$\Delta T = \frac{1}{2}\sum_i \frac{2}{3}\frac{m_i(\lambda v_i)^2}{N k_B} - \frac{1}{2}\sum_i \frac{2}{3}\frac{m_i v_i}{N k_B} \qquad \text{[éq. 2-21]}$$

où le premier terme est T' et le second terme est T (*cf.* éq. 2-20). λ étant constante, on peut reformuler l'éq. 2-21 selon :

$$\Delta T = T\left(1-\lambda^2\right) \qquad \text{[éq. 2-22]}$$

De là, λ peut s'écrire :

$$\lambda = \sqrt{T'/T} \qquad \text{[éq. 2-23]}$$

Il s'agit de la formulation la plus simple pour λ, qui annule toute fluctuation de température. Cette correction n'est pas physique et ne permet pas de générer des distributions des vitesses atomiques obéissant à la bonne distribution des probabilités ou au bon ensemble statistique. Dans les systèmes réels, des fluctuations sont présentes à l'échelle moléculaire. Le thermostat de Berendsen, que nous avons utilisé lors de nos simulations en DM avec la suite de logiciels de simulation Tinker, permet de tenir compte de ces faibles variations autour de T' en exprimant la variation de T au cours du temps selon [Fie99, Lea01] :

$$\frac{dT}{dt} = \frac{1}{\tau}(T'-T) \qquad \text{[éq. 2-24]}$$

où τ est une constante de couplage, ayant des unités de temps, entre le contenu de la boîte périodique et un bain extérieur de température constante T'. D'une manière générale, l'introduction de τ permet une stabilisation exponentielle de la température. Il découle de l'éq. 2-24 que ΔT peut être exprimé selon :

$$\Delta T = \frac{\delta t}{\tau}(T'-T) \qquad \text{[éq. 2-25]}$$

En combinant les éqs 2-22 et 2-25, le facteur λ devient, dans la méthode de Berendsen :

$$\lambda = \sqrt{1 + \frac{\delta t}{\tau}\left(\frac{T'}{T} - 1\right)} \qquad \text{[éq. 2-26]}$$

Au plus τ est importante, au plus le couplage est faible, avec un retour à l'ensemble NVE dans le cas où τ est très grand ; Tinker utilise par défaut une valeur de 100 fs pour τ.
On constate que si $\delta t = \tau$, l'expression est équivalente à l'éq. 2-23. La méthode de Berendsen a pour avantage sa rapidité et sa robustesse, mais elle ne garantit pas que le système moléculaire obéisse à l'ensemble NVT.

Alternativement, le thermostat de Nosé-Hoover en chaîne [Hoo85], que nous avons utilisé pour les simulations en DM avec le programme CPMD (*cf.* Point 4.1.3), considère que le bain auquel est couplé le contenu de la boîte périodique fait partie intégrante du système [Fre96, Fie99, Hut12]. Dans ce cas, la température n'est pas directement corrigée par le facteur d'échelle λ, mais les équations du mouvement (*cf.* Point 2.1.8) sont modifiées de façon à tenir compte de ce couplage :

$$m_i \vec{a}_i = -\vec{\nabla} V - m_i \vec{v}_i \xi_1 \qquad \text{[éq. 2-27]}$$

avec

$$Q_1 \frac{d\xi_1}{dt} = \left(\sum_i m_i \vec{v}_i^{\,2} - \# \, k_B T'\right) - Q_1 \xi_1 \xi_2 \qquad \text{[éq. 2-28]}$$

et

$$Q_k \frac{d\xi_k}{dt} = \left(Q_{k-1}\xi_{k-1}^2 - k_B T'\right) - Q_k \xi_k \xi_{k+1}\left(1 - \delta_{kK}\right) \qquad \text{[éq. 2-29]}$$

où *k* va de 2 à *K*.

L'expression "en chaîne" vient du fait qu'il y a une succession de *K* thermostats. Chacun adapte la température du bain du précédent, à l'exception du premier qui modifie la température de la boîte périodique. Le terme # représente le nombre de degrés de liberté du système moléculaire dans la boîte périodique. Les variables ξ_k

sont des constantes de couplage au bain, pour chaque thermostat, définies par les éqs 2-28 et 2-29. Leur valeur dépend notamment de la différence entre l'énergie cinétique du système moléculaire et l'énergie cinétique-cible, elle-même fonction de la température désirée. Elles pourront ainsi en retour influer les équations du mouvement pour chaque atome, de façon à converger vers la température souhaitée. Les constantes Q_1 à Q_k sont des paramètres dits de "masses" fictives attachés à chaque thermostat. Idéalement leur valeur est déterminée par les relations :

$$Q_1 = \frac{\# k_B \mathrm{T}'}{\omega^2} \qquad \text{[éq. 2-30]}$$

$$Q_k = \frac{k_B \mathrm{T}'}{\omega^2} \qquad \text{[éq. 2-31]}$$

où ω est une fréquence vibrationnelle située entre 2000 et 4000 cm^{-1}, de sorte que le thermostat soit couplé aux modes de vibration typiques du système moléculaire. Le programme CPMD ne nécéssite d'ailleurs pas de valeurs pour Q_k, mais pour ω. Ce dernier thermostat est le plus coûteux en temps de calcul, mais est aussi le seul qui garantisse que le système moléculaire évolue bien dans le système NVT.

Des trois ensembles cités, NPT est le plus proche des conditions expérimentales les plus courantes. En plus d'un thermostat, cet ensemble nécessite un barostat, et doit permettre des variations du volume de la boîte périodique, *de facto*. Similairement à l'éq. 2-24, les variations de P au cours du temps autour de la pression désirée P' sont :

$$\frac{d\mathrm{P}}{dt} = \frac{1}{\tau_\mathrm{p}}\left(\mathrm{P}' - \mathrm{P}\right) \qquad \text{[éq. 2-32]}$$

où τ_p est une constante de couplage équivalente au τ de l'éq. 2-24, et vaut 2,0 dans la suite de logiciels de simulation Tinker (*cf.* Point

4.1.2). Dans le cas présent, le facteur d'échelle λ s'applique aux coordonnées de la boîte, en multipliant les trois côtés (pour autant que la boîte soit un parallélépipède rectangle) par $\lambda^{1/3}$. Ce facteur est relié à la compressibilité isotherme μ du milieu, toujours selon Berendsen :

$$\lambda = \beta \frac{\delta t}{\tau_p} (P' - P) \qquad \text{[éq. 2-33]}$$

Dans Tinker, β vaut par défaut $4{,}6.10^{-5}$ atm^{-1}, ce qui correspond à la compressibilité isotherme d'une solution aqueuse.

Il est important de noter que le thermostat et le barostat de Berendsen ne permettent pas de générer des trajectoires de DM dans les ensembles NVT ou NPT. La différence peut ne pas être fort marquée, mais lorsqu'il y a, par exemple, des phénomènes de différence de température entre le solvant et le soluté, la méthode de Berendsen a tendance à artificiellement ralentir le transfert d'énergie cinétique de l'un à l'autre, d'où l'importance d'une étape d'équilibrage suffisamment longue en DM [Fie99, Lea01]. L'avantage du thermostat et du barostat de Berendsen sur des méthodes alternatives est qu'ils sont à la fois simples et robustes, caractère qui revêt une importance particulière pour des simulations de DM de longue durée.

2.1.8 La dynamique moléculaire (DM)

La DM permet de simuler le mouvement des atomes d'un assemblage moléculaire ou supramoléculaire au cours du temps. Pour ce faire, les forces appliquées sur chaque atome $\vec{F}_i$ sont calculées par dérivation du potentiel *V* issu du FF :

$$\vec{F}_i = -\vec{\nabla} V \qquad \text{[éq. 2-34]}$$

Ensuite, les équations de Newton permettent de faire le lien avec l'accélération de chaque atome $\vec{a}_i$ en fonction de sa masse m_i :

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i \qquad \text{[éq. 2-35]}$$

Le potentiel généré par le FF étant continu, les mouvements atomiques sont tous couplés entre eux. La détermination de la position $\vec{r}_i(t)$ et de la vitesse $\vec{v}_i(t)$ de chaque atome en fonction du temps est un « problème à N corps », impossible à résoudre analytiquement. Des méthodes d'intégration numériques basées sur des variations finies de temps δt, ou pas d'intégration, peuvent être employées [Lea01]. Ces dernières permettent de calculer la position et la vitesse de chaque atome à un temps $n \times \delta t$ ($n \in \mathcal{N}$) en posant l'hypothèse que les forces restent constantes durant le pas d'intégration. Des trajectoires peuvent alors être générées pour les atomes dans l'espace des phases – l'espace construit à la fois sur les coordonnées cartésiennes *r* et sur les quantités de mouvement *p*.

Un intégrateur des plus populaires est celui de Verlet, centré sur un développement en série de Taylor autour de la position de chaque atome au temps *t*, $\vec{r}_i(t)$, pour pouvoir déterminer les positions au pas d'intégration suivant $\vec{r}_i(t+\delta t)$ [All87] :

$$\vec{r}_i(t+\delta t) = \vec{r}_i(t) + \vec{v}_i(t)\delta t + \frac{1}{2}\vec{a}_i(t)\delta t^2 + \ldots \qquad \text{[éq. 2-36]}$$

La méthode devant être réversible, les positions au pas d'intégration précédent $\vec{r}_i(t-\delta t)$ peuvent être dérivées de façon similaire :

$$\vec{r}_i(t-\delta t) = \vec{r}_i(t) - \vec{v}_i(t)\delta t + \frac{1}{2}\vec{a}_i(t)\delta t^2 - \ldots \qquad \text{[éq. 2-37]}$$

Verlet additionne les éqs 2-36 et 2-37 en négligeant les termes de la série de Taylor faisant intervenir les dérivées quatrièmes (et supérieures) des positions :

$$\vec{r}_i(t+\delta t) = 2\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(t-\delta t) + \vec{a}_i(t)\delta t^2 \qquad \text{[éq. 2-38]}$$

Les vitesses n'apparaissent pas dans l'éq. 2-38, mais peuvent être calculées en faisant la différence entre les éqs 2-36 et 2-37 :

$$\vec{v}_i(t) = \left[\vec{r}_i(t+\delta t) - \vec{r}_i(t-\delta t)\right] / (2\delta t) \qquad \text{[éq. 2-39]}$$

L'algorithme de Beeman [Bee76] (éqs 2-40 et 2-41), que nous utilisons lors des simulations en DM avec Tinker, est une variante de Verlet par introduction d'une formulation plus exacte des vitesses [All87]. Beeman permet ainsi une meilleure conservation de l'énergie, sachant que l'énergie cinétique se calcule sur base des vitesses atomiques :

$$\vec{r}_i(t+\delta t) = \vec{r}_i(t) + \vec{v}_i(t)\delta t + \frac{2}{3}\vec{a}_i(t)\delta t^2 - \frac{1}{6}\vec{a}_i(t-\delta t)\delta t^2 \qquad \text{[éq. 2-40]}$$

$$\vec{v}_i(t+\delta t) = \vec{v}_i(t) + \frac{1}{3}\vec{a}_i(t+\delta t)\delta t + \frac{5}{6}\vec{a}_i(t)\delta t - \frac{1}{6}\vec{a}_i(t-\delta t)\delta t \qquad \text{[éq. 2-41]}$$

Outre les coordonnées cartésiennes des atomes, leurs vitesses et accélérations doivent être définies au démarrage d'une DM. Si ces premières sont fournies par un modèle 3D du système moléculaire ou supramoléculaire (*cf.* Points 5.4 et 6.4 respectivement pour nos systèmes d'intérêt), les vitesses atomiques initiales peuvent être sélectionnées aléatoirement dans une distribution 3D de Maxwell-Boltzmann en tenant compte de la température choisie et de la masse de chaque atome. Tinker propose cependant l'option de fournir soi-même un nombre-source pour le générateur de nombre aléatoire, ce qui permet, si l'on démarre deux DM avec le même nombre-source, de reproduire les mêmes vitesses atomiques de départ pour de mêmes coordonnées atomiques de départ. Les accélérations,

quant à elles, sont dérivées du potentiel du FF, en combinant les éqs 2-34 et 2-35 :

$$\vec{a}_i = \frac{-\vec{\nabla} V}{m_i} \qquad \text{[éq. 2-42]}$$

Le choix de la valeur de δt dépend des systèmes simulés, ainsi que des conditions et approximations appliquées lors des simulations. D'une manière générale, δt doit être faible en comparaison au temps moyen entre deux collisions. Plus précisément, sa valeur est généralement choisie pour avoir un ordre de grandeur plus petit que la période de mouvement la plus basse dans le système moléculaire considéré. Concernant les molécules dont il est question dans nos travaux, les vibrations de plus hautes fréquences sont celles des liaisons C-H, dont la période est d'environ 10 fs [Lea01]. En conséquence, δt a été fixé à 1 fs pour toutes les DMs.

Toute DM débute par une étape d'équilibrage, où l'énergie totale évolue jusqu'à fluctuer autour d'une valeur d'équilibre. Ce n'est qu'après l'équilibrage que commence la DM dite de production des résultats. Les propriétés énergétiques, structurales et dynamiques de l'assemblage moléculaire ou supramoléculaire pourront alors être évaluées par le calcul de moyennes temporelles, selon :

$$\overline{A} = \lim_{t \to \infty} \frac{1}{t} \sum_i A_i(t) \qquad \text{[éq. 2-43]}$$

où $\bar{A}$ est une moyenne temporelle des valeurs $A_i(t)$, les valeurs instantanées d'une propriété A au temps t [Lip98, Chi10] (*cf.* Point 2.3.1).

2.1.9 Le Monte Carlo (MC)

Les simulations de MC diffèrent des simulations en DM par le fait que l'on explore l'hypersurface d'énergie potentielle sans

considérer la dimension temporelle des atomes et molécules [All87, Fie99]. Le principe de base est de générer des positions, orientations et conformations aléatoires pour les molécules du système d'intérêt. Cela dit, des changements purement aléatoires ont une haute probabilité de conduire à des situations d'énergie potentielle élevée – telles que des collisions entre atomes – qui n'auront le plus souvent que peu de poids lors de l'évaluation des moyennes d'ensemble de propriétés données (*cf.* Point 2.3.1). Pour contourner ce problème, l'algorithme de Metropolis propose l'utilisation de chaînes de Markov, à savoir une procédure qui impose que chaque nouvelle situation générée à partir de la situation précédente ne sera dépendante que de cette dernière, et que le nombre de nouvelles situations envisageables à partir d'une situation donnée n'est pas infini. Lors de nos simulations de MC, la condition d'acceptation de la nouvelle situation est formulée sur base de la différence d'énergie potentielle δE_p avec la situation précédente.

Plus précisément, pour la translation d'un seul atome d'une situation à l'autre, la distance de déplacement maximale devra être comprise dans un « cube de translation » de dimensions ajustables, centré sur cet atome. Une fois la nouvelle situation générée, la différence d'énergie potentielle par rapport à la situation précédente est calculée. Si elle est négative, la nouvelle situation est acceptée et l'on procède à l'itération suivante. En revanche, si elle est positive, on évaluera la probabilité relative de la nouvelle situation par rapport à la précédente en calculant le facteur de Boltzmann de la différence d'énergie potentielle, $e^{-\delta E_p/(k_B T)}$, où k_B est la constante de Boltzmann et T la température (en K). Un nombre aléatoire sera généré entre 0 et 1, et si le facteur de Boltzmann est supérieur à ce nombre, la nouvelle situation sera acceptée. Dans le cas contraire, la nouvelle situation

est rejetée et l'on considère la situation précédente une nouvelle fois, en lieu et place de la situation rejetée.
Tout comme pour la DM, le MC débute par un équilibrage du système avant l'étape de production.

2.1.10 Le recuit simulé (RS)

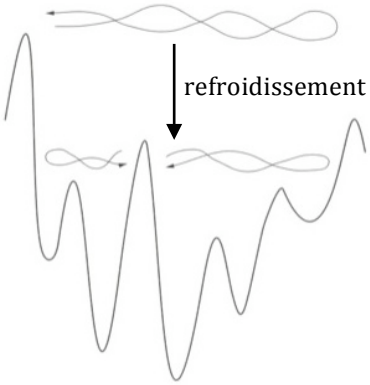


Figure 2-5 : Diagramme schématique d'un RS sur une surface d'énergie potentielle [Fie99].

Pour des molécules ou assemblages moléculaires complexes, les méthodes d'optimisation locales ont une forte propension à produire une structure optimisée qui ne correspond qu'à un minimum énergétique local, et non au minimum global. Pour contourner ce problème, le RS, que nous utiliserons à travers le programme Anneal de Tinker, s'inspire du processus expérimental de cristallisation [Fie99]. Plus précisément, une simulation en DM ou MC d'un assemblage moléculaire est conduite, idéalement d'abord à température constante afin d'atteindre l'équilibrage de l'énergie potentielle (*cf.* Points 2.1.8 et 2.1.9), puis la température est graduellement diminuée jusqu'à 0 K. Le poids statistique d'un arrangement moléculaire peut être évalué par l'équation de Boltzmann, $e^{-E_p/(k_B T)}$, qui fait intervenir l'énergie potentielle E_p de l'arrangement et la température T. Ainsi, en diminuant la température, l'assemblage devrait se diriger vers un arrangement de plus faible énergie, tel qu'illustré à la Figure 2-5. La température ne peut toutefois pas être abaissée trop

brusquement, sans quoi l'arrangement produit ne correspondra pas à un minimum énergétique, tout comme un matériau en fusion qui, refroidi rapidement, ne produirait pas de cristaux, mais présenterait une structure amorphe. Idéalement, l'assemblage moléculaire devrait pouvoir atteindre un équilibre énergétique à chaque étape du refroidissement, mais cela nécessiterait des temps de simulation prohibitifs : dans la pratique, un consensus est établi entre la diminution la plus douce possible de la température et le temps de calcul.

La considération de la température permet une exploration plus large de l'hypersurface d'énergie potentielle que les méthodes d'optimisation locale, en ce sens que les assemblages moléculaires auront l'occasion de franchir des barrières d'énergie conformationelle tant que l'énergie cinétique (en DM) ou le facteur de Boltzmann (en MC) le permettra, ces deux variables étant reliées à la température.

Le RS, étant basé sur des notions de probabilité, ne peut toutefois pas garantir que l'arrangement obtenu sera le minimum global. Cependant, selon l'équation de Boltzmann, un arrangement sera d'autant plus probable que son énergie potentielle sera faible, ce qui revient à considérer la situation du minimum global comme le résultat le plus probable.

2.1.11 Le Monte Carlo inverse (MCI)

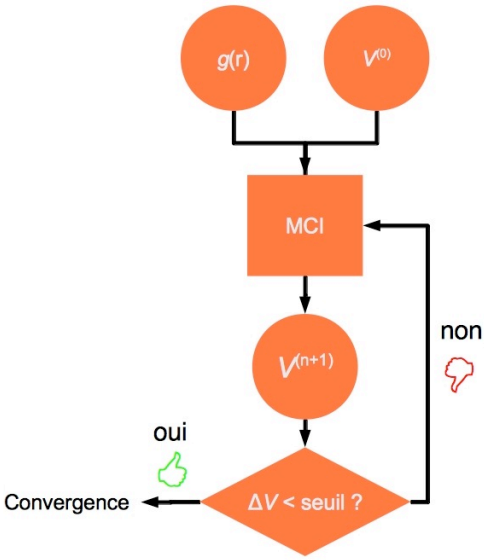


Figure 2-6 : Illustration du processus itératif de correction du potentiel d'interaction de départ $V^{(0)}$ sur base de la $g(r)$ de référence, à travers le MCI.

Le principe du MCI [Lyu95, Lyu99] est de reconstruire le potentiel d'interaction entre des particules à partir de la fonction de distribution radiale $g(r)$ (*cf.* Point 2.3.2). Pour ce faire, un potentiel d'interaction de départ $V^{(0)}$ est défini sur base d'une approximation choisie, telle que le potentiel de force moyenne, puis il est corrigé itérativement jusqu'à ce qu'il permette de reproduire les valeurs d'une $g(r)$ de référence avec suffisamment de précision, ce qui correspond à une variation ΔV du potentiel entre l'itération n et $n+1$, inférieure à un seuil défini par l'utilisateur (Figure 2-6).

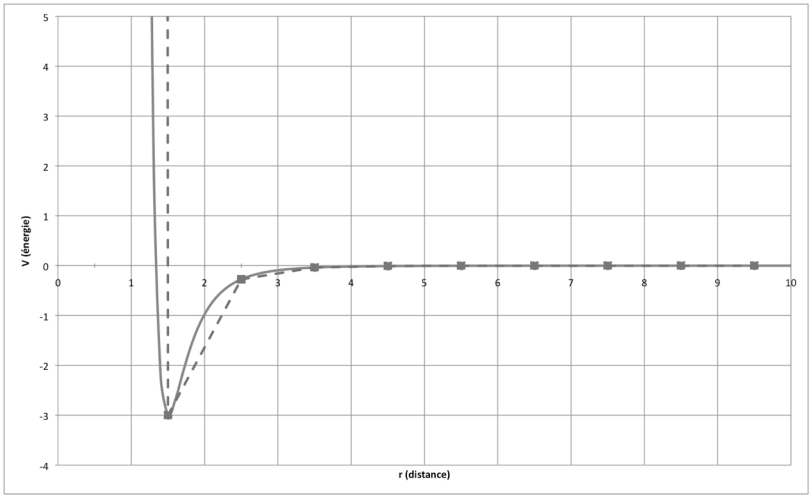
Dans le MCI, en considérant des interactions par paires de particules, l'hamiltonien est exprimé comme une somme de potentiels dépendants de la distance entre les atomes i et j :

$$H = \sum_{i,j}^{N} V\left(r_{ij}\right) \qquad \text{[éq. 2-44]}$$

où N est le nombre total de particules.

En appliquant une approximation en grille, on considère une distance de *cut-off*, que l'on découpe en M zones de longueurs

identiques. Ainsi, chaque zone α se voit assignée un potentiel V_α correspondant à la valeur réelle du potentiel au centre de la tranche considérée r_α, tel qu'illustré au Graphe 2-1.



Graphe 2-1 : Illustration d'un potentiel $V(r_{ij})$ entre les particules *i* et *j* (trait continu) et son équivalent en approximation en grille (trait discontinu). Dans le cas présent, la distance de *cut-off* est de 10 unités de distance, M = 10 zones, soit une largeur de 1 unité de distance pour chaque zone. Les carrés rouges représentent le potentiel V_α de chaque zone.

Cette approximation permet d'introduire une nouvelle expression pour l'hamiltonien :

$$\mathrm{H} = \sum_{\alpha=1}^{\mathrm{M}} V_\alpha \mathrm{S}_\alpha \qquad \text{[éq. 2-45]}$$

où S_α est le nombre de paires de particules ayant une distance de séparation comprise dans la tranche α. La moyenne d'ensemble $\langle \mathrm{S}_\alpha \rangle$ (*cf.* Point 2.3.1) est reliée à $g(r)$ (*cf.* Point 2.3.2) selon [WWW1, Nao13] :

$$\langle \mathrm{S}_\alpha \rangle = g(r_\alpha)\mathrm{N}^2 \frac{4\pi r_\alpha^2 \Delta r}{V_\alpha} \qquad \text{[éq. 2-46]}$$

Ainsi, sur base d'un potentiel d'interaction de départ $V^{(0)}$, une $g(r)$ peut être calculée par une simulation de MC, ce qui permettra de déduire $\langle S_\alpha \rangle$ par l'éq. 2-46. Cette même équation permet de calculer la valeur-cible S_α^* pour chaque tranche sur base d'une $g(r)$ de référence. La différence entre les deux $\Delta\langle S_\alpha \rangle$ se calcule par :

$$\Delta\langle S_\alpha \rangle = \langle S_\alpha \rangle - S_\alpha^* \qquad \text{[éq. 2-47]}$$

Or, $\langle S_\alpha \rangle$ étant une fonction de V_α, $\Delta\langle S_\alpha \rangle$ peut également être approximée par un calcul différentiel :

$$\Delta\langle S_\alpha \rangle = \sum_\gamma \frac{\delta\langle S_\alpha \rangle}{\delta V_\gamma} \Delta V_\gamma$$

et $$\frac{\delta\langle S_\alpha \rangle}{\delta V_\gamma} = \frac{-\langle S_\alpha S_\gamma \rangle - \langle S_\alpha \rangle \langle S_\gamma \rangle}{k_B T} \qquad \text{[éq. 2-48]}$$

Il est donc possible, en combinant les éqs 2-47 et 2-48, de déterminer la différence de potentiel pour chaque tranche entre le potentiel-cible permettant de reproduire exactement la $g(r)$ de référence et celui généré à l'itération n. Une correction peut alors être appliquée aux V_α selon :

$$V_\alpha^{n+1} = V_\alpha^n + \Delta V_\alpha \qquad \text{[éq. 2-49]}$$

Le processus itératif prendra fin lorsque ΔV_α sera aussi proche de zéro que possible pour chaque couche α, dans la limite de précision de l'erreur statistique de la simulation [Lyu95].

2.2 En mécanique quantique

2.2.1 La théorie Hartree-Fock (HF)

La mécanique quantique (MQ) permet en principe une approche mathématique exacte des propriétés de la matière en considérant explicitement la présence des électrons autour des noyaux atomiques. La méthode la plus longuement employée dans ce domaine est celle de HF, où l'on considère que chaque électron se déplace de façon indépendante dans le champ des noyaux fixes et dans le champ moyen de Coulomb et d'échange de tous les autres électrons [And97, You01]. Des fonctions d'onde à un électron, occupées et inoccupées, sont décrites par une série d'orbitales moléculaires (MO pour *Molecular Orbitals*). Celles-ci peuvent contenir au maximum deux électrons de *spins* opposés et sont associées à des niveaux d'énergie distincts.

L'équation de Schrödinger (éq. 2-50) permet de mettre en rapport l'énergie E d'un assemblage de noyaux et d'électrons avec une fonction d'onde Ψ dépendant des coordonnées d'espace et de *spin* de toutes les particules du système :

$$H\Psi=E\Psi \qquad \text{[éq. 2-50]}$$

Il s'agit d'une équation aux valeurs propres, E étant une valeur propre et Ψ une fonction aux valeurs propres. Ψ n'a pas de signification physique en soi, mais son carré correspond à la densité électronique. L'opérateur hamiltonien H regroupe les contributions énergétiques du système, à savoir l'énergie cinétique et les interactions électrostatiques entre particules chargées (électrons, noyaux), respectivement les premier et deuxième termes de droite dans l'éq. 2-51. Ce dernier terme

regroupe les répulsions entre noyaux, les répulsions entre électrons, et les attractions entre noyaux et électrons :

$$\mathrm{H} = -\sum_{i}^{particules} \frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{2m_i} + \sum_{i}^{particules} \sum_{j>i}^{particules} \frac{q_i q_j}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}} \qquad \text{[éq. 2-51]}$$

où est la constante de Planck réduite et ε_0 est la constante diélectrique du vide. Cette formulation est indépendante du temps.

L'équation de Schrödinger est cependant insoluble pour des systèmes à trois particules et plus. Il s'agit en effet d'un problème à N corps, pour lequel il n'existe pas de solution analytique. Sa résolution nécessite alors des approximations, la première étant celle de Born et Oppenheimer. Celle-ci stipule que l'on peut découpler le mouvement des électrons de celui des noyaux : ces derniers étant beaucoup plus lourds que les électrons, on les considère comme immobiles. Ceci permet à la fois de faire abstraction du terme d'énergie cinétique des noyaux, et de calculer leur répulsion électrostatique séparément. L'hamiltonien se résume donc à :

$$\mathrm{H} = -\sum_{i}^{électrons} \frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{2m_i} + \sum_{i}^{électrons} \sum_{j>i}^{électrons} \frac{e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}} - \sum_{i}^{électrons} \sum_{j}^{noyaux} \frac{q_j e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}} \qquad \text{[éq. 2-52]}$$

où *e* est la charge d'un électron ; la première somme n'est plus que l'énergie cinétique des électrons, la deuxième est la répulsion entre électrons, et la troisième est l'attraction entre électrons et noyaux de charge q_j.

L'approximation orbitalaire permet, quant à elle, de considérer le mouvement individuel des électrons dans le champ des noyaux fixes et le champ moyen d'interaction avec les autres électrons à

travers une série d'opérateurs hamiltoniens à un seul électron (h_i, pour l'électron *i*). L'équation de Schrödinger à un seul électron peut alors s'écrire :

$$h_i\psi_i = e_i\psi_i \qquad \text{[éq. 2-53]}$$

où chaque ψ_i est une fonction d'onde spatiale à un seul électron *i*, soit une orbitale monoélectronique. Les différentes ψ_i sont orthogonales entre elles. e_i est l'énergie de l'électron *i*, et h_i inclut l'énergie cinétique de cet électron, l'attraction avec les noyaux fixes, la répulsion et l'interaction d'échange avec la densité électronique moyenne (lorsque l'on tient compte des propriétés de *spin*).

La fonction d'onde la plus simple qui puisse être imaginée à partir de l'approximation orbitalaire est un produit des ψ_i. Cependant, une telle formulation ne tiendrait pas compte des propriétés de *spin*. De ce fait, la fonction d'onde sera plutôt approximée par un produit de *spin*-orbitales Φ_i selon :

$$\Psi = \left| \prod_{i}^{électrons} \Phi_i \right| \qquad \text{[éq. 2-54]}$$

où $\Phi_i = \psi_i \varsigma_i$

Les Φ_i sont ainsi les produits des ψ_i et des fonctions de *spin* ς_i qui ne peuvent prendre que deux valeurs différentes.

Enfin, la combinaison d'orbitales atomiques – le plus souvent sous forme de fonctions de base – permet d'obtenir les orbitales moléculaires par un processus variationnel itératif. Les fonctions de base en question prennent le plus souvent la forme de gaussiennes ou d'ondes planes, et la combinaison de fonctions de base choisies pour un problème donné sera appelée un set de base (*basis set*).

Une fois qu'une fonction d'onde Ψ est déterminée par cette méthode, différentes propriétés peuvent être calculées, telles que

l'énergie E du système. Pour ce faire, on multiplie l'équation de Schrödinger des deux côtés par Ψ*, le complexe conjugué de la fonction d'onde, et l'on intègre sur les variables ζ de position et de spin. E étant un scalaire, on peut le sortir de l'intégrale et obtenir [And97, Lea01] :

$$E = \frac{\int \Psi * H\Psi \, d\zeta}{\int \Psi * \Psi \, d\zeta} \qquad \text{[éq. 2-55]}$$

Cependant, la méthode HF ne permet pas de prendre en compte l'énergie de corrélation électronique [And97]. En effet, ceci découle du fait que les mouvements instantanés des électrons ne sont pas pris en compte lorsque l'on considère le champ électrostatique et l'interaction d'échange avec la densité électronique moyenne. Grâce au principe d'antisymétrie, les électrons de *spins* parallèles ne peuvent pas se trouver simultanément au même endroit, mais bien ceux de *spins* antiparallèles.

2.2.2 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité, ou DFT (*Density Functional Theory*), se base, comme son nom l'indique, sur la densité électronique ρ(*r*) [Bar96, Lea01]. Plus exactement, la DFT établit un lien entre cette densité et l'énergie du système, en exprimant cette dernière comme une fonctionnelle de la densité électronique.

En appliquant l'approximation de Born et Oppenheimer, l'énergie peut être exprimée selon :

$$E\left[\rho(r)\right] = \int V_{ext}(r)\rho(r)dr + F\left[\rho(r)\right] \qquad \text{[éq. 2-56]}$$

où $V_{ext}(r)$ est le potentiel coulombien généré par les noyaux, l'intégrale représentant l'interaction de la densité électronique

avec ce potentiel. Le terme F[ρ(*r*)] englobe l'énergie cinétique des électrons, ainsi que la répulsion électrostatique entre eux. Un processus variationnel peut être appliqué en minimisant la valeur de l'énergie, sachant que le niveau d'énergie minimal correspond à la ρ(*r*) de l'état fondamental.

L'approximation de Kohn et Sham stipule que F[ρ(*r*)] est la somme de trois termes :

$$\mathrm{F}\left[\rho(r)\right] = -\sum_{i}^{\text{électrons}} \psi_i(r)\left(\frac{\hbar^2\nabla_i^2}{2m_i}\right)\psi_i(r)dr + \int\int \frac{\rho(r_i)\rho(r_j)}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}} dr_i dr_j + E_{XC}\left[\rho(r)\right] \qquad \text{[éq. 2-57]}$$

où le premier terme concerne l'énergie cinétique des électrons, dans le cas particulier d'un système d'électrons qui n'interagissent pas entre eux. Le deuxième est la répulsion électrostatique entre densités de charge électronique. $E_{xc}[\rho(r)]$ est l'énergie d'échange et de corrélation électronique, mais englobe aussi la différence entre la véritable énergie cinétique des électrons et le premier terme de l'éq. 2-57.

Similairement à la méthode de HF, ρ(*r*) est la somme du carré de toutes les orbitales monoélectroniques ψ_i du système :

$$\rho(r) = \sum_{i}^{\text{électrons}}\left[\psi_i(r)\right]^2 \qquad \text{[éq. 2-58]}$$

Il est important de noter que les différentes ψ_i sont orthogonales entre elles.

En tenant compte de l'éq. 2-58 et en appliquant un processus variationnel itératif, les éqs 2-56 et 2-57 permettent de formuler l'équation de Kohn et Sham à un électron :

$$\left\{-\frac{\hbar^2\nabla_i^2}{2m_i}-\sum_{k}^{noyaux}\frac{Z_k}{4\pi\varepsilon_0 r_{ik}}+\int\frac{\rho(r_j)}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}}dr_j + V_{XC}(r_i)\right\}\psi_i(r_i)=\mathrm{e}_i\psi_i(r_i) \quad \text{[éq. 2-59]}$$

La parenthèse dans le membre de gauche est donc un Hamiltonien englobant respectivement l'énergie cinétique de l'électron, l'attraction coulombienne entre l'électron et les noyaux de charge Z_k, la répulsion de même nature entre densités électroniques, et enfin la fonctionnelle d'échange et corrélation électronique $V_{XC}(r_i)$. Ce dernier terme se comprend comme une dérivée partielle de $E_{xc}[\rho(r)]$ par rapport à $\rho(r)$. La résolution de l'ensemble des équations de Kohn et Sham à un électron (éq. 2-59) se fait selon un processus auto-cohérent itératif, où une valeur de départ de $\rho(r)$ permet la définition d'un set d'orbitales monoélectroniques ψ_i – représentées par un set de base –, qui à leur tour sont utilisées pour le calcul d'une nouvelle $\rho(r)$, et l'on itère jusqu'à convergence de l'énergie.

V_{XC} peut prendre une variété de formes différentes, la plus simple étant l'approximation de la densité locale (LDA pour *Local Density Approximation*) qui, comme son nom l'indique, permet le calcul de V_{XC} en chaque point en prenant la $\rho(r)$ du point considéré comme indépendante de la position, donc constante. Outre la $\rho(r)$, la LDA nécessite également la connaissance de l'énergie d'échange et corrélation électronique par électron pour chaque $\rho(r)$. Cette énergie est elle-même exprimée sous la forme d'une fonction analytique de $\rho(r)$, construite sur base de valeurs tabulées, calculées par diverses méthodes, tel le Monte Carlo quantique. La considération d'une $\rho(r)$ constante pour chaque point se révèle parfois être une source d'inexactitudes. Afin de pallier aux limites de la LDA, le gradient de $\rho(r)$ en chaque point peut également être

pris en compte. C'est le champ des fonctionnelles faisant l'approximation du gradient généralisé, ou GGA (*Generalized Gradient Approximation*). Un cas particulier de ce dernier type de fonctionnelle est BLYP, qui est en réalité la combinaison d'une fonctionnelle d'échange développée par A.D. Becke et d'une fonctionnelle de corrélation proposée conjointement par C. Lee, W. Yang et R.G. Parr [Bec89, Lee89].

La $\rho(r)$ est caractérisée par trois coordonnées spatiales, indépendamment du nombre d'atomes. Cette caractéristique permet d'étudier en DFT des systèmes moléculaires plus grands que ce qui est possible avec les méthodes HF. En effet, le temps d'un calcul en HF est de l'ordre de nb^4, où nb est le nombre de fonction de base, alors qu'en DFT cette dépendance n'est que de nb^3. Par ailleurs, la DFT tient compte de la corrélation électronique, ce que HF ne permet pas. En revanche, $E_{xc}[\rho(r)]$ ne peut être qu'approximée, ce qui a pour conséquence que le degré d'exactitude des propriétés calculées par DFT sera toujours dépendant de l'adéquation de la V_{XC} choisie [Bar96].

2.2.3 La dynamique moléculaire Car-Parrinello (DMCP)

La DMCP combine les méthodes de la DM et de la DFT (*cf.* Points 2.1.8 et 2.2.2, respectivement) afin de prendre en compte les effets électroniques en DM [Car85, Lea01, Mar09]. Pour ce faire, la DMCP tire parti de l'approximation de Born et Oppenheimer pour considérer distinctement les mouvements des noyaux et des électrons, ou plus exactement des « ions » et des électrons de valence, sachant que l'on emploie ici des pseudopotentiels pour ne tenir compte qu'implicitement des électrons de cœur – d'où l'appellation « ions » pour les noyaux accompagnés de leurs pseudopotentiels respectifs.

En préliminaire à chaque déplacement d'« ions » selon les équations classiques du mouvement (*cf.* Point 2.1.8), il convient de résoudre l'équation de Kohn et Sham (éq. 2-59) pour les électrons de valence. Afin d'alléger la complexité de cette étape, R. Car et M. Parrinello ont proposé la résolution de ces équations à la façon d'un problème complexe de minimisation d'énergie, pour lequel une simulation en RS (*cf.* Point 2.1.10) est alors envisagée, à travers une DM où une température fictive sera progressivement diminuée sur une durée de temps fictif. Dans ce contexte, ce sont les coefficients de l'expansion des orbitales monoatomiques de Kohn et Sham dans le set de base choisi qui seront fonctions de la température et du temps fictifs (en lieu et place des coordonnées cartésiennes atomiques, par comparaison avec le RS appliqué à l'optimisation de géométries moléculaires, *cf.* Point 2.1.10) ; leurs dérivées premières par rapport au « temps » équivaudra à des pseudo-vitesses et leurs dérivées secondes à des pseudo-accélérations. Une pseudo-masse devra encore être attribuée aux électrons – ou plus exactement aux coefficients de l'expansion des orbitales monoatomiques – pour le calcul de l'énergie cinétique, qui peut alors être assimilée à une mesure de l'écart par rapport à l'état d'énergie minimale. L'autre utilité de cette pseudo-masse est qu'elle sera choisie de façon telle que les fréquences des mouvements des électrons seront plus fortes que celles des noyaux, afin d'éviter les échanges d'énergie de l'un à l'autre.

La DM des « ions » nécessite la connaissance des forces qui s'y appliquent. Ces forces sont déterminées par le gradient dans l'espace du potentiel défini en DFT, mais il convient de préciser que, malgré l'approximation de Born et Oppenheimer, l'hamiltonien considéré lors des calculs DFT en DMCP inclut également la répulsion électrostatique entre les noyaux (à la

différence de l'éq. 2-59). Les nouvelles positions et vitesses des noyaux sont obtenues par intégration (*cf.* Point 2.1.8), puis l'on cycle en reprenant la résolution des équations de Kohn et Sham en tenant compte des nouvelles positions atomiques.
L'avantage de la méthode DMCP est donc de pouvoir tenir compte des effets électroniques, tels que la rupture ou la formation de liaisons covalentes. La méthode nécessitant une succession de calculs quantiques, les simulations requièrent toutefois un effort calculatoire considérablement plus important que dans le cas de la DM classique.

2.3 Quelques propriétés accessibles par analyse de trajectoires en DM

2.3.1 Les moyennes d'ensemble et les moyennes temporelles

La moyenne d'ensemble d'une propriété $\langle A \rangle$ est sa moyenne sur un grand nombre de répliques du système moléculaire ou supramoléculaire (pour notre cas) d'intérêt, avec des arrangements spatiaux différents [Lea01]. Elle peut être formulée selon [Fie99] :

$$\langle A \rangle = \int A(\Gamma)\vartheta(\Gamma)\ d\Gamma \qquad \text{[éq. 2-60]}$$

où Γ représente les variables de l'ensemble (*cf.* Point 2.1.7) – incluant les coordonnées cartésiennes r et les quantités de mouvement p de chacun des atomes – et ϑ est la densité de probabilité, c'est-à-dire la probabilité que A ait une valeur qui satisfasse aux conditions imposées par l'ensemble statistique. A et ϑ sont tous deux des fonctions de Γ.

Pour l'ensemble microcanonique NVE, l'énergie totale étant constante, ϑ sera nulle pour un arrangement spatial du système

moléculaire ou supramoléculaire dont l'énergie totale E diffère de celle imposée à l'ensemble. Ainsi, ϑ sera la réciproque du nombre d'états ayant une énergie E. Ce nombre d'état est calculé en intégrant sur tout l'espace des phases, et ϑ est alors exprimé selon :

$$\vartheta_{\mathrm{NVE}} = \frac{\delta_{\mathrm{Dirac}}[\mathrm{H}(r,p) - \mathrm{E}]}{\int \delta_{\mathrm{Dirac}}[\mathrm{H}(r,p) - \mathrm{E}]\, dr\, dp} \qquad \text{[éq. 2-61]}$$

où δ_{Dirac} est la fonction delta de Dirac qui a pour effet de ne permettre que les arrangements spatiaux du système qui correspondent à une énergie totale égale à celle imposée.

Dans l'ensemble canonique NVT, en sus des variables du cas précédent, ϑ sera aussi fonction de la température, mais plus directement de l'énergie. ϑ est alors appelée distribution de Boltzmann :

$$\vartheta_{\mathrm{NVT}} = \frac{e^{\left[-\mathrm{H}(r,p)/k_B\mathrm{T}\right]}}{\int\left\{e^{\left[-\mathrm{H}(r,p)/k_B\mathrm{T}\right]}\right\} dr \quad dp} \qquad \text{[éq. 2-62]}$$

L'ensemble isotherme-isobare NPT est caractérisé par une fonction de distribution de probabilité :

$$\vartheta_{\mathrm{NPT}} = \frac{e^{\left\{-\left[\mathrm{H}(r,p)+\mathrm{PV}\right]/k_B\mathrm{T}\right\}}}{\int\left\{e^{\left\{-\left[\mathrm{H}(r,p)+\mathrm{PV}\right]/k_B\mathrm{T}\right\}}\right\} dr \quad dp \quad d\mathrm{V}} \qquad \text{[éq. 2-63]}$$

Les intégrales des éqs 2-60 à 2-63 devront alors être calculées sur un grand nombre de configurations de l'espace des phases du système moléculaire ou supramoléculaire [Lea01]. $\langle A \rangle$ se rapprochera d'autant plus de la valeur moyenne éventuellement mesurable expérimentalement de A que le nombre de configurations sera élevé. En conséquence de l'hypothèse ergodique, on considérera qu'une moyenne temporelle $\overline{A}$ d'une propriété A sera égale à la moyenne d'ensemble $\langle A \rangle$.

Une moyenne temporelle calculée en DM est équivalente à une moyenne pondérée, puisque le système moléculaire ou supramoléculaire sera plus souvent dans les états d'énergie les plus probables [You01]. Le degré de proximité de la moyenne temporelle à la moyenne d'ensemble d'une propriété donnée dépendra de la durée de la simulation en DM. Lorsque cela est possible, il est souvent plus efficace de combiner les moyennes temporelles et d'ensemble afin de pouvoir calculer une propriété *A* sur un large nombre de molécules et sur une longue période de simulation.

2.3.2 La fonction de distribution radiale

La fonction de distribution radiale $g(r)$ permet de décrire la structure d'un système en calculant la probabilité relative de trouver une particule à une distance r d'une autre [Lea01, Atk02]. Le calcul de $g(r)$ est effectué pour des intervalles de distance dr, et correspond à la probabilité de trouver une particule dans l'espace dr à une distance r d'une autre particule, par rapport à cette même probabilité pour une distribution homogène de particules avec la même densité [Fie99] :

$$g(r) = \frac{n_{sim}(r)}{n_{hmgn}(r)} \qquad \text{[éq. 2-64]}$$

où $n_{sim}(r)$ est le nombre moyen de particules dans la tranche d'épaisseur dr à une distance r d'une autre particule, tel que calculé lors d'une simulation en DM ou MC, et $n_{hmgn}(r)$ est cette même mesure dans une distribution homogène de particules avec la même densité, tel que :

$$n_{hmgn}(r) = \frac{N}{V}\left[\frac{4\pi}{3}(r+dr)^3 - \frac{4\pi}{3}r^3\right] \qquad \text{[éq. 2-65]}$$

où N est le nombre total de particules dans le système et V le volume du système, soit la boîte périodique. N/V est donc la densité moyenne de particules. Le terme entre crochets est le volume de la couche d'épaisseur *dr*.

2.3.3 Le coefficent d'auto-diffusion

Parmi les informations dynamiques que l'on peut extraire des simulations en DM, le coefficient d'auto-diffusion est une mesure de la mobilité des particules.

D'une manière générale, la corrélation entre deux quantités *A* et *B* peut être calculée selon un coefficient de corrélation C_{AB} [Chi10] :

$$C_{AB} = \frac{\langle AB \rangle}{\sqrt{\langle A^2 \rangle - \langle A \rangle^2}\sqrt{\langle B^2 \rangle - \langle B \rangle^2}} \qquad \text{[éq. 2-66]}$$

Dans l'éventualité où les propriétés *A* et *B* ne fluctueraient pas autour de zéro, on considérera plutôt $\Delta A \Delta B$ pour le numérateur de l'éq. 2-66, où $\Delta X = X - \langle X \rangle$. Le dénominateur, quant à lui, a pour but de normaliser C_{AB}, de sorte que sa valeur sera comprise entre 1 et -1 [Lea01]. Cette corrélation peut être évaluée au cours du temps, en particulier si *A* et *B* sont corrélés à des temps différents. C_{AB} dépendant du temps sera alors :

$$C_{AB}(t) = \langle A(t)B(0) \rangle \qquad \text{[éq. 2-67]}$$

où l'on a fait abstraction de la normalisation par souci de clarté.

Dans l'éventualité où l'on comparerait une même propriété *A* à des temps différents, on parle alors de fonction d'auto-corrélation au cours du temps :

$$C_{AA}(t) = \langle A(t)A(0) \rangle \qquad \text{[éq. 2-68]}$$

Si l'on considère la dérivée d'une variable A par rapport au temps au lieu de A elle-même, l'intégration de $C_{AA}(t)$ de 0 à ∞ correspond à un coefficient de transport.

Ainsi, pour ce qui concerne la vitesse d'une molécule, c'est-à-dire la dérivée de sa position, le coefficient de transport correspondant sera le coefficient d'auto-diffusion :

$$D = \frac{1}{3}\int_0^\infty \langle v(t)v(0)\rangle \; dt \qquad \text{[éq. 2-69]}$$

où le terme 1/3 apparaît de par la considération des trois dimensions de l'espace. Pour des temps suffisamment longs et un fluide brownien, on peut relier D au déplacement quadratique moyen (MSD pour *Mean Square Displacement*) selon la relation d'Einstein :

$$D = \lim_{t\to\infty} \frac{1}{3}\frac{MSD}{2t} \qquad \text{[éq. 2-70]}$$

où MSD = $\left\langle \left| r_i(t) - r_i(0) \right|^2 \right\rangle$.

D est calculé en divisant par six la pente de la droite définie par le MSD en fonction du temps.

2.3.4 Les (pseudo-)cartes de Ramachandran

Les cartes de Ramachandran, du nom de leur inventeur, sont des graphes 2D des angles de torsion **ψ** en fonction des angles de torsion **ϕ** dans les protéines (Figure 2-7) [Bra99]. Ces cartes permettent une analyse conformationelle des peptides sans avoir à considérer la totalité des informations relatives aux coordonnées atomiques 3D dans ces molécules. En particulier, ces cartes permettent de distinguer les zones caractéristiques de structures secondaires, telles que les hélices α ou les feuillets β.

La méthode a été étendue par le groupe de A.M. Pyle aux acides nucléiques [Dua98, Wad07]. Ces molécules présentent une beaucoup plus grande flexibilité conformationelle que les protéines, mais il est toutefois possible de définir une paire d'angles de torsion **η** et **θ** sur base de pseudo-liaisons, pour chaque unité dans le brin. Plus précisément, les pseudo-liaisons sont définies entre le C4' des riboses et les atomes de P dans les phosphates assurant la jonction entre les acides nucléiques (Figure 2-8). La méthode a été développée pour décrire l'ARN, mais les auteurs préconisent également son utilisation pour des brins d'ADN. Nous avons développé notre propre outil de mesure des angles de torsion **η** et **θ** dans les DMs à partir du code-source de diverses fonctions de Tinker.

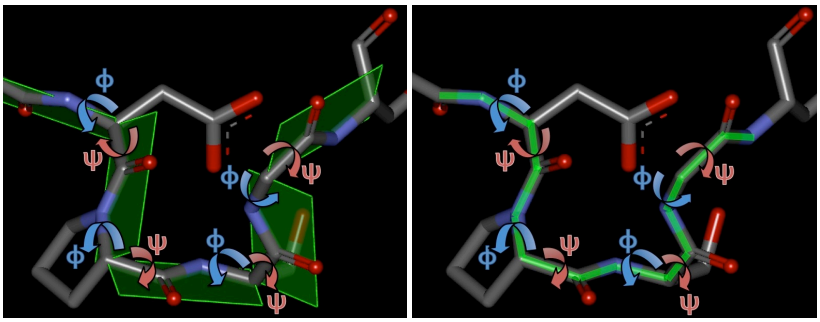


Figure 2-7 : Illustration des angles de torsion **ϕ** et **ψ** dans une protéine. Ces angles sont mesurés entre les plans définis par les fonctions amide. Les carbones sont représentés en gris, les azotes en bleu et les oxygènes en rouge. Les hydrogènes n'ont pas été dessinés, par soucis de clarté.

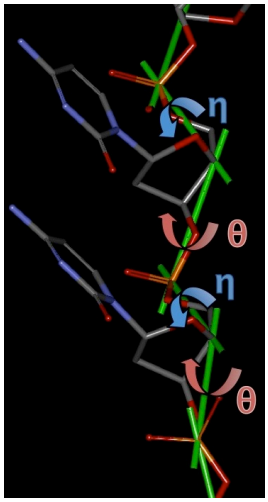


Figure 2-8 : Illustration des angles de torsion **η** et **θ** dans un brin d'ADN. Les angles sont mesurés entre les plans définis par trois pseudo-liaisons successives, représentées en vert. Ces dernières relient le C4' des sucres au P des phosphates. Les carbones sont représentés en gris, les azotes en bleu, les oxygènes en rouge et les phosphores en orange. Les hydrogènes n'ont pas été dessinés, par soucis de clarté.

2.4 Références

[All87] M.P. Allen and D.J. Tildesley, Computer Simulation of Liquids, Oxford University Press : Oxford, Royaume-Uni (1987).

[And97] J.-M. André, D.H. Mosley, M.-C. André, B. Champagne, E. Clementi, J.G. Fripiat, L. Leherte, L. Pisani, D.P. Vercauteren, and M. Vracko, Exploring Aspects of Computational Chemistry – Concepts, Presses Universitaires de Namur : Namur, Belgique (1997).

[Atk02] P. Atkins and J. de Paula, Physical Chemistry, Seventh Edition, Oxford University Press : Oxford, Royaume-Uni (2002).

[Bar96] L.J. Bartoli and K. Flurchick, Reviews in Computational Chemistry **7**, 187-216 (1996).

[Bec89] A.D. Becke, Physical Review A **38**, 3098–3100 (1988).

[Bee76] D. Beeman, Journal of Computational Chemistry **20**, 130-139 (1976).

[Bra99] C. Branden and J. Tooze, Introduction to Protein Structure, Second Edition, Garland Publishing : New York, États-Unis d'Amérique (1999).

[Car85] R. Car and M. Parrinello, Physical Review Letters **55**, 2471-2474 (1985).

[Chi10] Ch. Chipot, Numerical Methods for Molecular Dynamics Simulations of Biological Systems, Université Henri Poincarré (Nancy,

France), http://www.edam.uhp-nancy.fr/joomla/images/articles/English.pdf (consulté le 12 avril 2012)
[Cra92] C.J. Cramer and D.G. Truhlar, Journal of Computer-Aided Molecular Design **6**, 629-666 (1992).
[Cor95] W.D. Cornell, P. Cieplak, C.I. Bayly, I.R. Gould, K.M. Merz Jr., D.M. Ferguson, D.C. Spellmeyer, T. Fox, J.W. Caldwell, and P.A. Kollman, Journal of the American Chemical Society **117**, 5179-5197 (1995).
[Dav75] W.C. Davidon, Mathematical Programming **9**, 1-30 (1975).
[Dua98] C.M. Duarte and A.M. Pyle, Journal of Molecular Biology **284**, 1465-1478 (1998).
[Eis86] D. Eisenberg, A.D. McLachlan, Nature **319**, 199-203 (1986).
[Fie99] M.J. Field, A Practical Introduction to the Simulation of Molecular Systems, Cambridge University Press : Cambridge, Royaume Unis (1999).
[Fre96] D. Frenkel and B. Smit, Understanding Molecular Simulations, Academic Press : Londres, Royaume Unis (1996)
[Hal96a] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 490-519 (1996).
[Hal96b] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 520-552 (1996).
[Hal96c] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 553-586 (1996).
[Hal96d] T.A. Halgren and R.B. Nachbar, Journal of Computational Chemistry **17**, 587-615 (1996).
[Hal96e] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 616-641 (1996).
[Her72] R.B.J. Hermann, The Journal of Physical Chemistry **76**, 2754-2759 (1972).
[Hoo85] W.G. Hoover, Physical Review A **31**, 1695-1697 (1985).
[Hut12] J. Hutter, Introduction to Ab Initio Molecular Dynamics, notes de cours à l'Institut de Chimie Physique de l'Université de Zurich : http://www.pci.uzh.ch/teaching/Download/lecture_notes.pdf (visité le 4 juillet 2012).
[Jor89] W.L. Jorgensen, Accounts of Chemical Research **22**, 184-189 (1989).
[Lea01] A.R. Leach, Molecular Modelling, Principles and Applications, Pearson Education Limited : Harlow, Royaume Unis (2001).

[Lee71] B. Lee and F.M. Richards, Journal of Molecular Biology **55**, 379-400 (1971).
[Lee89] C. Lee, W. Yang, and R.G. Parr, Physical Review B **37**, 785–789 (1988).
[Lip98] K.B. Lipkowitz, Chemical Reviews **98**, 1829-1874 (1998).
[Liu89] D.C. Liu and J. Nocedal, Mathematical Programming **45**, 503-528 (1989).
[Lyu95] A.P. Lyubartsev and A. Laaksonen, Physical Review E **52**, 3730-3737 (1995).
[Lyu99] A.P. Lyubartsev and A. Laaksonen, Computer Physics Communications **121-122**, 57-59 (1999).
[Mar09] D. Marx and J. Hutter, Ab Initio Molecular Dynamics : Basic Theory and Advanced Methods, Cambridge University Press : Cambridge, Royaume-Uni (2009)
[Nao13] A. Naômé, Doctorant au Laboratoire PCI, UCPTS, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université de Namur, Belgique : communication personnelle (2013).
[Sha78a] D.F. Shanno and K.H. Phua, Journal of Optimization Theory and Applications **25**, 507-518 (1978).
[Sha78b] D.F. Shanno and K.-H. Phua, Mathematical Programming **14**, 149-160 (1978).
[Ste94] P.J. Steinbach and B.R. Brooks, Journal of Computational Chemistry **15**, 667-683 (1994).
[Sti90] W.C. Still, A. Tempczyk, R.C. Hawley, and T. Hendrickson, Journal of the American Chemical Society **112**, 6127-6129 (1990).
[Tom05] J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi, Chemical Reviews **105**, 2999-3093 (2005).
[Tuc89] S.C. Tucker and D.G. Truhlar, Chemical Physics Letters **157**, 164-170 (1989).
[Wad07] L.M. Wadley, K.S. Keating, C.M. Duarte, and A.M. Pyle, Journal of Molecular Biology **372**, 942-957 (2007).
[Wan00] J. Wang and P. Cieplak, Journal of Computational **21**, 1049-1074 (2000).
[WWW1] Site internet de VOTCA, téléchargement du manuel : http://code.google.com/p/votca/downloads/detail?name=votca-csg-manual-1.2.3.pdf (consulté le 05 décembre 2013).

[You01] D.C. Young, Computational Chemistry, A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems, Wiley-Interscience : New York, États-Unis d'Amérique (2001)

3 Interactions intermoléculaires

À travers cette section, nous présentons au lecteur une classification des interactions dites "non liantes" qui peuvent intervenir entre des molécules, atomes ou ions. Notons toutefois que ces mêmes interactions peuvent également apparaître au sein d'une même molécule, en particulier pour de larges entités.

Les interactions les plus courantes sont illustrées à la Figure 3-1.

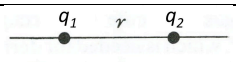
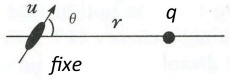
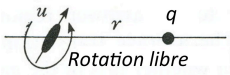
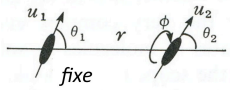
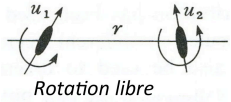
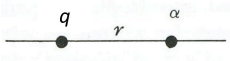
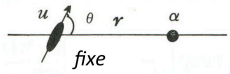
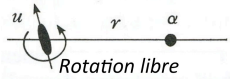
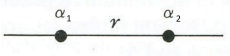
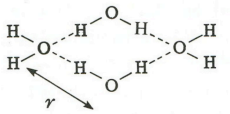
Type d'interaction			Energie d'interaction
Charge-Charge	a)		$q_1 q_2 / 4\pi\varepsilon_0 r$
Charge-dipôle	b)		$-qu\cos\theta / 4\pi\varepsilon_0 r^2$
	c)		$-q^2u^2 / 6k_B\mathrm{T}(4\pi\varepsilon_0)^2\, r^4$
Dipôle-dipôle	d)		$-u_1u_2\begin{bmatrix}2\cos\theta_1\theta_2\\ -\sin\theta_1\sin\theta_2\\ \cos\phi\end{bmatrix}\Big/ 4\pi\varepsilon_0 r^3$
	e)		$-u_1^2u_2^2 / 3k_B\mathrm{T}(4\pi\varepsilon_0)^2\, r^6$
Charge-apolaire	f)		$-q^2\alpha / 2(4\pi\varepsilon_0)^2 r^4$
Dipôle-apolaire	g)		$-u^2\alpha(1+3\cos^2\theta)/2(4\pi\varepsilon_0)^2 r^6$
	h)		$-u^2\alpha / (4\pi\varepsilon_0)^2 r^6$
Apolaire-apolaire	i)		$-3\alpha_1\alpha_2\mathrm{U}/2r^6$
Ponts-hydrogène	j)		

Figure 3-1 : Types d'interactions communes entre molécules, atomes et ions. Les illustrations et équations sont adaptées de [Isr92] et [Atk02].

Les interactions entre charges monopôles q_i sont de type Coulomb (a).

Lorsqu'une charge monopôle interagit avec un dipôle (b et c), la dépendance de l'énergie d'interaction à la distance r séparant les deux entités sera différente selon que le dipôle sera immobile (b) ou libre de se réorienter (c). Les interactions charge-dipôle font intervenir le moment dipolaire u du dipôle.

La mobilité influencera également la dépendance à la distance pour les interactions dipôle-dipôle (d et e). Dans ce cas, le moment dipolaire des deux dipôles interviendra, u_1 et u_2. Le cas mobile (e) est le plus souvent observé et est appelé interaction de Keesom.

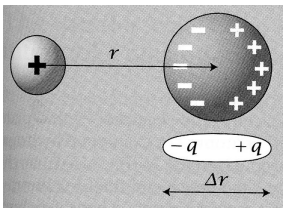


Figure 3-2 : Illustration de l'induction d'un dipôle dans une entité apolaire par une charge positive [Dil11].

Une charge monopôle peut également interagir avec une entité apolaire (f). En effet, grâce à la polarisabilité α de l'entité apolaire, la charge, de par son champ électrique, pourra induire l'apparition d'un dipôle, ainsi qu'illustré pour une charge positive à la Figure 3-2. Il en résultera une attraction entre la charge et le dipôle induit, dont l'importance dépendra à la fois de la charge q et de la polarisabilité α.

Similairement, un dipôle pourra induire un dipôle dans une entité apolaire, ce qui résultera en une attraction entre le dipôle permanent et le dipôle induit (g et h). L'amplitude de cette attraction dépendra logiquement du moment dipolaire u et de la polarisabilité α. La situation mobile (h), la plus courante, est nommée interaction de Debye.

Les interactions entre corps apolaires (i) correspondent à des attractions de dipôle induit à dipôle induit. Ces dipôles induits proviennent des fluctuations instantanées de la densité électronique de chaque entité. L'importance de ces interactions

dites de dispersion, également appelées de London, dépendra de la polarisabilité des deux partenaires, α_1 et α_2, ainsi que d'une fonction υ de leurs énergies d'ionisation.

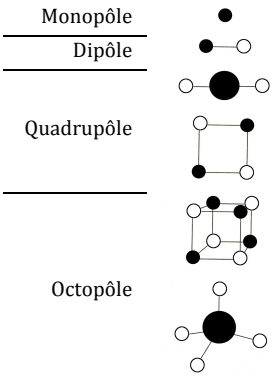


Figure 3-3 : Illustration de multipôles. Les sphères noires et blanches représentent des charges opposées. Leur volume est proportionnel à leur valeur [Atk02].

Bien que nous ayons décrit les interactions (f) à (i) comme étant relatives à des entités apolaires, il est important de noter que les corps polaires sont également polarisables. Ainsi, ces interactions existent également avec des entités polaires.

Remarquons encore que, au-delà des monopôles et des dipôles, des interactions sont aussi présentes avec des multipôles d'ordres plus élevés, tels des quadrupôles et des octopôles (Figure 3-3).

Les ponts-hydrogène, ou liaisons hydrogène, interviennent lorsqu'un hydrogène lié de façon covalente à un atome fortement électronégatif sera attiré par la charge partielle négative d'un autre atome fortement électronégatif. Les atomes fortement électronégatifs en question sont, le plus souvent, N, O ou F. Ceci est illustré à la Figure 3-4, où un atome d'hydrogène dans une molécule d'eau intervient dans un pont-hydrogène avec l'azote d'une molécule d'ammoniac. L'oxygène étant plus électronégatif que l'hydrogène, les liaisons

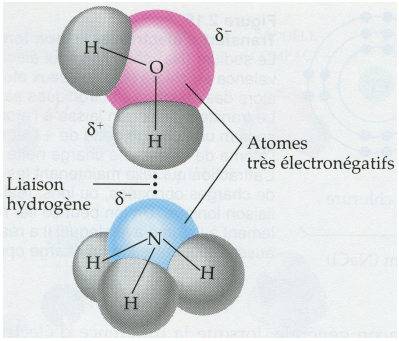


Figure 3-4 : Représentation d'un pont-hydrogène entre une molécule d'eau et une molécule d'ammoniac [Cam95].

covalentes O-H sont polarisée, provoquant l'apparition d'une charge partielle positive sur les atomes d'hydrogène, et d'une charge partielle négative sur l'atome d'oxygène. Il en va de même dans la molécule d'ammoniac, où l'azote, plus électronégatif que l'hydrogène, portera une charge partielle négative. L'atome d'oxygène, lié de façon covalente à l'atome d'hydrogène, sera appelé *donneur*, tandis que l'atome d'azote sera l'*accepteur*.

Presque toutes les interactions décrites ci-dessus interviennent dans les deux systèmes supramoléculaires considérés dans nos travaux. Nous attirons ci-après l'attention sur les plus évidentes.
Concernant les tubules de cyclodextrines (CDs) complexant des oligomères organiques (Chapitre 5), on peut distinguer les interactions de London entre les molécules invitées apolaires, qui surpasseront les interactions quadrupolaires bien connues entre groupements phényles. Les interactions entre ces molécules invitées peuvent aussi être décrites comme des interactions π-π [Mey03]. Des interactions de London seront également présentes entre les molécules invitées et la cavité des CDs. Les CDs elles-mêmes seront retenues entre elles par des ponts-hydrogène, et de telles liaisons se formeront également entre des molécules d'eau et les CDs.
Les deuxièmes systèmes d'intérêt, des brins de polynucléotide complexant des agrégats d'argent (Chapitre 6), font intervenir des interactions de Coulomb entre les ions Ag^+, ainsi qu'entre Ag^+ et les groupements phosphate chargés négativement, avant la réduction en Ag(0). Le reploiement des chaînes de polynucléotide est, quant à lui, guidé à la fois par des interactions de London et des ponts-hydrogène. Ces derniers se forment également entre les polynucléotides et les molécules d'eau.
La solvatation aqueuse est commune à ces deux types d'assemblage. Lorsque les molécules d'eau sont représentées

explicitement, les interactions entre elles sont à la fois de type Debye, pont-hydrogène et, comme toujours, London.

Références

[Atk02] P. Atkins and J. de Paula, Physical Chemistry, Seventh Edition, Oxford University Press : Oxford, Royaume-Uni (2002).
[Cam95] N.A. Campbell, Biologie, Éditions du Renouveau Pédagogique : Saint-Laurent, Canada (1995).
[Dil11] K.A. Dill and S. Bromberg, Molecular Driving Forces, Second Edition, Garland : New York, États-Unis d'Amérique (2011).
[Isr92] J. Israelachvili, Intermolecular & Surface Forces, Second Edition, Academic Press : Londres, Royaume-Uni (1992).
[Mey03] E.A. Meyer, R.K. Castellano, and F. Diederich, Angewandte Chemie International edition **42**, 1210–1250 (2003).

4 Outils et ressources informatiques employés

4.1 Outils

Dans cette section, nous exposons les principaux logiciels que nous avons utilisés lors de nos travaux. Pour chacun, quelques caractéristiques sont présentées afin de permettre au lecteur de s'y référer lorsque nous y ferons mention dans les prochaines sections.

4.1.1 La banque de données structurales de Cambridge/ ConQuest

Les coordonnées atomiques des systèmes que nous avons étudiés sont extraites de la banque de données cristallographiques CSD (*Cambridge Structural Database*) [All02], dans laquelle sont stockées les coordonnées fractionnaires de molécules à l'état cristallin.
En janvier 2012, CSD contenait les données relatives à 596 810 molécules, chacune d'entre elles possédant un code d'identification [WWW1]. CSD comprend des informations bibliographiques, chimiques et cristallographiques pour des molécules organiques et organométalliques dont les structures ont été déterminées par diffraction de rayons X ou de neutrons. Son exploration est facilitée par l'emploi de l'interface ConQuest [Bru02], autorisant des recherches de structures chimiques par noms, dessins de sous-structures, et combinaisons de résultats de recherches.

4.1.2 Tinker

La suite de logiciels Tinker [WWW2] a été conçue par J.W. Ponder (Washington University School of Medicine, Saint Louis, Missouri) ; il regroupe un ensemble de programmes de MM, de DM, et d'analyses de trajectoires de DM. Tinker est disponible gratuitement avec son code-source, ce qui offre une grande flexibilité dans son utilisation. Nous avons utilisé la version 4.2 et j'y ai personnellement implémenté le FF MMFF94 (*cf.* Point 5.3.2).

4.1.3 CPMD

CPMD (*Car-Parrinello Molecular Dynamics*) est un logiciel conçu pour appliquer la méthode décrite au Point 2.2.3 avec des sets de base en ondes planes et des pseudopotentiels [WWW3]. Tout comme Tinker, il est librement téléchargeable avec son code-source. Nous avons utilisé la version 3.11. Son développement et sa distribution sont assurés par le consortium CPMD.

4.1.4 Gaussian

Gaussian est un programme de chimie « computationnelle » diffusé pour la première fois en 1970 par J. Pople et son groupe à l'Université de Carnegie-Mellon. Il a par la suite été continuellement amélioré et enrichi. Le nom du programme vient du fait qu'il utilise des fonctions d'ondes gaussiennes. Depuis 1987, il est développé et commercialisé par la société Gaussian, Inc. Gaussian donne accès à une série d'outils de calcul de structure électronique à travers des méthodes semi-empiriques, HF, post-HF, DFT et QM/MM [Gau03].

4.2 Ressources informatiques

Nous présentons dans cette section l'ensemble des *clusters* informatiques que nous avons employés pour réaliser les simulations développées dans les chapitres suivants. La performance maximale de chaque *cluster*, renseignée en TFLOPS (10^{12} opérations à virgule flottante par seconde), est un indicateur de leur puissance de calcul respective.

4.2.1 La Plateforme Technologique de Calcul Intensif (PTCI)

Nous avons eu recours aux ressources de la Plateforme Technologique de Calcul Intensif (PTCI) [WWW4] de l'Université de Namur. Le PTCI est financé par le F.R.S.-FNRS selon la convention No. 2.4520.11.

Le PTCI regroupe les efforts de calcul scientifique de haute performance des unités de recherche en chimie et physique théoriques à l'Université de Namur. Il fait partie du Consortium des Équipements de Calcul Intensif en Fédération Wallonie Bruxelles (CÉCI).

Il consiste en 77 nœuds de calcul pour une performance maximale de 14 TFLOPS, 2 nœuds interactifs d'où les calculs peuvent être soumis pour être exécutés sur les nœuds de calcul et plusieurs serveurs qui permettent de totaliser environ 70 TB d'espace disque. Les nœuds de calcul fonctionnent sous Debian Linux. Plusieurs applications scientifiques et outils de développement sont disponibles sur le *cluster*, tels que Tinker et ConQuest (*cf.* Point 4.1.1).

4.2.2 Le cluster Lenngren au Parallel Data Centrum (PDC)

Nous avons également utilisé le *cluster* Lenngren [WWW5], qui consiste en 442 nœuds de calcul pour une performance maximale de 6 TFLOPS.
Lenngren fait partie du *Parallel Data Centrum* (PDC) situé sur le campus de la *Kungliga Tekniska Högskolan* (KTH) à Stockholm, Suède.

4.2.3 Le cluster Akka au High Performance Computing Center North (HPC2N)

Le *cluster* Akka [WWW6] a également été utilisé. Il est composé de 672 nœuds de calcul pour une performance maximale théorique de 53,8 TFLOPS.
Akka est inclus dans le *High Performance Computing Center North* (HPC2N), situé à Umeå, en Suède.

4.2.4 Le cluster Lemaitre2 à l'Institut de calcul intensif et de stockage de masse (CISM)

Nous avons pu bénéficier des équipements de calcul du *cluster* Lemaitre2 [WWW7], situé à l'Institut de calcul intensif et de stockage de masse (CISM), sur le site de l'Université Catholique de Louvain (UCL). Tout comme le PTCI, il fait partie du CÉCI et est co-financé par le F.R.S.-FNRS.
Lemaitre2 comprend 112 nœuds pour une performance maximale de 13,6 TFLOPS. Deux nœuds interactifs permettent de soumettre les calculs. L'espace disque total atteint 127 TB. Les nœuds de calcul fonctionnent sous CentOS 6.2.

4.3 Références

[All02] F.H. Allen, Acta Crystallographica B **58**, 380-388 (2002).
[Bru02] I.J. Bruno, J.C. Cole, P.R. Edgington, M. Kessler, C.F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, and R. Taylor, Acta Crystallographica B **58**, 389-397 (2002).
[Gau03] Gaussian 03, Revision B.04, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Rob, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, États-Unis d'Amérique (2003).
[WWW1] Site internet de la société CCDC qui commercialise la CSD : http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/statistics/stats_entries_Jan2012.pdf (consulté le 30 mars 2012).
[WWW2] Site internet de Tinker : http://dasher.wustl.edu/tinker (consulté le 30 mars 2012).
[WWW3] Site internet de CPMD : http://cpmd.org (consulté le 30 mars 2012).
[WWW4] Site internet du PTCI: https://www.ptci.unamur.be (consulté le 10 février 2014).
[WWW5] Site internet du *cluster* Lenngren : http://www.pdc.kth.se/resources/computers/historical-computers/lenngren (consulté le 30 mars 2012).

[WWW6] Site internet du *cluster* Akka :
http://www.hpc2n.umu.se/resources/akka (consulté le 10 février 2014).
[WWW7] Site internet de l'Institut de calcul intensif et de stockage de masse de l'UCL : http://www.uclouvain.be/cism (consulté le 10 février 2014).

5 Premier système d'intérêt : oligomères organiques complexés dans des tubules de cyclodextrines

5.1 Introduction : motivations, objectifs et stratégie

Les tubules organiques sont d'un intérêt tout particulier au vu de nombreuses applications déjà existantes pour des assemblages cylindriques biologiques, tels les canaux à ions potassium [Jen12], ou inorganiques [Rao07], tels les nanotubes de carbone [Tak95].
Les tubules organiques peuvent se former de multiples façons :

1. par enroulement hélicoïdal d'une chaîne macromoléculaire, telle que du poly(*m*-phénylèneéthynylène) [Hec03] ;
2. par auto-assemblage d'oligomères, par exemple de pentakis(3,5-pyridine), pour former la paroi d'un tubule [Aoy99] ;
3. par juxtaposition de cycles, tels que des oligothiophènes cycliques [Flo08] ;
4. ces cycles pouvant éventuellement eux-mêmes résulter de la juxtaposition de plus petites molécules, telles que du perhydrotriphénylène [Ton91].

Les tubules de cyclodextrines (*cf.* Point 5.2) appartiennent à la troisième catégorie et interviennent dans un large éventail d'applications : l'isolation de polymères conducteurs tels que du polythiophène [Bel03a-b, Fra07] ou de la polyaniline [Shi02, Shi05, Bel06], comme support à la formation de matériaux mésoporeux [Pol01, Hol11], la coloration de textiles synthétiques [Jen06], le contrôle de la tacticité lors de la polymérisation *in situ*

du polystyrène [Uya04, Uya06], ou la solubilisation de polymères insolubles, tels que du polyamide [Wen97]. Ces assemblages tubulaires présentent également un intérêt tout particulier de par leurs propriétés d'auto-assemblage. En solution, les CDs peuvent s'empiler en tubules par enfilement sur des chaînes polymères, telles que du polyoxyde d'éthylène [Har92, Har93, Har98, Ara05, Gir05, Har05], du polyéthylène téréphtalate [Rus07], du polycarbonate [Pai07], de la polyaniline [Yos99, Bel02], du polydiméthylsiloxane [Saa02] ou du polypropylène [Har97, Pan06]. Des tubules de CDs peuvent également se former par complexation de diphényl-butadiène, -hexatriène [Li94, Pis96, Rab06], -octatétraène [Pis98], -oxadiazoles [Zha02, Pis06, Wu06], de coumarines [Man11], de sels d'or [Liu13], ou d'acide aminocarboxylique [Wen97] avec, dans ce dernier cas, la possibilité de former du polyamide *in situ* par polycondensation.

Malgré la variété des applications, les études théoriques sur les tubules de cyclodextrines sont restées peu nombreuses jusqu'à présent. On peut citer des simulations en DM brownienne de la formation de pseudopolyrotaxanes [Ura10], la modélisation de la distribution des CDs au sein d'un tubule par une procédure statistique basée sur des nombres binaires [Anc08], des études en DM de la conformation de polymères dans un tubule de CDs avec les FFs COMPASS [Pai07] et Tripos [Poz02], ainsi que des simulations en DM de polyrotaxanes à l'aide du FF Tripos [Poz97]. Des calculs ont également été effectués sur la polyaniline [Bel02] et le polythiophène [Bel03b] en MQ dans un tubule de CDs en MM.

Dans le cadre de nos travaux de doctorat, nous nous intéressons aux propriétés de complexation de tubules de CDs avec des oligomères de diphénylpolyène et des monomères de styrène. Le but de notre travail consiste plus particulièrement à décrire la

nature des interactions présentes entre ces structures et à analyser leur influence sur les propriétés structurales, énergétiques et dynamiques des molécules incluses au sein des tubules.

Dans une première étape, qui a fait en partie l'objet d'un mémoire de DEA [Sta07], l'organisation des CDs dans les tubules a été établie par différentes méthodes théoriques. Des simulations en DM des complexes sus-cités ont ensuite été effectuées et nos résultats ont été rapportés dans deux publications [Sta11, Sta14].

5.2 Les molécules étudiées

5.2.1 Les cyclodextrines

Les CDs (Figure 5-1) sont une famille d'oligosaccharides cycliques résultant de la dégradation de chaînes d'amidon par l'enzyme *cyclodextrin glucosyltransferase* [Sze88]. Elles sont constituées d'une succession d'α-D-glucopyranoses attachés par des liens α-(1→4). Les CDs les plus populaires sont l'α-, la β- et la γ-CD. Elles sont formées respectivement de 6, 7 et 8 unités glucose. Les CDs adoptent une forme de panier de basketball, avec une ouverture plus large que l'autre. L'ouverture la plus grande est appelée côté *Head* (H), l'autre est *Tail* (T). La face H est bordée de deux fois plus de fonctions alcool que la T. En outre, les fonctions alcool du côté H sont secondaires, tandis qu'elles sont primaires du côté T. Ces fonctions pointent vers l'extérieur des CDs, ce qui donne un caractère hydrophyle à leur surface, et laisse la cavité interne hydrophobe. Cette dualité permet aux CDs de former des complexes d'inclusion avec des molécules hydrophobes, favorisant la solubilisation de ces molécules dans des solvants

polaires [Sze98]. Quelques caractéristiques des α-, β- et γ-CDs sont présentées à la Table 5-1.

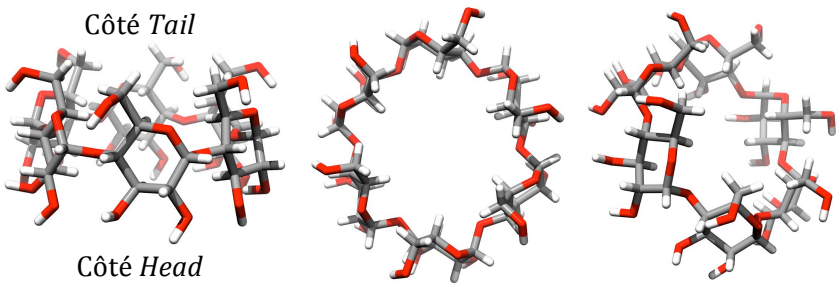


Figure 5-1 : Vues 3D d'une α-CD.

	α	β	γ
Nombre de monomères de glucose	6	7	8
Masse moléculaire	972	1135	1297
Diamètre moyen de la cavité interne (Å)	5	6	8
Diamètre de la cavité interne, côté H (Å)	5,7	7,8	9,5
Diamètre externe, côté H (Å)	13,7	15,4	16,9
Volume de la cavité ($Å^3$)	174	262	427
Diamètre accessible (Å)	2,8	3,9	4,8

Table 5-1 : Quelques caractéristiques des CDs [Sze98, WWW1].

Parmi les utilisations les plus populaires des CDs, on peut citer l'encapsulation de médicaments. Les complexes d'inclusion ainsi formés facilitent la solubilisation de médicaments [Lof07] et leur assimilation [Dav04], et dissimulent leur goût désagréable [Sze05]. Elles trouvent également des applications dans des désodorisants [WWW2].

Comme mentionné au Point 5.1, les CDs peuvent former des tubules en solution, soit par enfilement sur une chaîne polymère, soit par des complexations successives de petites molécules. Des tubules peuvent également se former spontanément à l'état cristallin, à côté des deux autres arrangements : en « arête de hareng » et « mur de briques » [Sze88] (Figure 5-2).

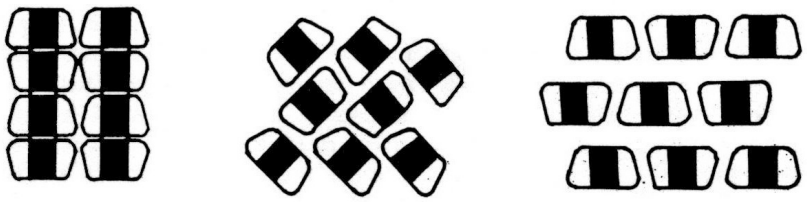


Figure 5-2 : Arrangements cristallins des CDs (a) tubulaires, (b) en « arête de hareng » et (c) en « mur de briques » [Sze88].

Les CDs n'étant retenues entre elles dans les tubules que par des ponts-hydrogène entre les fonctions alcool des CDs voisines, leur formation est toujours réversible et peut être sensible aux effets de température [Zha02]. Il est toutefois aussi possible de lier les CDs entre elles de façon covalente, rendant par la même occasion la formation des tubules irréversibles [Har93].

Outre les tubules, on peut également mentionner d'autres structures supramoléculaires générées par l'assemblage de CDs en solution, tel : des enchaînements polymériques de CDs substituées, où le substituant de la CD *n* est complexé par la cavité de la CD *n+1* [Mas05a-b, Har06] ; des nanotubes formés par la juxtaposition de tubules de CDs en guise de paroi [Gao11] ; et des réseaux polymériques 3D de CDs jointes par des liens covalents [Asa97, Gal05, Win05, Tan06, Pra10].

5.2.2 Les diphénylpolyènes

La famille de diphénylpolyènes qui nous intéresse ici est celle des α,ω-diphénylpolyènes *trans*, et plus précisément le 1,4-diphényl-1,3-butadiène (DPB), le 1,6-diphényl-1,3,5-hexatriène (DPH) et le 1,8-diphényl-1,3,5,7-octatétraène (DPO) (Figure 5-3).

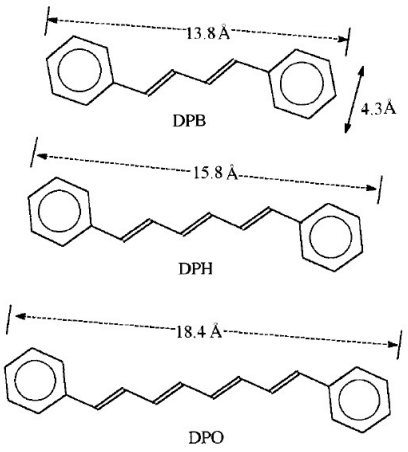


Figure 5-3 : Représentation schématique et dimensions des DPB, DPH et DPO [Pis98].

Ces molécules hydrophobes sont connues pour leur capacité à former spontanément des tubules supramoléculaires avec des CDs en solution aqueuse [Li94, Pis96, Pis98, Rab06].

5.2.3 Le styrène et le polystyrène

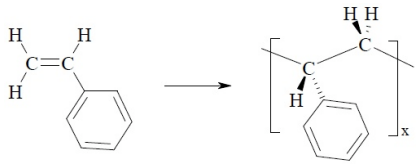


Figure 5-4 : Formules semi-développées du styrène et du polystyrène [Ver13].

Le styrène est une molécule aromatique qui peut être polymérisée – le plus souvent, par polymérisation radicalaire – afin de former du polystyrène (Figure 5-4). Sans précaution particulière, la polymérisation du styrène produit une chaîne atactique. Il est donc d'un intérêt tout particulier de pouvoir réguler la tacticité du polystyrène (PS), les propriétés de ce dernier étant différentes selon qu'il est atactique, syndiotactique ou isotactique (Figure 5-5).

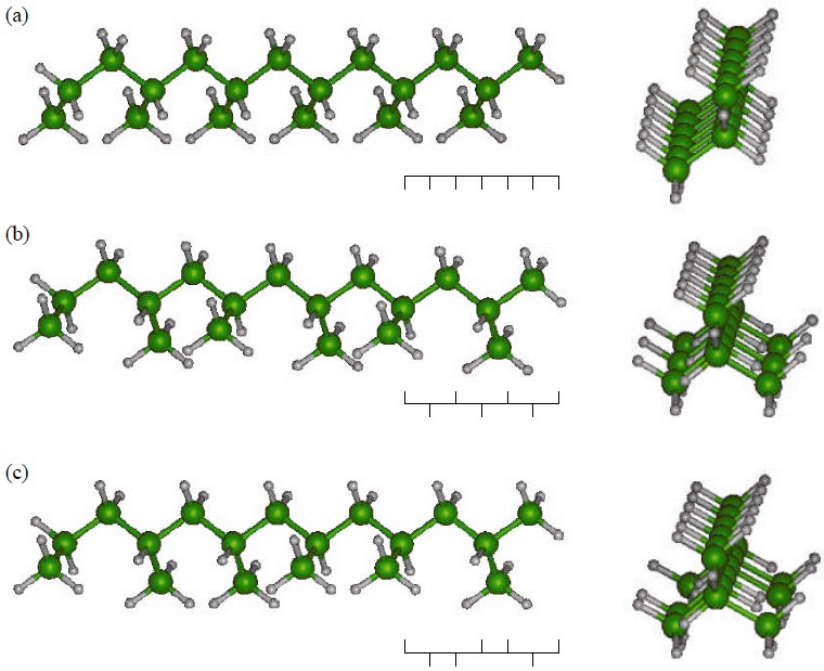


Figure 5-5 : Représentation des conformations 3D étendues de portions de polypropylène (a) isotactique, (b) syndiotactique et (c) atactique [Ver13].

Une méthode de polymérisation *in situ* du styrène dans un tubule de γ-CDs pour induire une isotacticité au PS a été proposée par [Uya04, Uya06]. Le confinement imposé par le volume limité du tubule ne permet en effet l'inclusion que du PS dans sa forme isotactique, les autres arrangements occupant trop d'espace.

5.3 Le champ de forces MMFF94

5.3.1 Choix du champ de forces

Le FF MMFF94, *Merck Molecular Force Field*, a été sélectionné pour le calcul de l'énergie potentielle des systèmes moléculaires

étudiés dans cette partie. Ce FF a été développé par T.A. Halgren en 1994 [Hal96a-e] et dispose des paramètres pour les différents termes énergétiques et des caractéristiques nécessaires à la modélisation de ces systèmes (*cf.* Point 5.2).

La décision d'implémenter nous-même [Tos11, WWW3] le FF MMFF94 dans la version 4.2 de Tinker s'est basée sur le constat qu'aucun des FFs disponibles dans cette version ne convenait pour la modélisation des arrangements moléculaires auxquels nous nous intéressons dans ce chapitre. Plus précisément, un FF adapté à des molécules organiques en solution était requis. Les FFs disponibles dans Tinker 4.2, tels MM2 [All77] et MM3 [All89], sont en effet plus spécifiquement paramétrés pour les simulations de molécules organiques en phase gazeuse, ou pour des protéines et acides nucléiques en phase aqueuse avec Amber [Cor95] et CHARMM [Mac98]. OPLS [Jor96], bien que conçu pour les simulations de liquides et aussi présent dans Tinker 4.2, ne dispose pas de certains paramètres nécessaires à la modélisation des CDs – à savoir, des paramètres spécifiques aux CDs pour le terme énergétique de déformation d'angle dièdre.

MMFF94 a en outre déjà été appliqué à des assemblages comprenant des CDs [Liu03, Rei04, Yap05, Erm06] et possède, par ailleurs, la particularité séduisante de toujours pouvoir proposer des paramètres pour les différents termes énergétiques, quelle que soit la structure moléculaire envisagée – pour autant que l'on dispose des types d'atomes adéquats – comme développé au Point 5.3.2.

Suite à notre implémentation de MMFF94 dans Tinker 4.2, ce FF a été inclus à la distribution de Tinker par ses auteurs, d'abord comme un ajout optionnel à partir de la version 5.0, et en fait maintenant partie intégrante depuis la version 6.0.05.

5.3.2 Fonctionnement

Comme pour tout champ de forces, MMFF94 dispose d'une liste de types d'atomes [Hal96a]. Il y a en tout 214 types d'atomes dans MMFF94, et ceux-ci sont regroupés en 99 classes. Ce sont ces classes d'atomes qui sont utilisées pour l'attribution des paramètres des différents termes du FF. MMFF94 se réfère toutefois aux types d'atomes lors de l'attribution des charges atomiques.

5.3.2.1 Bond, angle, stretch-bend, torsion type

MMFF94 emploie un système dit de *Bond Type* (BT) [Hal96c] qui permet, par exemple, de différencier les liaisons simples et multiples dans une séquence alternée telle que O=C–C=O. Sachant que les deux C sont hybridés sp^2, le FF ne peut pas déterminer l'absence de double-liaison entre ces deux atomes. Le système de BT permet de résoudre cette ambiguïté ; pour chaque liaison du système moléculaire, il faut définir si la liaison peut être multiple ou pas. S'il s'agit d'une liaison simple qui pourrait (en fonction des classes atomiques) être multiple, alors elle a un BT de 1. Autrement, le BT sera 0.

Similairement, il y a lieu de définir un *Angle Type* (AT) pour l'angle de valence *i-j-k*, un *Stretch-Bend Type* (SBT) pour un angle de valence *i-j-k*, et un *Torsion Type* (TT) pour un angle de torsion *i-j-k-l* [Hal96c-d]. Les modes d'attribution de ces *Types* ont également été détaillés dans notre mémoire de DEA [Sta07] et en Annexe 3.

Les paramètres du FF ne sont ainsi pas classés exclusivement en fonction d'une séquence de classes d'atomes, mais également en fonction des BT, AT, SBT et TT, pour les termes énergétiques correspondants.

5.3.2.2 Attribution des paramètres

Comme pour tout FF classique, les paramètres de chaque terme énergétique de MMFF94 (*cf.* Point 2.1.3) sont rangés en fonction de la suite de classes d'atomes, mais aussi, comme indiqué au Point 5.3.2.1, en fonction des BT, AT, SBT et TT. Cependant, ces listes de paramètres ne sauraient être exhaustives ; c'est pourquoi MMFF94 inclut des procédures d'attribution des paramètres manquants. Ces procédures s'appliquent graduellement, de sorte que le FF essaie d'abord d'attribuer des paramètres de remplacement les plus rigoureux possible, mais si cette tentative échoue, une suite d'autres attributions, moins rigoureuses mais plus générales, sera encore envisageable.

Ces processus diffèrent d'un terme énergétique à l'autre ; d'une manière générale, le choix des paramètres du FF débutera par une recherche dans les tables des paramètres voisins de ceux manquants en modifiant ou « dégénérant » les classes d'atomes selon une règle d'*Atom class equivalency* [Hal96a]. Cette procédure n'est employée que pour les termes énergétiques de déformation d'angle de valence, de torsion d'angle dièdre et de déformation hors du plan. Seuls les atomes périphériques voient leurs classes atomiques « dégénérées ». Autrement dit, le FF ne change ni la classe de l'atome central dans un angle de valence ou dans un angle hors-plan, ni celle des deux atomes centraux dans un angle de torsion. Si la procédure d'*Atom class equivalency* n'a pas permis de suppléer les paramètres manquant dans les tables, un système d'attribution de paramètres « par défaut » propre à chaque terme énergétique [Hal96e] prend le relais. Par exemple, les paramètres manquants pour la déformation de longueur de liaison sont définis par une procédure basée sur l'électronégativité des éléments ; tandis que des arbres de décision faisant intervenir des critères tels que la présence de

paires libres, la valence, l'aromaticité, *etc*. sont utilisés pour déterminer les paramètres faisant défaut pour les déformations d'angle de valence et de torsion. À nouveau, les modes d'attribution de ces paramètres ont été détaillés dans notre mémoire de DEA [Sta07] et en Annexe 3.

5.3.3 Validation

Avant d'appliquer MMFF94 pour la simulation des systèmes supramoléculaires d'intérêt, une étape de validation a été nécessaire, d'une part, afin de s'assurer de l'absence d'erreurs de programmation lors de son implémentation dans Tinker, et d'autre part, pour vérifier que le FF était bien adapté aux molécules étudiées. Cette section représente, en majeure partie, un extrait de notre mémoire de DEA [Sta07].

5.3.3.1 Implémentation

L'implémentation de MMFF94 dans Tinker a été validée à l'aide d'une *Validation suite* disponible sur le site de la *Computational Chemistry List*, contenant 761 structures moléculaires, avec leur géométrie optimisée à un degré de convergence de 10^{-6} kcal.mol^{-1} [WWW4]. La validation a été effectuée sur 740 molécules, les 21 restantes contenant des cycles aromatiques ioniques – une particularité dont nous avons fait abstraction lors de l'implémentation, sachant qu'elle n'est pas nécessaire pour la modélisation des systèmes moléculaires étudiés.

Nous avons procédé à une validation en quatre étapes :

1. Nous avons employé le programme Analyze de Tinker afin d'obtenir l'énergie potentielle et ses composantes, terme

énergétique par terme énergétique, pour chaque structure.

2. Nous avons ensuite ré-optimisé la géométrie des structures avec la fonction Minimize (*cf.* Point 2.1.5), toujours dans Tinker (degré de convergence de 10^{-6} ou 10^{-5} kcal.mol^{-1} quand la convergence ne pouvait être atteinte).
3. L'énergie de la structure ré-optimisée a ensuite été re-calculée par Analyze.
4. Les deux structures, avant et après la ré-optimisation, ont été superposées par le programme Superpose, également de Tinker, afin de s'assurer de l'exactitude de l'implémentation des dérivées premières de l'énergie utilisées à travers Minimize.

La différence des valeurs énergétiques entre les données de la *Validation suite* et les résultats de nos calculs était, pour toutes les structures à une exception près, inférieure à un centième de kcal.mol^{-1}, et l'écart quadratique moyen calculé lors de la superposition des structures moléculaires était de 0,0023 Å^2 au maximum [Sta07].

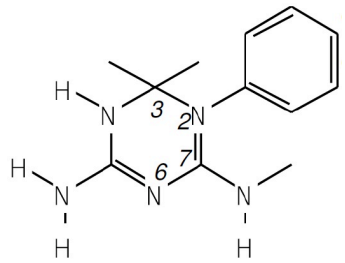


Figure 5-6 : Représentation schématique de la molécule référencée sous le nom CYGUAN01 dans la *Validation suite* de MMFF94.

Nous n'avons relevé qu'un problème, à savoir la structure référencée sous le nom CYGUAN01 (Figure 5-6), pour laquelle nous sommes en désaccord avec les valeurs reprises dans la *Validation suite* : celle-ci assigne un TT (*cf.* Annexe 3) de 0 à l'angle dièdre 3-2-7-6 alors que, très logiquement, en regardant la structure, on voit que le lien 2-7 a un BT de 0 et que le lien 6-7 a

un BT de 1, ce qui signifie un TT de 2 pour l'angle dièdre 3-2-7-6 [Kea06].

5.3.3.2 Application aux molécules d'intérêt

Des propriétés structurales et dynamiques ont été calculées pour (i) l'eau, (ii) les α-, β- et γ-CDs et (iii) des molécules benzéniques afin de valider MMFF94. D'une part, MMFF94 dispose d'un potentiel pour l'eau, mais aucune étude comparative permettant de juger de la qualité de ce potentiel n'a, à notre connaissance, jamais été publiée. D'autre part, aucune des études relatant des simulations de systèmes contenant des CDs avec MMFF94 [Liu03, Rei04, Yap05, Erm06] ne renseigne une quelconque étape de vérification quand à l'utilisation du FF pour la modélisation de ces molécules. Les CDs ne faisant pas partie des molécules considérées lors de la paramétrisation de MMFF94 [Hal96a], il était nécessaire de s'assurer de l'adéquation de ce FF pour ces molécules.

- Modélisation de l'eau

Afin de valider le potentiel de l'eau de MMFF94, nous avons effectué des comparaisons de critères géométriques d'un dimère d'eau optimisé, un calcul du coefficient d'auto-diffusion D de l'eau, ainsi que de la fonction de distribution radiale *g(r)* pour les distances H-H, O-O et O-H [Sta07].
La géométrie du dimère optimisé de l'eau (Figure 5-7) a été optimisée à l'aide de la fonction Minimize de Tinker avec un degré de convergence de 0,01 kcal.mol^{-1}. Différents critères géométriques – distances de liaison, angles, distances intermoléculaires – ont alors été comparés aux valeurs issues de

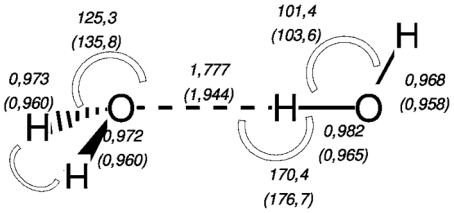


Figure 5-7 : Critères géométriques du dimère de l'eau optimisé. Les distances sont en Å et les angles en degrés. Les valeurs entre parenthèses viennent de calculs de mécanique quantique *ab initio* [Smi90].

calculs par mécanique quantique *ab initio* au niveau MP2/6311+G(d,p) [Smi90]. L'erreur relative maximale est de 8,43 % pour les distances et 7,73 % pour les angles.

Une DM d'une boîte cubique d'eau de 36,42 Å de côté (disponible dans le répertoire *test* de Tinker) a été produite avec le programme Dynamic de Tinker. On a appliqué des PBCs avec l'ensemble statistique NPT (4800 molécules d'eau, 1 atm, 298 K) pour une durée de production de 250 ps (précédée d'une étape d'équilibrage de 50 ps). On a conservé un fichier de structure toutes les 100 fs, avec un pas d'intégration de 1 fs (soit 2500 fichiers produits). Cette DM a permis le calcul du D de l'eau, ainsi que des *g(r)*.

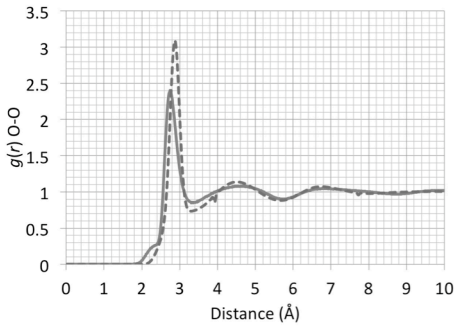
Expérience	$2{,}3 \times 10^{-9}$
MMFF94	$4{,}18 \times 10^{-9}$
SPC	$4{,}20 \times 10^{-9}$
TIP3P	$5{,}65 \times 10^{-9}$

Table 5-2 : Comparaison de la valeur du D de l'eau ($m^2.s^{-1}$) : selon l'expérience [Mar01], calculée avec MMFF94, selon le modèle SPC [Ber81] et suivant le modèle TIP3P [Jor83].

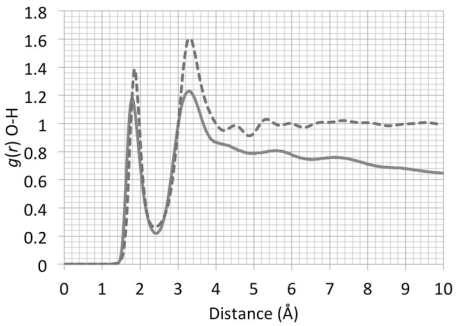
Le coefficient d'auto-diffusion D calculé est de $4{,}18 \times 10^{-9}$ $m^2.s^{-1}$ contre $2{,}3 \times 10^{-9}$ $m^2.s^{-1}$ selon l'expérience [Mar01]. La valeur obtenue est donc du même ordre de grandeur et, qui plus est, est plus proche encore de la valeur expérimentale que ce que donnent d'autres fonctions usuelles d'énergie potentielle de l'eau à l'état liquide [Mar01], tels que SPC [Ber81] et TIP3P [Jor83] (Table 5-2).

Les fonctions de distribution radiale *g(r)* ont été calculées et comparées à des données expérimentales [Sop86] (Figure 5-8). Les intensités ne correspondent pas aux résultats expérimentaux, mais la différence relative d'aire sous les deux premiers pics, proportionnelle au nombre de voisins, est généralement faible (Table 5-3). De plus, la différence de position des premiers pics est toujours inférieure à 0,14 Å.

a)



b)



c)

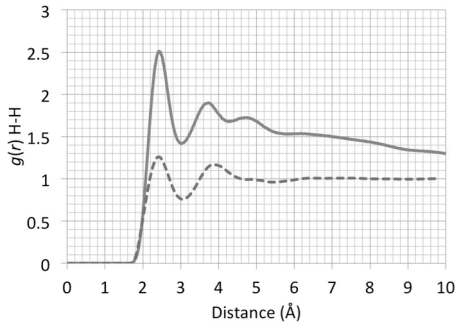


Figure 5-8 : *g(r)* en fonction des distances a) O-O, b) O-H et c) H-H pour l'eau, calculées avec MMFF94 et selon l'expérience [Sop86].

	g(r) O-O		*g(r)* O-H		*g(r)* H-H	
	1er pic	2ème pic	1er pic	2ème pic	1er pic	2ème pic
Différences relatives	3,7 %	0,6 %	13,8 %	6,0 %	0,8 %	23,9 %

Table 5-3 : Différences relatives de surface en-dessous des pics des *g(r)* – nombre de voisins – pour les deux premiers pics, pour les distances H-H, O-O et O-H de l'eau, entre les résultats obtenus avec MMFF94 et les valeurs expérimentales [Sop86].

Au vu de ces résultats, le potentiel pour l'eau présent dans MMFF94 est donc apte à reproduire des valeurs expérimentales et de MQ *ab initio* avec une marge d'erreur acceptable.

- Modélisation des CDs

Chacune des trois CDs, α, β et γ, a été plongée dans la boîte d'eau décrite ci-avant (dernier fichier de structure de la DM de l'eau). À nouveau, une DM a été produite avec des PBCs, selon l'ensemble NPT et les mêmes conditions de calcul que pour l'eau.

	MMFF94	Expérience
α-CD	$2{,}01 \times 10^{-9}$	$2{,}29 \times 10^{-9}$
β-CD	$2{,}08 \times 10^{-9}$	$2{,}16 \times 10^{-9}$
γ-CD	$2{,}52 \times 10^{-9}$	$2{,}09 \times 10^{-9}$

Table 5-4 : Comparaison de la valeur du D ($m^2.s^{-1}$) des CDs dans l'eau : calculé avec MMFF94 et selon l'expérience [Dan90].

Les résultats du calcul du coefficient d'auto-diffusion D des CDs dans l'eau ont été comparés à des données expérimentales [Dan90] (Table 5-4). Les valeurs calculées sont proches des données de la littérature, avec des différences relatives de 12,2, 3,70 et 17,1 %, respectivement pour les α-, β- et γ-CDs.

- Modélisation des DPPs

Les structures cristallines des DPPs, *i.e.*, DPB, DPH et DPO, ont été optimisées avec la fonction Minimize de Tinker avec un degré de convergence de 0,01 kcal.mol^{-1}. Les structures initiales et optimisées ont été superposées et les déviations quadratiques moyennes suivantes ont été obtenues: 0,16 Å^2 pour DPB, 0,23 Å^2 pour DPH, et 0,24 Å^2 pour DPO. Ces déviations sont faibles, et peuvent provenir d'effets du *packing* cristallin, qui n'a pas été pris en compte lors de l'optimisation de géométrie.

Une évaluation supplémentaire de l'aptitude de MMFF94 à modéliser les DPPs, ainsi que le styrène, a consité en l'optimisation des trois principaux dimères formés par le benzène selon la même procédure, les DPPs et le styrene incuant des sous-structures phényles. Les distances de séparation entre centres géométriques ont été mesurées et comparées avec celles issues de calculs de MQ *ab initio* obtenues au niveau CCSD(T) [Sin04] (Table 5-5). Les différences sont minimes, sauf dans le cas de la distance R1 du dimère parallèle déplacé, où la différence relative est de 47 %. Une analyse systématique de la surface d'énergie potentielle a été effectuée afin de vérifier que ce résultat n'était pas dû à un positionnement dans un minimum énergétique local. Plus exactement, l'énergie potentielle du dimère a été calculée pour les distances R1 et R2 modifiées par incréments de 0,01 Å, respectivement de 0 à 4 Å et de 3 à 4,5 Å, sans qu'aucun autre minimum n'apparaisse.

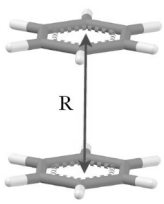
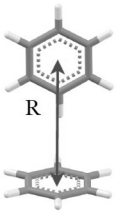
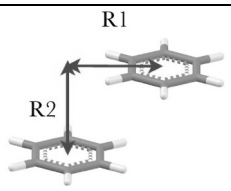
				
			R1	R2
MMFF94	4,05	5,44	3,42	3,49
[Sin04]	3,9	5,1	1,8	3,6

Table 5-5 : Distances R, R1 et R2 en Å des principaux dimères du benzène par optimisation de géométrie avec MMFF94 et selon [Sin04] (calculs de mécanique quantique *ab initio*).

Les résultats des différents tests effectués correspondant globalement aux valeurs expérimentales ou *ab initio*, le choix du FF MMFF94 s'en trouve conforté pour la modélisation des assemblages tubulaires de CDs avec des DPPs.

5.4 Obtention des fichiers de structure

Les coordonnées atomiques 3D des β- et γ-CDs ont été extraites de la CSD, respectivement sous les références YOVVIO01 [Her98] et NUNRIX [Ste98]. Concernant les DPPs, ce sont les références ZZZQJS02 [Gla03], ZZZQNK02 [Hal89] et DPHOCE03 [Zho01] qui ont été choisies respectivement pour les DPB, DPH et DPO. Enfin, la référence ZZZTKA01 [Yas01] a été sélectionnée pour le styrène. Les atomes d'hydrogène ont été ajoutés avec la fonction *Adjust Hydrogen* de DS Visualizer [WWW5], sur base de l'estimation de l'hybridation des atomes voisins. Les fichiers de coordonnées produits au format PDB ont ensuite été convertis dans le format XYZ de Tinker à l'aide de OpenBabel [WWW6].

5.5 Résultats et discussions

La structuration des tubules de CDs a été étudiée par trois approches différentes. Notre intérêt s'est ensuite porté sur les molécules incluses dans les tubules : d'abord l'eau, puis les DPPs, et enfin le styrène.

5.5.1 Arrangement des tubules de cyclodextrines

Cette première section ayant fait l'objet d'une partie de notre mémoire de DEA, la majorité des résultats du Point 5.5.1 représente un condensé de ceux publiés dans [Sta07].
Avant d'étudier des complexes entre des oligomères organiques et les tubules de CDs, nous avons établi l'arrangement relatif des CDs au sein même de différents tubules à base de CD. À cette fin, trois méthodes d'investigation ont été utilisées.

5.5.1.1 Analyse de la banque de données structurales de Cambridge (CSD)

Afin de déterminer les modes d'assemblage des CDs en tubules, une recherche systématique a été effectuée dans CSD version 5.34 (2013) [All02]. Des 525 références relatives à des α-, β- et γ-CDs non-substituées, 92 concernaient des assemblages tubulaires. Parmi ces dernières, trois modes d'assemblages ont pu être distingués en différenciant les côtés H (H pour *Head*) et T (T pour *Tail*) des CDs par le nombre, et la nature (primaire ou secondaire) des fonctions alcool (Figure 5-9 et Table 5-6).

Figure 5-9 : Modes d'assemblages tubulaires à l'état cristallin des α-, β- et γ-CDs. Le • symbolise les jonctions.

	H•H	H•T	H•HT•H
α-CD	17	19	0
β-CD	45	1	2
γ-CD	1	0	7

Table 5-6 : Répartition des modes d'assemblages tubulaires des α-, β- et γ-CDs dans CSD. Le • symbolise les jonctions.

Le premier assemblage se fait par paires de CDs en tête-à-tête, H contre H. La juxtaposition des paires H•H implique ainsi des jonctions T•T. Le • symbolise les jonctions. Le deuxième assemblage est en tête-à-queue, soit H•T. Enfin, le troisième mode a une unité répétitive de trois CDs et est une combinaison des deux autres modes, avec une jonction H•H, suivie d'une autre en T•H, noté H•HT•H. Comme pour H•H, l'assemblage des unités H•HT•H impliquera des raccords T•T. Par la suite, le style **gras** sera utilisé afin d'insister sur la présence des différentes unités répétitives lorsque cela sera approprié, soit **H•H**, **H•T** et **H•HT•H**.
Dans l'échantillon de tubules de CDs extrait de CSD, les α-CDs semblent faiblement préférer le mode H•T au H•H ; nous ne considérerons cependant plus les α-CDs dans les discussions suivantes, car elles sont trop étroites pour inclure les oligomères organiques considérés au Point 5.5.2. Les β-CDs n'adoptent pratiquement que le mode H•H. Pour les assemblages tubulaires de γ-CDs, pour lesquels huit systèmes seulement ont été repérés dans CSD, il n'y a quasiment que le mode H•HT•H qui est représenté. Il est également à noter que H•HT•H est presque exclusif à la γ-CD.
Cette analyse n'est pas suffisante pour pouvoir établir les modes d'assemblages des CDs en solution. En effet, ceux-ci peuvent

différer de l'état cristallin. Ils pourront toutefois servir de point de départ pour des investigations en solution.

5.5.1.2 Études en recuit simulé (RS)

La méthode du RS a été employée afin d'approcher les minima énergétiques globaux pour les assemblages tubulaires des CDs. Au vu du nombre important de degrés de liberté, une méthode d'optimisation de géométrie de type déterministe ne permettrait, fort probablement, que de localiser des minima énergétiques locaux correspondant à des conformations proches des coordonnées atomiques utilisées comme point de départ.
La stabilité relative des modes d'assemblage répertoriés au Point 5.5.1.1 a été comparée pour les β- et γ-CDs uniquement, l'α-CD n'étant pas assez large pour accommoder les molécules invitées considérées par la suite (*cf.* Points 5.5.2 et 5.5.3). Nous avons considéré l'énergie potentielle totale des assemblages optimisés comme critère de stabilité.

Des tubules de six CDs, six étant le plus petit commun multiple de deux (modes H•H et H•T) et trois (mode H•HT•H), ont été construits afin d'établir des comparaisons énergétiques entre les différents modes d'assemblages pour chaque type de CD. Chaque tubule a été plongé dans une boîte d'eau, de dimensions 35 × 35 × 48 Å et équilibrée par DM. La longueur de la boîte a été choisie de telle façon que les PBCs produisent un tubule virtuellement infini, tandis que sa largeur et sa profondeur assurent une couche d'eau d'au moins 15 Å entre un tubule et son image la plus proche (*cf.* Point 2.1.6). Lors de l'introduction des tubules dans les boîtes d'eau, toutes les molécules dont l'un des atomes se trouvait à moins de 1,5 Å de l'un des atomes des

tubules ont été supprimées pour éviter les recouvrements stériques.

Le sous-programme de Tinker permettant une étude par RS se nomme Anneal. Pour chaque RS, le refroidissement a été effectué de 200 à 0 K en 250 ps, avec une période d'équilibrage préliminaire de 50 ps. La température de départ a été choisie de façon à éviter les séparations des CDs qui survenaient en démarrant à plus haute température. Trois modes de refroidissement ont été testés : linéaire, exponentiel et sigmoïdal. Ces tests ont montré que le refroidissement linéaire produit des structures optimisées de plus basse énergie potentielle (c'est-à-dire plus stables) ; c'est donc ce mode qui a été utilisé lors des simulations par RS. Le temps de simulation est, comme indiqué au Point 2.1.10, un compromis entre le refroidissement le plus lent possible et le temps de calcul. Pour chaque tubule, trois RSs ont été effectués avec les mêmes coordonnées atomiques de départ et des vitesses atomiques initiales différentes. La géométrie de la dernière structure générée par chaque RS a encore été ré-optimisée par Minimize avec un degré de convergence de 0,01 $kcal.mol^{-1}$. Les valeurs énergétiques des tubules seuls, ainsi que les moyennes sur les trois RSs de chaque mode d'assemblage pour chaque type de CD sont présentées à la Table 5-7.

	β-CD			
	RS 1	RS 2	RS 3	moyenne
H•H	2570,8	2567,2	2555,0	2564,3 ± 9,3
H•T	2608,8	2596,2	2625,4	2610,2 ± 15,2
H•HT•H	2826,8	2837,1	2808,4	2824,1 ± 15,7
	γ-CD			
	RS 1	RS 2	RS 3	moyenne
H•H	2921,4	2930,2	2932,8	2928,1 ± 6,7
H•T	2887,3	2884,4	2898,8	2890,2 ± 8,6
H•HT•H	2868,5	2845,9	2839,9	2851,3 ± 17,2

Table 5-7 : Energie potentielle en kcal.mol^{-1} des tubules de CDs à l'issue des RSs pour chaque mode d'assemblage pour les β- et γ-CDs† (Tinker, Anneal, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

La comparaison des valeurs énergétiques indique que les modes H•H et H•HT•H sont respectivement les plus favorables pour la stabilité des assemblages tubulaires de β- et γ-CDs. Ces résultats concordent avec les analyses effectuées sur CSD, telles que présentées au Point 5.5.1.1. Ils ont cependant été obtenus sur base des trois modes observés dans CSD, sans garantie sur l'absence d'autres modes d'assemblages en phase aqueuse. Ces résultats ont donc été confrontés à ceux d'une troisième méthode, par construction incrémentale des tubules de CDs en DM.

5.5.1.3 Construction incrémentale par dynamique moléculaire

La méthode de construction incrémentale par DM permet de s'affranchir de l'emprunt de modes d'assemblage de départ. Comme son nom l'indique, il s'agit dans ce cas de construire les

† Les valeurs pour le mode H•HT•H avec la β-CD ont été corrigées par rapport à celles rapportées dans notre mémoire de DEA [Sta07].

tubules de β- et γ-CDs au fur et à mesure. Plus précisément, des simulations de DM de 250 ps, précédées de 50 ps d'équilibrage, ont été effectuées à 298 K avec le programme Dynamic de Tinker, en sauvegardant les coordonnées atomiques toutes les 0,1 ps. Pour chaque type de CD, le processus de construction a été conduit sans et avec solvatation aqueuse. Dans le deuxième cas, et indépendamment du nombre de CDs, la boîte d'eau décrite au point précédent a été ré-utilisée dans l'ensemble NPT, à 1 atm. Dans tous les cas, des simulations de DM de départ ont été initiées avec deux CDs en H•H, H•T ou T•T. À l'issue de chaque DM, si les CDs sont restées jointes, l'énergie d'interaction des CDs a été moyennée sur l'ensemble des sauvegardes de coordonnées atomiques effectuées. En cas de séparation des CDs, ou si la différence d'énergie d'interaction par rapport à l'assemblage le plus stable était supérieure à 10%, la structure a été écartée, tandis que les autres ont été considérées pour l'accroissement du tubule, tel qu'illustré à la Figure 5-10.

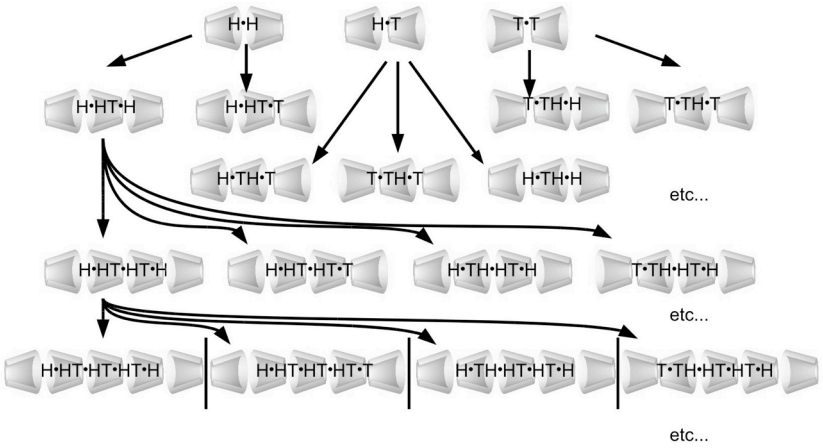


Figure 5-10 : Schématisation du processus de construction incrémentale des tubules de CDs. Le • symbolise les jonctions.

À chaque stade de construction, les simulations de DM ont été effectuées avec les mêmes paramètres et les mêmes critères de stabilité que précédemment. Outre le mode de construction par ajout de CDs une par une, des modes d'assemblage par ajout de paires et de triplets de CDs ont aussi été considérés, en ne gardant que les paires et triplets stables dans les DMs selon les critères sus-cités.

Le processus de construction a été poursuivi jusqu'à la formation de tubules de six CDs, résultant en un total de 101 simulations de DM.

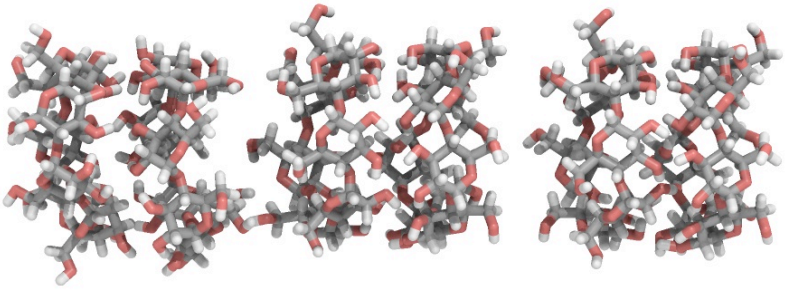
5.5.1.3.1 Analyses globales

Indépendamment du type de CD et de la présence ou absence de l'environnement aqueux, lorsque des séparations de CDs et des déformations des tubules sont survenues au cours des DMs, les paires de CDs jointes en **H•H** sont toujours demeurées spatialement proches, contrairement aux cas H•T et T•T. Les jonctions T•T, en particulier, se sont avérées être les plus propices à la séparation. Cette tendance est également reflétée dans les énergies d'interaction moyennes entre les CDs, et est très certainement reliée au nombre de ponts-hydrogène entre les CDs voisines. En effet, la face H présente deux fois plus de groupes hydroxyles que la face T, à savoir 14 contre 7 pour la β-CD et 16 contre 8 pour la γ-CD. En conséquence, le nombre de ponts-hydrogène aux jonctions et donc la stabilité des connexions dépendent du nombre de fonctions alcool se faisant face.

La construction de tubules de β-CDs sans molécule d'eau n'a pas permis d'obtenir des assemblages de plus de 3 CDs. En particulier,

seuls les (proto-)tubules H•H et H•HT•H ont conservé leur forme ; toutes les autres tentatives ont résulté en des séparations des CDs.

En revanche, lorsque la solvatation aqueuse a été considérée pour les tubules de β-CDs, un nombre plus important d'assemblages a été obtenu, tout en ne résultant qu'en la formation d'un seul tubule à six CDs, **H•H**T•T**H•H**T•T**H•H** (Figure 5-11), en suivant le



H • H T • T H • H T • T H • H

Figure 5-11 : Représentation de la structure 3D du seul tubule de six β-CDs **H•H**T•T**H•H**T•T**H•H**, tel qu'obtenu par la méthode de construction incrémentale *via* simulation de DM avec eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

mode d'assemblage par paires – en l'occurrence, des paires **H•H**. Ce tubule, ainsi que son mode d'assemblage, est en accord avec les résultats des méthodes employées aux Points 5.5.1.1 et 5.5.1.2. Comme noté précédemment, lorsque des assemblages se sont déstructurés, les CDs en paires **H•H** sont toujours demeurées attachées. Cette observation est par ailleurs cohérente avec les données expérimentales qui attestent de l'existence de dimères de β-CDs dans l'eau [Bon02]. À la Figure 5-11, on peut en outre noter très nettement la plus faible distance inter-CDs aux jonctions **H•H** par rapport aux connexions T•T, les premières permettant la formation d'un plus grand nombre de ponts-hydrogène que les dernières, en rapport avec le nombre de fonctions alcool impliqué dans chaque type de jonction.

Une comparaison des simulations de DM des tubules de β-CDs sans et avec eau montre une différence de stabilité en fonction de l'absence ou la présence d'eau. Cette différence est attribuable à l'effet de confinement généré par les molécules de solvant qui environnent les tubules. D'une manière générale, la stabilité de la forme tubulaire des assemblages est d'abord due aux ponts-hydrogène inter-CDs entre les fonctions alcool aux bordures des CDs en face-à-face. Si ces fonctions alcool viennent à se mouvoir, cela fragilise ou détruit les ponts-hydrogène inter-CDs. En environnement aqueux, les molécules d'eau entourant les CDs peuvent absorber une partie de l'énergie cinétique des fonctions alcool, augmentant ainsi la stabilité des ponts-hydrogène inter-CDs. Afin de pouvoir observer l'importance de l'effet de confinement apporté par la solvatation aqueuse sur la stabilité des tubules, et donc du nombre de ponts-hydrogène inter-CDs, des densités spectrales ont été calculées par transformée de Fourier rapide (FFT, pour *Fast Fourier Transform*) de la fonction d'auto-corrélation des vitesses atomiques des atomes O et H des fonctions alcool des β- et γ-CDs dans les paires H•H et H•T, sans et avec eau (Figure 5-12). Notons que pour le cas particulier de la DM de la paire de β-CDs H•T sans eau, l'analyse a été ciblée sur la partie précédant la séparation des CDs. La superposition des densités spectrales des DMs sans et avec eau révèle au plus souvent un profil similaire sur la majeure partie de l'échelle des fréquences balayées pour chaque type d'alcool, primaire ou secondaire. Des massifs apparaissent toutefois pour les spectres des DMs sans eau uniquement. Les fréquences auxquelles se rapportent ces massifs sont celles de mouvements qui apparaissent exclusivement dans le vide pour les atomes O et H des fonctions alcool, les molécules de solvant apportant un confinement qui ne permet pas ces mouvements.

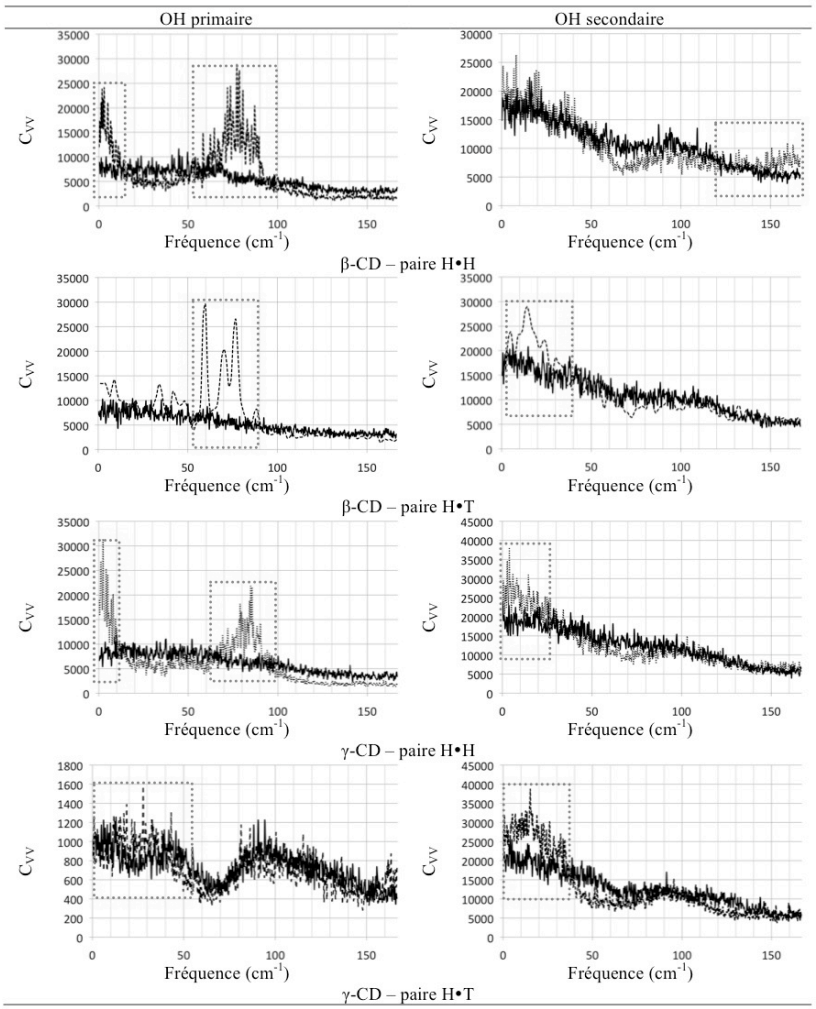


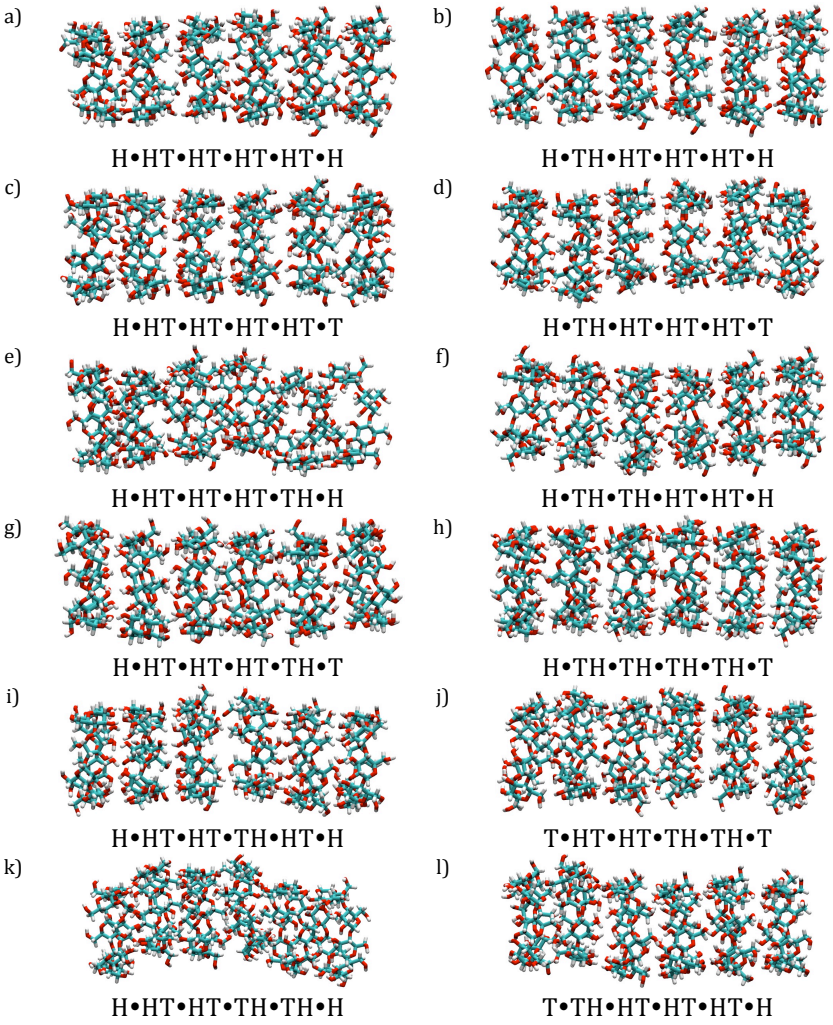
Figure 5-12 : Densités spectrales obtenues par FFT de la fonction d'auto-corrélation des vitesses atomiques des OH des fonctions alcool pour les paires H•H et H•T des β- et γ-CDs sans (pointillés) et avec eau (trait plein) (Tinker, Dynamic, MMFF94). Les cadres en pointillés mettent en évidence les massifs qui n'apparaissent que pour les spectres des DMs sans eau. Le • symbolise les jonctions.

Pour les tubules de γ-CDs, le nombre de structures stables, tant sans qu'avec eau, est bien plus grand que pour la β-CD, si bien que le processus de construction incrémentale a résulté en six et douze tubules de six CDs, respectivement sans et avec solvant

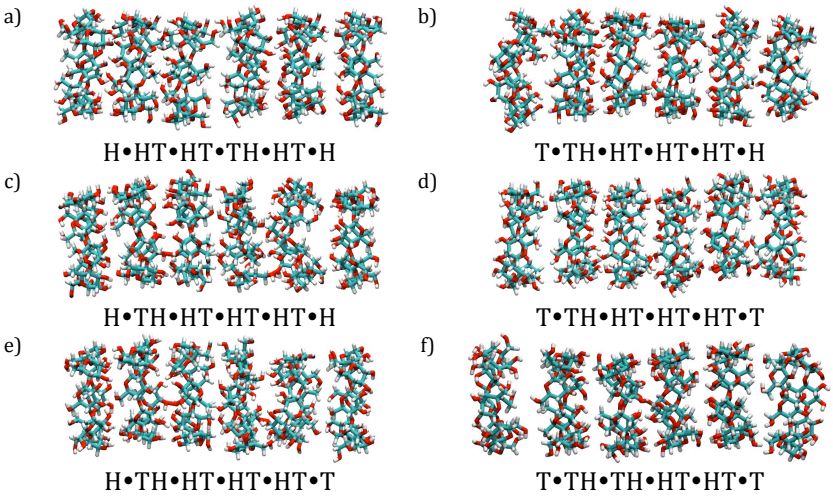
(Table 5-8, Figures 5-13 et 5-14). Cette plus grande stabilité des assemblages de γ-CDs par rapport aux tubules de β-CDs peut à nouveau être reliée au nombre de ponts-hydrogène inter-CDs, puisque la γ-CD présente plus de fonctions alcool à ses bordures que la β-CD. En revanche, et contrairement à la β-CD, la solvatation aqueuse a tendance à déstructurer les tubules de γ-CDs par rapport à l'état gazeux. Cette différence est à mettre en parallèle avec les valeurs de solubilité en milieu aqueux des deux types de CD : 1,85 g.100 mL^{-1} pour la β-CD et 23,2 g.100 mL^{-1} pour la γ-CD [Sze88]. Il en ressort que la γ-CD, étant plus soluble que la β-CD, interagit plus favorablement avec l'eau que ne le fait la β-CD. En présence d'eau, il y a une compétition entre les interactions de CD à CD et de CD avec l'eau. En considérant la propension relative de la γ-CD à interagir favorablement avec l'eau, cette compétition défavorise la formation d'assemblages de γ-CDs en milieu aqueux par rapport à l'état gazeux. En contraste, la β-CD présentant des interactions plus faibles avec l'eau que la γ-CD, la formation de tubules de β-CDs en environnement aqueux ne subit pas cette entrave.

	Sans eau	Avec eau
β-CD	pas de tubule de plus de 3 CDs	1 seul tubule de 6 CDs, **H•H**T•T**H•H**T•T**H•H**
γ-CD	12 tubules de 6 CDs, dont **H•HT•H**T•T**H•HT•H**	6 tubules de 6 CDs, dont **H•HT•H**T•T**H•HT•H**

Table 5-8 : Résumé des résultats du processus de construction incrémentale des tubules de β- et γ-CDs.
Le • symbolise les jonctions.



Figures 5-13 : Représentations des structures 3D des 12 tubules de six γ-CDs, telles qu'obtenues par la méthode de construction incrémentale *via* des simulations de DM sans eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.



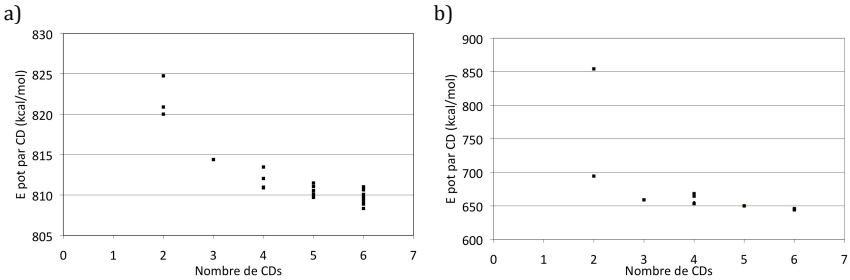
Figures 5-14 : Représentations des structures 3D des 6 tubules de six γ-CDs, telles qu'obtenues par la méthode de construction incrémentale *via* des simulations de DM dans l'eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

Parmi les tubules de six γ-CDs stables sans ou avec eau, on trouve l'assemblage **H•HT•H**T•T**H•HT•H** (Figures 5-13i et 5-14a), soit la juxtaposition de deux triplets **H•HT•H**, en accord avec les méthodes développées aux Points 5.5.1.1 et 5.5.1.2. Ayant été déduit par les trois méthodes du Point 5.5.1, cet arrangement particulier des γ-CDs a été considéré pour l'inclusion de DPPs au Point 5.5.2. Le triplet **H•HT•H** se retrouve par ailleurs dans tous les autres tubules de γ-CDs des Figures 5-13 et 5-14, à l'exception de H•TH•TH•TH•TH•T (Figure 5-13h) et T•HT•HT•TH•TH•T (Figure 5-13j), tous deux obtenus sans eau uniquement. Notons encore que ces deux assemblages sont les seuls à être exempts de jonction H•H.

D'une manière générale, la méthode de construction incrémentale ne prend en compte ni les effets entropiques, ni l'aspect cinétique

de la formation des tubules. Les résultats peuvent cependant être considérés avec confiance, dans la mesure où ils sont corroborés par les investigations décrites aux Points 5.5.1.1 et 5.5.1.2.

Si la construction incrémentale par DM a permis de former un seul et unique tubule de six β-CDs avec eau, la variété de tubules stables de six γ-CDs obtenus, à savoir douze sans eau et six avec eau, peut être interprétée soit comme un manque de discernement de notre méthode pour pouvoir isoler le mode de structuration propre aux γ-CDs assemblées en tubule, soit comme une illustration de la coexistence de différents arrangements pour les tubules de γ-CDs. La tendance à la convergence du Graphe 5-1, portant l'énergie potentielle des tubules par unité CD, à chaque étape de la construction, en fonction du nombre de CDs, sans et avec eau, est en faveur de cette dernière assertion. Cette convergence suggère en effet que l'influence de la disposition relative des CDs dans les tubules sur leur différenciation énergétique diminue à mesure que le tube s'allonge.



Graphe 5-1 : Énergie potentielle par unité CD en fonction du nombre de CDs par tubule pour les assemblages de γ-CDs les plus stables obtenus : a) sans eau (3 simulations de DM pour les arrangements à 2 CDs, 1 simulation pour 3 CDs, 4 simulations pour 4 CDs, 5 simulations pour 5 CDs et 12 simulations pour 6 CDs), et b) dans l'eau (2 simulations de DM pour les arrangements à 2 CDs, 1 simulation pour 3 CDs, 4 simulations pour 4 CDs, 5 simulations pour 5 CDs et 6 simulations pour 6 CDs) (Tinker, Dynamic, MMFF94).

5.5.1.3.2 Analyses des paires H•H et H•T, ainsi que du triplet H•HT•H

Contrairement à la β-CD qui forme un assemblage tubulaire par juxtaposition de paires de CDs **H•H**, la γ-CD préfère le mode en triplet **H•HT•H**. Des moyennes d'énergie d'interaction inter-CDs pour les paires H•H et H•T et le triplet H•HT•H ont été calculées pour les β- et γ-CDs dans l'eau. La somme des énergies d'interaction inter-CDs des paires H•H et H•T est comparée avec l'énergie d'interaction dans le triplet H•HT•H à la Table 5-9. La β-CD favorise les paires de CDs indépendantes, -67,1 kcal.mol^{-1} pour la somme des paires H•H et H•T, au détriment du triplet H•HT•H combinant les mêmes jonctions, -56,8 kcal.mol^{-1} ; alors que, dans une moindre mesure, la tendance inverse apparaît pour la γ-CD, à savoir -75,2 kcal.mol^{-1} pour la somme de H•H et H•T contre -75,9 kcal.mol^{-1} pour le triplet H•HT•H. Notons que l'énergie d'interaction entre les CDs du triplet H•HT•H diffère légèrement de la somme des interactions H•H et H•T au sein même du triplet, puisqu'il y a également des interactions entre les CDs aux extrémités du triplet.

β-CD	2 CDs	3 CDs H•HT•H	γ-CD	2 CDs	3 CDs H•HT•H
H•H	-39,8 ± 23,6	-38,4 ± 24,2	H•H	-41,3 ± 28,6	-36,9 ± 18,2
H•T	-27,3 ± 40,5	-18,4 ± 53,3	H•T	-33,9 ± 22,2	-29,4 ± 12,7
Total	-67,1	-56,8 ± 61,2	Total	-75,2	-75,9 ± 29,2

Table 5-9 : Energies d'interaction moyenne inter-CDs, en kcal.mol^{-1}, entre les CDs pour les paires H•H et H•T, ainsi que pour le triplet H•HT•H, pour les β- et γ-CDs dans l'eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

En lien avec les énergies d'interaction, la propension à former des paires au détriment de triplets et inversement, respectivement

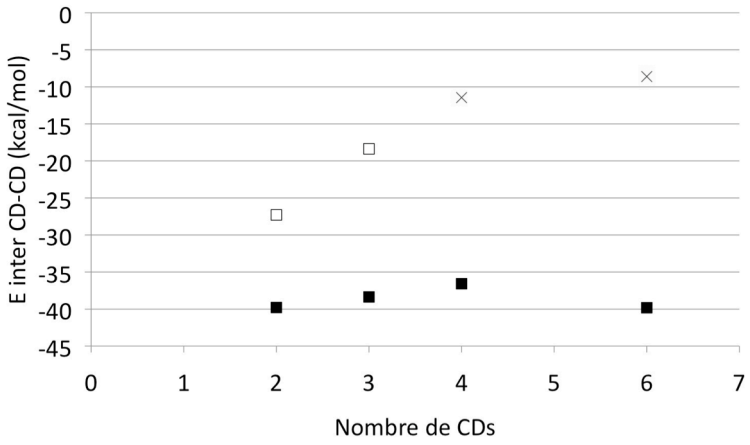
pour la β- et la γ-CD, se vérifie également dans les distances entre les CDs (Table 5-10). En effet, pour les mêmes assemblages de β- et γ-CDs dans l'eau, les moyennes de distances entre les COMs des CDs voisines sont systématiquement plus faibles dans les paires que dans le triplet pour la β-CD, tandis que, pour les paires de γ-CDs, la tendance est inverse pour H•T, mais la jonction H•H conserve une distance plus faible entre les CDs dans la paire plutôt que dans le triplet.

β-CD	2 CDs	3 CDs H•HT•H	γ-CD	2 CDs	3 CDs H•HT•H
H•H	7,21 ± 0,47	7,34 ± 0,61	H•H	7,56 ± 1,33	7,64 ± 0,79
H•T	8,07 ± 1,05	8,32 ± 1,10	H•T	7,90 ± 0,33	7,81 ± 0,33

Table 5-10 : Distances moyennes, en Å, entre les COMs des CDs voisines pour les paires H•H et H•T, ainsi que pour le triplet H•HT•H, pour les β- et γ-CDs dans l'eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

Le détail du nombre de jonctions H•H, H•T et T•T, ainsi que le nombre de triplets H•HT•H pour les assemblages successifs des tubules stables de β- et γ-CDs obtenus sans et avec solvatation aqueuse est renseigné en Annexe 4. Avec la β-CD (Tables A4-1 et 2), le nombre de jonctions H•H est presque toujours supérieur ou égal au nombre des jonctions H•T et T•T, et aucun triplet H•HT•H n'apparaît, exception faite du tubule à 3 CDs H•HT•H lui-même.

Le Graphe 5-2 illustre l'évolution de l'énergie d'interaction moyenne pour chaque type de jonction, H•H, H•T et T•T, en fonction de la longueur du tubule de β-CDs dans l'eau. Les jonctions H•H sont systématiquement plus stables que les H•T, elles-mêmes plus stables que les T•T. Comme discuté précédemment, cette tendance peut être reliée au nombre de fonctions alcool se faisant face, et ainsi au nombre de ponts-hydrogène pouvant se former.

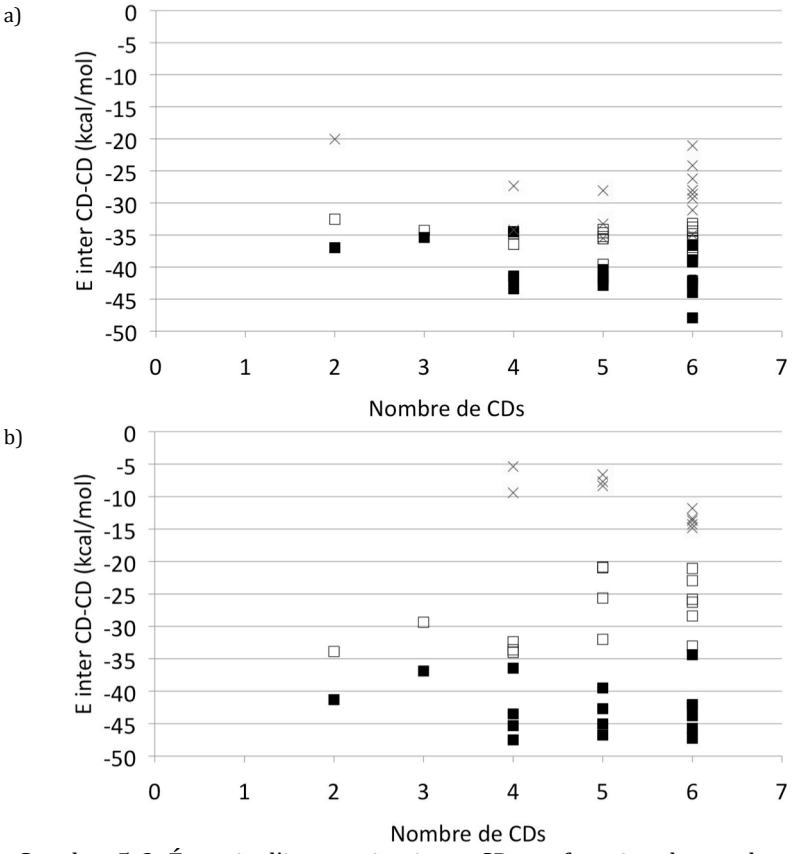


Graphe 5-2 : Énergie d'interaction inter-CDs en fonction du nombre de CDs par tubule pour les assemblages de β-CDs les plus stables tels qu'obtenus dans l'eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). On distingue ici les jonctions H•H (■), H•T (□) et T•T (×). Le • symbolise les jonctions.

Concernant les tubules de γ-CDs (Tables A4-3 et 4), ce sont les jonctions H•T qui sont quasiment toujours en nombre supérieur ou égal à la quantité de paires H•H et T•T dans les assemblages successifs stables obtenus sans et avec solvatation aqueuse. En outre, à partir de 3 CDs, presque tous les tubules incluent au moins un triplet H•HT•H.

À l'instar du Graphe 5-2, nous présentons aux Graphes 5-3a et b l'énergie d'interaction moyenne aux différents types de jonction

entre les γ-CDs pour les tubules, respectivement sans et avec eau. La gradation dans la stabilité des jonctions est conservée, à savoir que les H•H ont les énergies d'interaction les plus négatives, suivies de H•T et enfin T•T. Des exceptions à cette tendance existent cependant, mais les différences restent toujours comprises dans l'amplitude des variations d'énergie d'interaction observées durant les simulations de DM elles-mêmes.



Graphes 5-3: Énergie d'interaction inter-CDs en fonction du nombre de CDs par tubule pour les assemblages de γ-CDs les plus stables tels qu'obtenus a) sans eau et b) dans l'eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). On distingue ici les jonctions H•H (■), H•T (□) et T•T (×). Le • symbolise les jonctions.

Cette gradation n'est pas en accord avec le nombre de jonctions de chaque type observé dans les assemblages successifs stables de γ-

CDs obtenus sans et avec solvatation aqueuse, tel que mentionné plus haut et repris en Annexe 4 (Tables A4-3 et 4). Dans le cas des γ-CDs, cela peut s'expliquer par des raisons statistiques. En effet, le motif le plus stable pour les assemblages de γ-CDs étant H•HT•H – tel que démontré plus haut (Table 5-9) –, il s'ensuit une moindre possibilité de formation de jonctions H•H (Tables A4-5 et A4-6). Il n'est en effet pas possible de produire une nouvelle jonction H•H en ajoutant une CD sur un triplet H•HT•H : la nouvelle jonction ne pourra être que H•T ou T•T. De plus, les arrangements stables à 4 CDs qui en résultent ne permettent pas toujours la formation d'une nouvelle connexion H•H en ajoutant encore une CD, alors qu'il est toujours possible de créer des liens H•T et T•T, et il en va de même pour les tubules à 5 CDs. Plus précisément, sur tous les assemblages stables à 4 γ-CDs sans eau, il n'y a que deux possibilités sur dix de former une nouvelle jonction H•H, et trois sur treize avec les tubules à 5 γ-CDs (Table A4-5). Concernant les tubules stables de γ-CDs en solvatation aqueuse, il y a respectivement une seule possibilité sur neuf et trois sur treize de former une nouvelle jonction H•H à partir des assemblages à 4 et 5 γ-CDs (Table A4-6). Ces faibles proportions de possibilités de formation de jonctions H•H peuvent donc expliquer pourquoi ces dernières ne sont pas dominantes en nombre dans les tubules de γ-CDs successifs. Si les proportions de possibilité de formation de connexions T•T sont toujours identiques à celles des liens H•T (Tables A4-5 et 6), la plus faible représentation en nombre de jonctions T•T peut, quant à elle, être expliquée par la différence d'énergie d'interaction inter-CDs (Graphes 5-3).

Cette dernière discussion ne vaut cependant pas pour les assemblages de β-CDs, puisque ceux-ci se forment par juxtaposition de paires H•H.

5.5.1.4 Caractérisation de l'eau dans les tubules de cyclodextrines

Bien que la cavité interne des CDs soit notoirement hydrophobe [Sze98], il a été attesté expérimentalement que des molécules d'eau pouvaient se loger à l'intérieur, aussi bien en solution aqueuse qu'à l'état cristallin [Bra00, Tos07]. Cette constatation a également été faite lors de l'inspection de CSD (*cf.* Point 5.5.1.1) et au cours des DMs successives pour la construction incrémentale des tubules de β- et γ-CDs (*cf.* Point 5.5.1.3).

Concernant la présence de molécules d'eau dans les tubules à l'état cristallin, les structures contenant de l'eau extraites de CSD au Point 5.5.1.1 ont révélé que l'eau se localisait exclusivement aux jonctions entre les CDs. Il s'agit en effet des seuls espaces hydrophiles au sein des tubules, puisque les fonctions alcool en bordure de chaque CD y sont présentes. Le nombre de molécules d'eau y est néanmoins restreint : un maximum de deux molécules par jonction a été dénombré dans les structures observées dans CSD.

Lors des simulations par DM pour la construction incrémentale des tubules de CDs (*cf.* Point 5.5.1.3), la présence d'eau ne s'est pas limitée aux jonctions. En effet, nous avons observé des molécules d'eau parcourir les tubules de différentes longueurs, ainsi qu'en sortir et y entrer. Jusqu'à vingt molécules d'eau ont pu occuper les tubules les plus longs, à six CDs.
Afin de mieux percevoir la distribution des molécules d'eau au sein des tubules, une grille tridimensionnelle a été définie autour des arrangements étudiés en DM au Point 5.5.1.3, avec une distance de 0,25 Å entre deux points de grille. Pour chaque maille de la grille, le nombre d'occurrences des atomes d'oxygène de l'eau a été sommé sur l'ensemble des enregistrements de

coordonnées atomiques des DMs de production – à savoir toutes les 0,1 ps durant 250 ps, soit 2500 fichiers de coordonnées. En fonction de l'occupation, une coloration a été attribuée à chaque cube à l'aide de gOpenMol [WWW7]. Les résultats pour les molécules d'eau incluses dans les assemblages H•H, H•T, H•HT•H et H•HT•TH•H sont présentés à la Figure 5-15 pour les β- et γ-CDs.

Les vues de profil de la Figure 5-15 mettent en évidence que les molécules d'eau restent principalement localisées à proximité des jonctions entre les CDs, en accord avec les observations dans CSD. Les occupations des atomes d'oxygène de l'eau présentées à la Figure 5-15 étant accumulées sur l'entièreté des DMs de production, les structures des tubules de CDs considérées sont elles-mêmes des géométries moyennées sur toute la durée des DMs. On peut noter des asymétries dans la distribution de l'occupation des atomes d'oxygène de l'eau au sein des tubules, attribuables d'une part à la faible quantité d'eau présente dans les tubules, et d'autre part à leur attraction par les fonctions alcool, limitant ainsi leur mobilité. Remarquons que ces figures ne sont pas quantitatives, sachant que seules les molécules d'eau présentes à l'intérieur des tubules du début à la fin des 250 ps de simulation en DM ont été considérées. La distribution tend cependant à être plus importante aux jonctions où le nombre de fonctions alcool est plus grand. Ainsi, la jonction H•H, bordée d'alcools primaires, est plus occupée par les molécules d'eau que la H•T, où des alcools primaires font face à des alcools secondaires, pour l'assemblage H•HT•H avec la β-CD – la tendance étant plus floue pour l'équivalent avec la γ-CD –, et la jonction T•T, garnie exclusivement d'alcools secondaires, est particulièrement dégarnie par rapport aux deux jonctions H•H pour les assemblages H•HT•TH•H, aussi bien avec la β- que la γ-CD. Les nuages d'occupation sont également plus fournis pour les

γ- que les β-CDs ; les premières étant à la fois plus larges et garnies d'un plus grand nombre de fonctions alcool, elles peuvent accueillir plus de molécules d'eau.

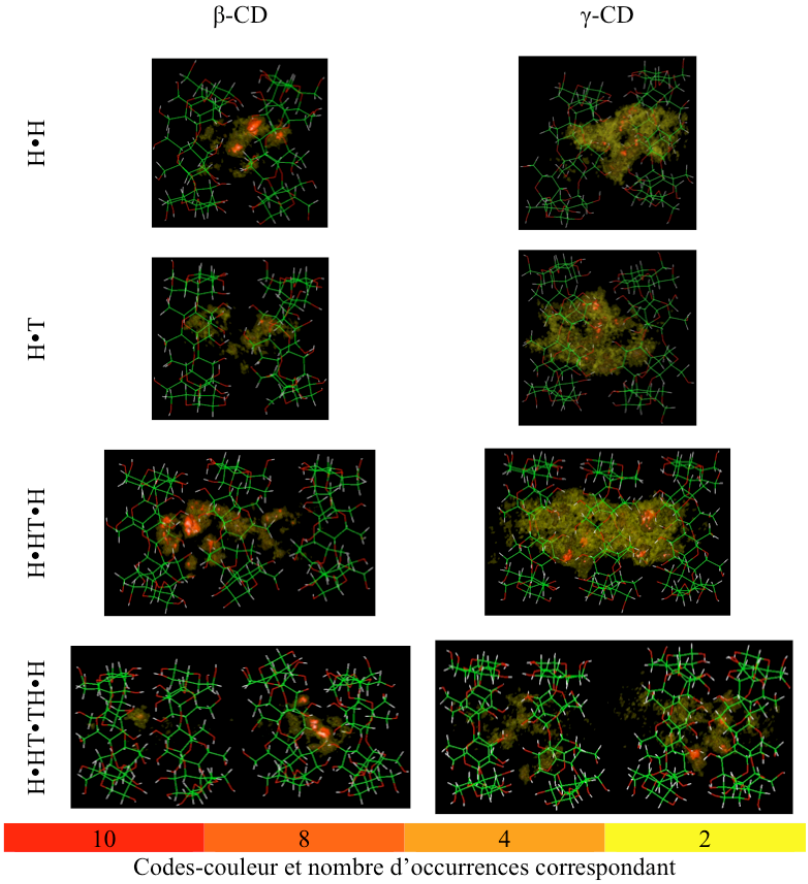


Figure 5-15 : Occupation moyenne par les atomes d'oxygène de l'eau incluse dans des tubules telle qu'obtenue par la méthode de construction incrémentale *via* des simulations de DM des tubules de β- et γ-CDs dans l'eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

La mobilité des molécules d'eau dans les tubules a été quantifiée en calculant leur coefficient d'auto-diffusion D. Les valeurs oscillent entre 0,02 et 0,09 × 10^{-9} $m^2.s^{-1}$ et 0,04 et 0,11 × 10^{-9} $m^2.s^{-1}$, respectivement pour les tubules de β- et γ-CDs. Aucune corrélation n'a pu être établie entre la valeur de D et la longueur

des tubules. Ces valeurs sont de loin plus faibles que celle de l'eau pure, *i.e.*, 2,3 × 10^{-9} $m^2.s^{-1}$ [Mar01], et corroborent les observations de localisation des molécules d'eau à proximité de fonctions alcool, et donc de formation de ponts-hydrogène limitant leur mobilité.

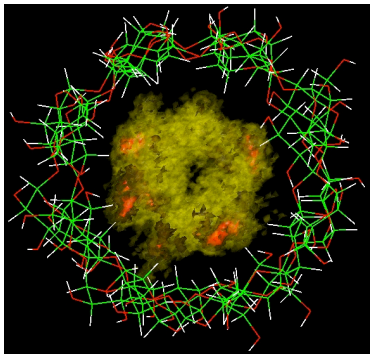
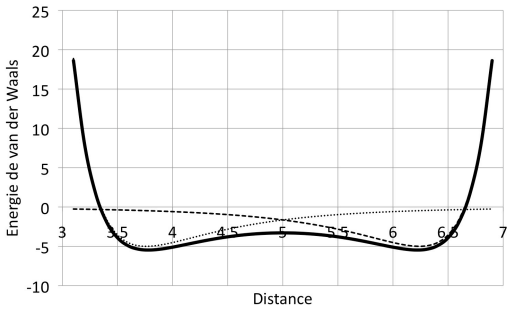


Figure 5-16 : Occupation moyenne par les atomes d'oxygène de l'eau incluse dans le tubule H•HT•H de γ-CDs telle qu'obtenue par la méthode de construction incrémentale *via* simulation de DM dans l'eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

Outre les vues de profil, une vue dans l'axe du tubule de γ-CDs H•HT•H est illustrée à la Figure 5-16. Cette figure est représentative de l'aspect de la distribution des oxygènes de l'eau dans les tubules de CDs d'une manière générale, lorsqu'elle est observée selon l'axe du tubule : un vide apparaît au centre des CDs. L'absence d'eau au milieu des CDs s'explique par l'attirance de l'eau pour toutes les fonctions alcool sur les pourtours de la couronne des CDs. Une autre interprétation simple se base sur la superposition des interactions de van der Waals (vdW) dans la cavité des CDs. Si l'on considère un corps, molécule ou atome, entre deux "murs" moléculaires, ce corps ressentira les interactions de vdW des deux murs simultanément. Une zone de maximum énergétique apparaît

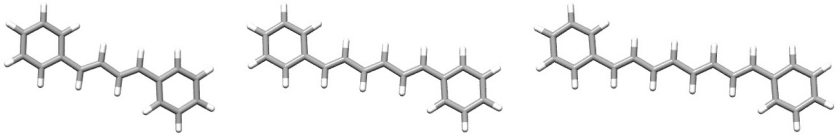


Graphe 5-4 : Illustration de la formation d'un maximum local par superposition (trait épais) des interactions de vdW en fonction de la distance.

alors au centre de l'espace séparant les "murs", tel qu'illustré au Graphe 5-4. Par extension, dans le cas d'un tunnel moléculaire, l'addition des effets de vdW conduit à l'apparition d'un maximum dans l'axe du tunnel. Ce phénomène a par ailleurs été décrit en termes d'énergie d'absorption dans les pores des zéolithes par Lucas *et al.* [Luc09]. Cet effet est cependant d'une importance négligeable dans notre cas puisque les interactions entre l'eau et les tubules de CDs sont dominées par des attractions de type électrostatique et ponts-hydrogène avec toutes les fonctions alcool en bordure des CDs, bien plus fortes que les effets de vdW.

5.5.2 Complexes avec des diphénylpolyènes (DPPs)

Les DPPs (Figure 5-17) étant apolaires, leur inclusion dans la cavité hydrophobe des CDs est favorisée dans les solvants polaires. Il a été rapporté expérimentalement que des tubules de β- et γ-CDs pouvaient se former en solution aqueuse en présence de DPPs, ces derniers agissant en tant qu'agents structurants complexés au sein des tubules [Li94, Pis98]. Plus exactement, la référence [Li94] atteste de la formation de tubules de β- et γ-CDs avec du DPH, tandis que la référence [Pis98] concerne des assemblages tubulaires de γ-CDs avec du DPB, DPH ou DPO. Le nombre et l'arrangement des DPPs au sein des tubules demeurent cependant incertains.



Diphenylbutadiène (DPB) | Diphenylhexatriène (DPH) | Diphenyloctatétraène (DPO)

Figure 5-17 : Vues 3D des DPB, DPH et DPO.

Dans ce contexte, nous avons évalué la stabilité d'une série d'arrangements de complexes entre des tubules de β- et γ-CDs et

les trois types de DPP à travers plusieurs simulations de DM. Pour ce faire, nous avons utilisé les assemblages tubulaires à six CDs définis par les trois méthodes du Point 5.5.1, à savoir **H•H**T•T**H•H**T•T**H•H** pour la β-CD et **H•HT•H**T•T**H•HT•H** pour la γ-CD. Sept arrangements différents ont été imaginés pour l'inclusion des DPPs dans les tubules de CDs (Figure 5-18).

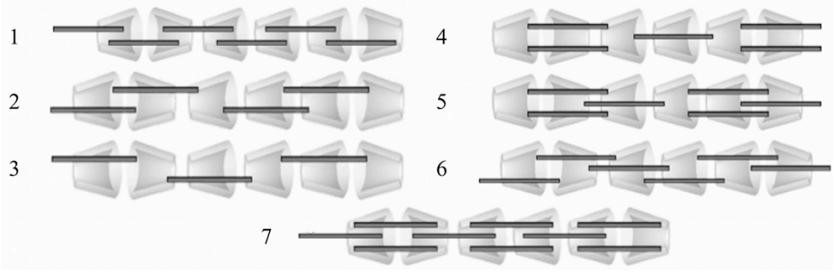
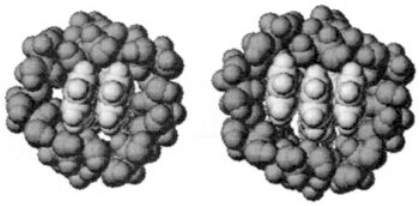


Figure 5-18 : Arrangements des DPPs considérés en DM. Les DPPs sont représentés par des lignes sombres, les CDs par des cônes bleus.



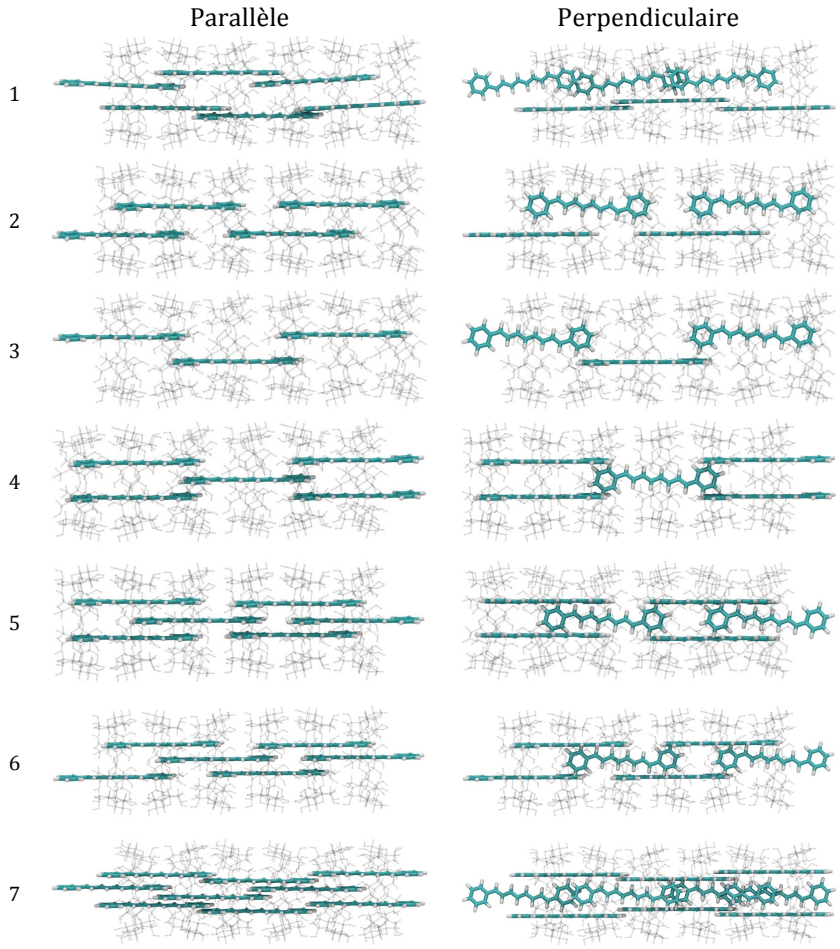
β-CD/DPH γ-CD/DPH

Figure 5-19 : Representation schématique de l'inclusion du DPH dans les β- et γ-CDs [Li94].

Tous les arrangements décrits à la Figure 5-18 n'ont pu être construits avec certains DPPs ou CDs. Le DPB, 13,8 Å de long [Pis96], soit le plus court de la série des DPPs considérés, ne peut s'étendre sur trois CDs à la fois. À titre de comparaison, le DPH et le DPO mesurent 15,8 et 18,4 Å de long [Pis98]. Quant à la β-CD, sa cavité interne n'est pas assez large que pour pouvoir accommoder trois DPPs superposés à la fois, tel qu'illustré à la Figure 5-19. Les arrangements possibles pour chaque combinaison CDs/DPP sont renseignés à la Table 5-11.

		1	2	3	4	5	6	7
β-CD	DPB	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
	DPH	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
	DPO	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
γ-CD	DPB	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓
	DPH	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	DPO	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Table 5-11 : Arrangements possibles pour chaque combinaison de tubule de CDs avec les DPPs, selon les modes illustrés à la Figure 5-18. Les ✗ et les ✓ mentionnent respectivement l'impossibilité et la possibilité de former la combinaison correspondante.



Figures 5-20 : Arrangements parallèles et perpendiculaires considérés, illustrés pour les DPOs complexés dans un tubule de γ-CDs, selon les modes illustrés à la Figure 5-18.

En sus des assemblages avec les DPPs placés parallèlement à l'intérieur des tubules, les mêmes combinaisons ont été construites avec les DPPs mutuellement perpendiculaires. Toutes les variations n'ont cependant pas été considérées : seules celles qui ne généraient pas d'interpénétrations des DPPs entre eux ou avec les CDs ont été prises en considération. Afin d'illustrer ceci aux Figures 5-20, nous présentons les modes d'assemblage 1 à 7 pour les complexes γ-CDs/DPO, en modes parallèle et perpendiculaire.

Les différents assemblages ont été plongés dans une boîte d'eau de dimensions 35 × 35 × 48 Å – déjà mentionnée aux Points 5.5.1.2 et 5.5.1.3. Des simulations en DM de 3 ns ont été produites, avec un pas d'intégration de 1 fs. L'étape d'équilibrage a duré 50 ps. Les coordonnées atomiques ont été enregistrées toutes les 0,1 ps. Des PBCs ont été appliquées, et les calculs ont été effectués dans l'ensemble NPT, à 1 atm et 293,15 K, conformément aux conditions expérimentales [Li94]. La stabilité générale des assemblages lors des DMs a été si faible qu'une procédure d'équilibrage progressif a dû être employée. L'objectif de cette procédure, avec le programme Anneal, était de minimiser les risques de séparation des molécules au cours des DMs en augmentant progressivement la température de 0 jusqu'à 293,15 K avant l'étape d'équilibrage à proprement parler. Plus précisément, et tel qu'illustré à la Figure 5-21, si un écartement des molécules provoquait une déstructuration du tubule lors d'une DM, les coordonnées 3D de départ des atomes étaient alors soumises à un équilibrage progressif de 300 ps. Si, malgré ce prétraitement, le tubule se déformait aux étapes de DM suivantes, un équilibrage progressif de 1 ns était appliqué. Dans l'éventualité où cette dernière tentative ne permettait pas d'obtenir un tubule stable pendant 3 ns, seules les informations avant ladite déformation ont été analysées.

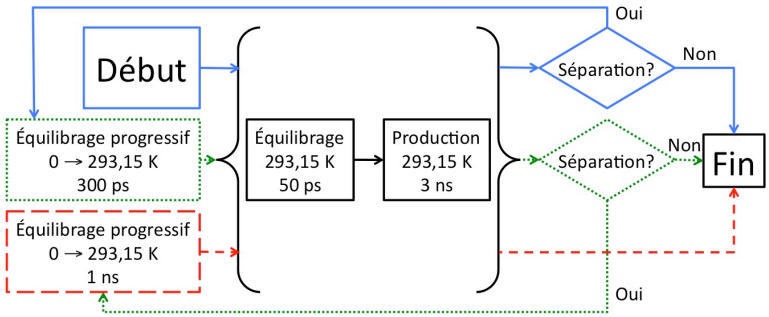


Figure 5-21 : Procédure appliquée pour les étapes d'équilibrage et de production des DMs avec les programmes Anneal et Dynamic de Tinker.

La Table 5-12 reprend la durée des DMs de production pour chaque assemblage avant la déformation des tubules. Chaque assemblage a été l'objet de deux simulations en DM en mode parallèle. Des deux DMs de production, seule celle présentant la plus longue durée avant déformation ou ne présentant pas de déformation avant 3 ns a été considérée pour les analyses ultérieures.

	β-CD			γ-CD		
	DPB	DPH	DPO	DPB	DPH	DPO
1//	3 ns	✗	✗	3 ns	2 ns	✗
1⊥	✗	✗	✗	**1 ns**	✗	✗
2//		500 ps	✗		3 ns	3 ns
2⊥		✗	✗		**3 ns**	**3 ns**
3//		3 ns	✗		3 ns	3 ns
3⊥		✗	✗		**3 ns**	**2 ns**
4//					3 ns	3 ns
4⊥					✗	✗
5//					1 ns	3 ns
5⊥					**300 ps**	**300 ps**
6//					1 ns	3 ns
6⊥					✗	**300 ps**
7//				✗	✗	✗
7⊥				✗	✗	✗

Table 5-12 : Durée des DMs de production avant déformation des tubules de CDs/DPP en arrangements parallèles (//) et perpendiculaires (⊥), selon les modes illustrés à la Figure 5-20 (Tinker, Dynamic, MMFF94). Les informations concernant les arrangements perpendiculaires sont en gras pour une meilleure lisibilité. Les cases grisées correspondent aux arrangements impossibles, selon la Table 5-11. Les ✗ signifient que la perte de l'aspect tubulaire s'est produite durant l'étape d'équilibrage.

D'une manière générale, les DMs avec des arrangements perpendiculaires pour départ se conservent moins bien que les assemblages parallèles : aucun tubule de β-CDs avec des DPPs perpendiculaires n'a conservé son aspect cylindrique au-delà de l'étape d'équilibrage et, concernant la γ-CD, la durée avant déformation des arrangements perpendiculaire est toujours inférieure ou égale à celle des homologues parallèles. Cette instabilité est attribuable à l'encombrement accru de la disposition perpendiculaire des DPPs par rapport aux empilements parallèles. La β-CD ayant par ailleurs une cavité plus étroite que la γ-CD, la congestion résultante des assemblages les rend d'autant plus précaires.

L'assemblage 7, comprenant le plus grand nombre de DPPs (Figures 5-18 et 5-20), n'est possible pour aucune des combinaisons considérées. Ainsi que rapporté à la Table 5-12, que ce soit en disposition parallèle ou perpendiculaire, l'assemblage 7 ne perdure jamais. À nouveau, l'encombrement, cette fois généré par le nombre de molécules incluses, a provoqué une déstabilisation de la forme tubulaire.

Pour les combinaisons β-CDs/DPB, seul l'arrangement 1 parallèle est réalisable. La version perpendiculaire de l'assemblage 1 pour β-CDs/DPB n'a pas conservé sa forme au-delà de l'étape d'équilibrage.

β-CDs/DPH s'assemble selon le mode 3, mais seulement avec les DPHs disposés parallèlement. Le mode 2 parallèle est également représenté pour la combinaison β-CDs/DPH, mais se déforme après 1 ns de DM.

Aucun des arrangements β-CDs/DPO considérés n'est possible. Ces assemblages n'ont jamais perduré au-delà de l'étape

d'équilibrage. Cette combinaison en particulier, *a priori* concevable de par les dimensions des DPPs et des CDs considérées (Table 5-11), ne l'est pas. Ceci est par ailleurs en accord avec les données expérimentales, sachant qu'aucun tubule de β-CDs/DPO n'a jamais été rapporté dans la littérature [Pis96, Pis98].

À l'instar de la combinaison β-CDs/DPB, γ-CDs/DPB existe selon l'arrangement 1 parallèle. La disposition perpendiculaire de l'assemblage 1 présente une plus faible stabilité, sachant qu'une déformation survient après 1 ns de DM.

Les tubules de γ-CDs/DPH et γ-CDs/DPO perdurent dans plusieurs types d'assemblage. L'analyse d'une série de termes énergétiques a été effectuée sur les DMs de ces deux systèmes supramoléculaires qui ne sont pas affectés par des déformations avant 1 ns – à savoir l'énergie potentielle des tubules de CDs, l'énergie potentielle et d'interaction des DPPs et l'énergie potentielle et d'interaction des CDs –, ainsi que le dénombrement des ponts-hydrogène entre les CDs. Il est à noter que les termes d'énergie potentielle et d'interaction des CDs sont une décomposition de l'énergie potentielle des tubules de CDs. Les moyennes des différents critères sur la durée des DMs avant déformation (Table 5-12) ont été comparées pour évaluer la stabilité relative des complexes tubulaires (Tables 5-13 et 5-14).

	E tube	E CD	E inter CD···CD	E DPH par unité DPH	E inter DPH···DPH par unité DPH	E inter CD···DPH par unité DPH	# ponts-H (H•H)	# ponts-H (H•T)	# ponts-H (T•T)	# ponts-H total entre CDs	# DPH
1//	3973,28	692,33	-180,70	75,41	-3,96	-19,89	10,01	4,42	1,33	31,52	6
2//	3968,81	690,21	-172,45	74,26	-2,13	-17,41	10,60	4,72	1,01	32,67	4
2$^{\perp}$	**3974,40**	**692,76**	**-182,13**	**71,73**	**-2,32**	**-22,58**	**8,98**	**3,88**	**1,17**	**28,07**	**4**
3//	3958,03	692,70	-198,15	72,63	-1,17	-23,59	8,77	3,76	2,15	29,36	3
3$^{\perp}$	**3957,48**	**692,25**	**-196,04**	**72,54**	**-1,14**	**-22,51**	**10,11**	**4,20**	**1,74**	**32,08**	**3**
4//	3960,27	689,13	-174,49	74,41	-2,61	-18,74	10,73	4,87	1,14	33,48	5
5//	4020,49	700,08	-179,99	74,11	-3,37	-20,15	11,09	3,37	2,23	33,38	6
6//	4006,19	699,26	-189,39	75,02	-3,01	-19,83	12,02	4,97	1,75	37,48	6

Table 5-13 : Moyennes des critères énergétiques, en kcal.mol^{-1}, et nombres de ponts-hydrogène dans les DMs de production avant déformation des tubules de γ-CDs/DPH en arrangements parallèles (//) et perpendiculaires ($^{\perp}$), selon les modes illustrés à la Figure 5-20 (Tinker, Dynamic, MMFF94). Pour chaque critère, les cases vertes et rouges représentent respectivement les deux valeurs les plus et les moins stabilisantes. Les informations concernant les arrangements perpendiculaires sont en gras pour une meilleure lisibilité.

	E tube	E CD	E inter CD···CD	E DPO par unité DPO	E inter DPO···DPO par unité DPO	E inter CD···DPO par unité DPO	# ponts-H (H•H)	# ponts-H (H•T)	# ponts-H (T•T)	# ponts-H total entre CDs	# DPO
2//	3942,89	685,15	-168,02	79,89	-3,32	-21,59	10,49	3,76	1,18	30,85	4
2$^{\perp}$	**3950,26**	**692,18**	**-202,84**	**76,67**	**-3,31**	**-25,36**	**11,23**	**4,91**	**1,83**	**35,94**	**4**
3//	3983,73	693,09	-174,80	80,21	-2,15	-19,81	12,68	3,63	2,72	38,07	3
3$^{\perp}$	**3989,52**	**700,56**	**-213,86**	**78,86**	**-1,34**	**-24,77**	**10,81**	**3,81**	**2,15**	**33,54**	**3**
4//	3972,53	693,95	-191,17	81,51	-3,66	-23,26	7,76	3,57	1,81	26,29	5
5//	3981,61	694,82	-187,29	80,42	-3,52	-16,98	12,10	5,52	1,99	39,24	6
6//	3996,30	696,07	-180,15	80,41	-3,91	-17,77	10,52	5,78	2,27	37,13	6

Table 5-14 : Moyennes des critères énergétiques, en kcal.mol^{-1}, et nombres de ponts-hydrogène dans les DMs de production avant déformation des tubules de γ-CDs/DPO en arrangements parallèles (//) et perpendiculaires ($^{\perp}$), selon les modes illustrés à la Figure 5-20 (Tinker, Dynamic, MMFF94). Pour chaque critère, les cases vertes et rouges représentent respectivement les deux valeurs les plus et les moins stabilisantes. Les informations concernant les arrangements perpendiculaires sont en gras pour une meilleure lisibilité.

Plusieurs modes d'inclusion du DPH et du DPO coexistent dans le tubule de γ-CDs, ainsi qu'indiqué par la proximité des valeurs rapportées pour les critères évalués aux Tables 5-13 et 5-14, respectivement pour les complexes γ-CDs/DPH et γ-CDs/DPO. Cette observation atteste d'un manque de sélectivité pour la formation d'un mode d'assemblage à l'exclusion de tout autre. Quelques tendances peuvent cependant être remarquées.

Premièrement, dans une certaine mesure, une corrélation peut être notée entre l'énergie potentielle du tubule de CDs et les énergies potentielles des CDs seules, puisqu'il y a une correspondance entre les valeurs les plus hautes aussi bien pour les complexes γ-CDs/DPH que γ-CDs/DPO. Dans le dernier cas, la correspondance s'applique également aux valeurs énergétiques les plus basses. Ce parallèle souligne la faible influence de l'énergie d'interaction entre les CDs dans la différenciation énergétique des différents complexes.
Deuxièmement, une compétition semble se dessiner entre les énergies potentielle et d'interaction des DPPs, la valeur la plus stable de l'un pouvant correspondre à la moins stable de l'autre et *vice versa*, tel qu'observé pour les arrangements $1^{//}$ et $3^{\perp}$ avec le DPH, et pour les assemblages $3^{\perp}$ et $4^{//}$ avec le DPO. Ceci peut aussi être connecté au nombre de DPPs dans le tubule, les valeurs d'énergie potentielle étant les moins stables pour 6 DPPs, et plus stables pour 3 DPPs. En ce sens, ces valeurs énergétiques peuvent être en partie expliquées par un effet de congestion.
Troisièmement, l'énergie d'interaction entre les CDs et les DPPs ne semble pas affecter sensiblement la stabilité des complexes, puisque les modes $2^{//}$ et $3^{//}$ pour le DPH ont respectivement les énergies d'interaction entre les CDs et les DPHs la moins et la plus stable, bien qu'aucun de ces deux modes ne se déforme sur les 3

ns des simulations en DM. Un effet similaire est observé respectivement pour les modes 5// et $2^{\perp}$ avec le DPO.
Quatrièmement, des similitudes entre les valeurs les plus et les moins stables sont observées pour l'énergie d'interaction des CDs entre elles et l'énergie d'interaction des CDs avec les DPPs, en particulier pour les assemblages 3// et 4// avec le DPH, et les arrangements $2^{\perp}$ et $3^{\perp}$ pour le DPO. Ces correspondances ne semblent toutefois pas avoir un poids important dans la stabilisation des tubules, sachant qu'aucune corrélation n'est observée avec les durées de déstructuration, s'il y a lieu, pour les assemblages cités (Table 5-11).
Cinquièmement, de façon surprenante, il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'énergie d'interaction entre les CDs et le nombre total de ponts-hydrogène entre les CDs. Tout au plus, les assemblages 3// et 4// avec le DPH montrent respectivement le plus faible et le plus grand nombre total de ponts-hydrogène entre les CDs pour les valeurs d'énergie d'interaction les plus et moins basses. Quant au DPO, seul l'arrangement 2// présente à la fois l'énergie d'interaction la moins stable et le plus faible nombre de ponts-hydrogène.

Il est également important de noter que, lors de l'équilibrage des DMs, la disposition relative des DPPs au sein des tubules peut avoir évolué plus ou moins fortement suivant les cas. Ceci est discuté en détail en Annexe 5. À titre d'exemple, certains cas sont illustrés à la Figure 5-22 et peuvent être comparés aux dispositions initiales présentées à la Figure 5-20. Ainsi, l'arrangement 1// pour le complexe β-CDs/DPB demeure inchangé au cours de la DM, contrairement à l'assemblage 5// pour γ-CDs/DPO.

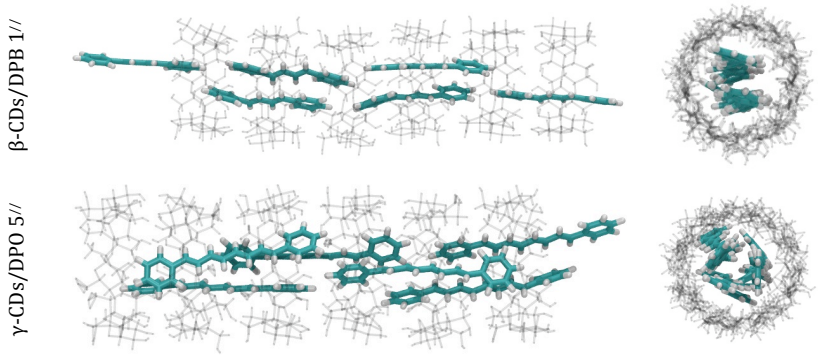


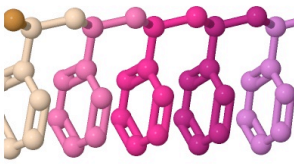
Figure 5-22 : Représentation de la structure moyenne des arrangements β-CDs/DPB 1// et γ-CDs/DPO 5// sur les DMs de production des tubules de CDs avec les DPPs (Tinker, Dynamic, MMFF94). Les structures moyennes ont été calculées par gOpenMol [WWW7].

Rétrospectivement, le choix de former des assemblages avec des DPPs mutuellement perpendiculaires peut sembler peu approprié, sachant que les DPPs placés de cette façon ont vu leur disposition systématiquement évoluer vers des situations en parallèle. Ceci conforte les réflexions faites plus haut concernant l'encombrement généré par les orientations perpendiculaires.

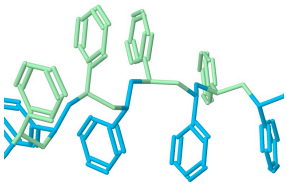
5.5.3 Complexes avec du styrène

T. Uyar et *coll.* ont suggéré la possibilité de polymériser du styrène par voie radicalaire à l'intérieur de tubules cristallins de γ-CDs [Uya04]. L'intérêt de l'opération est d'utiliser les canaux de γ-CDs comme un "gabarit" (*template*) pour contraindre la chaîne en formation dans une configuration isotactique. En effet, seules les chaînes isotactiques du polystyrène (PS) peuvent être contenues dans les tubules de γ-CDs, les formes syndiotactiques et atactiques nécessitant plus d'espace, comme visualisé à la Figure 5-23.

a)



b)



c)

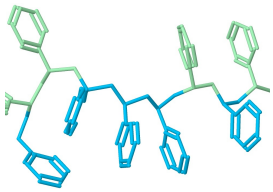


Figure 5-23 : Représentations des conformations 3D étendues de portions de polystyrène (a) isotactique, (b) syndiotactique et (c) atactique [WWW8]. Les variations de couleur permettent d'identifier les monomères ayant généré la chaîne. Pour les chaînes (b) syndiotactique et (c) atactique, l'alternance de couleur met également en évidence le changement de chiralité.

Le PS produit expérimentalement par cette méthode s'est pourtant révélé être atactique [Uya06]. Les auteurs suggèrent que cela peut être dû à une séparation des CDs des tubules, libérant les monomères de styrène, qui polymériseraient ainsi libres de toute contrainte configurationnelle.

5.5.3.1 Conditions de simulations

Afin de mieux comprendre les résultats expérimentaux et affiner l'interprétation relative à la tacticité du PS produit, nous avons réalisé des simulations en DM des monomères de styrène non liés dans des canaux cristallins de γ- et de β-CDs avec MMFF94. Nous avons mimé les conditions expérimentales décrites dans [Uya04], à savoir des canaux cristallins de CDs remplis de molécules de styrène, le tout étant immergé dans un bain de styrène liquide à 293 K. Le nombre d'unités styrène par rapport aux γ-CDs est de 1,8 : 1 selon la référence [Uya04], mais de 2 : 1 selon [Uya06].

Pour couvrir toutes les possibilités de proportions, nous avons considéré quatre cas, avec un nombre de molécules de styrène variant de 27 à 30, pour un tubule de 15 γ-CDs. Nous avons utilisé les coordonnées atomiques de la référence CSD NUNRIX [Ste98] ainsi que les paramètres de la maille cristalline pour construire le tubule de γ-CDs, sachant que les conditions expérimentales sont relatives à un arrangement cristallin. La maille originale ne comporte que trois CDs H•HT•H, soit l'unité répétitive la plus courante pour les tubules de γ-CDs. Elle a été multipliée par cinq pour prolonger le tubule, résultant en une boîte périodique de 23,808 × 23,808 × 115,700 Å. Concernant la β-CD, nos recherches bibliographiques ne révèlent aucune publication rapportant la polymérisation ou même l'inclusion du styrène à l'intérieur de canaux cristallins de ce type de CD. Ne disposant d'aucune information relative à la proportion entre le nombre de monomères de styrène inclus et le nombre de β-CDs formant les canaux cristallins, nous avons repris et étendu la fenêtre de proportions rapportée pour les canaux de γ-CDs : de 16 à 20 molécules de styrène ont été incluses dans un tubule de 10 β-CDs assemblées par paires H•H, soit un rapport variant de 1,6 : 1 à 2 : 1. L'unité répétitive H•H comportant deux CDs, il n'a pas été possible de former un tubule de 15 β-CDs, comme cela a été le cas pour le tubule de γ-CDs. Selon les structures collectées dans CSD (*cf.* Point 5.5.1.1), la maille cristalline des tubules de β-CDs n'est jamais orthogonale [All02]. Nous avons repris la référence CSD YOVVIO01 [Her98], déjà considérée au Point 5.4, dont les angles de la maille cristalline sont de 90, 108,9 et 90°, avec un groupe d'espace C2. Pour permettre l'utilisation de cette structure dans des simulations de DM *via* Tinker, la maille a d'abord été convertie vers son correspondant de groupe d'espace P1 en appliquant les opérations de symétrie, puis elle a été multipliée pour obtenir des tubules de 10 β-CDs de long, soit 19,374 × 24,711 × 79,995 Å. La

conversion de groupe d'espace a par ailleurs imposé l'apparition d'un deuxième tubule d'autant de β-CDs dans la même maille cristalline, que nous avons rempli du même nombre de molécules de styrène que dans le premier canal (Figure 5-24).

a)

b)

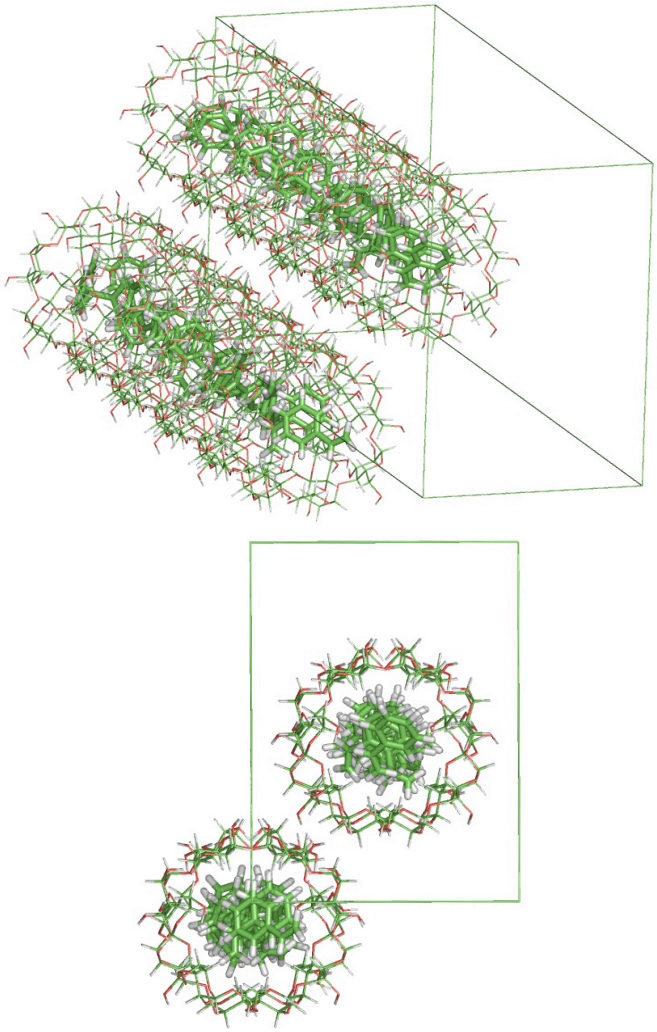


Figure 5-24 : Représentation de la structure 3D de la paire de tubules de β-CDs avec 16 molécules de styrène incluses par tubule, dans la boîte périodique après conversion du groupe d'espace C2 vers P1.

Dans cette optique de réseau cristallin, nous avons immobilisé tous les atomes des CDs lors des simulations en DM. La position des atomes d'hydrogène attribués par DS Visualizer [WWW5] (*cf.* Point 5.4) a été au préalable ajustée par une optimisation de géométrie sous contrainte, à savoir seuls les atomes d'hydrogène ont pu se mouvoir pendant cette opération. Le degré de convergence était de 0,01 $kcal.mol^{-1}$. L'environnement expérimental étant un bain de styrène liquide, la permittivité relative (aussi appelée constante diélectrique) de la littérature de ce dernier a été utilisée lors des simulations en DM, à savoir 2,4737 [Lid05]. Ainsi donc, les molécules de styrène à l'intérieur du tubule ont été considérées explicitement, tandis que le bain de styrène n'est présent qu'implicitement. Considérant la rigidité de la matrice cristalline, l'ensemble NVT a été choisi, avec la température des conditions expérimentales, 293 K.

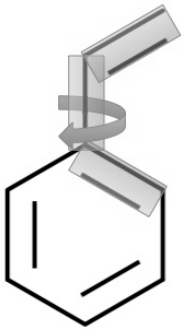


Figure 5-25 : Représentation schématique du styrène et de l'angle de torsion entre le cycle phényle et la paire de carbones doublement liés.

Des simulations préliminaires en DM ont permis d'observer des valeurs excessives pour l'angle de torsion entre le cycle phényle et la paire de carbones doublement liés dans les molécules de styrène (Figure 5-25), en moyenne 44,44°. Bien que la conjugaison π entre tous les carbones du styrène force la planéité, cet angle de torsion ne saurait toutefois être parfaitement nul, sans quoi une collision stérique se produirait entre l'hydrogène en *ortho* et l'un des deux hydrogènes du groupement CH_2. Une analyse de la littérature révèle que le consensus sur la géométrie du styrène est qu'il serait quasiment plan [Ho97]. Afin de faire concorder la représentation du styrène dans

les simulations en DM à une géométrie proche de la planéité, le BT (*cf.* Point 5.3.2.1) de la liaison entre le cycle phényle et les carbones doublement liés a été modifié, de 1 (« liaison simple qui pourrait être multiple ») à 0 (« ordre de liaison défini par les classes atomiques »). Suite à cette modification, la valeur de l'angle de torsion moyenne a été ramenée à 4,97° lors des simulations en DM, d'une durée de 1 ns, avec 50 ps d'équilibrage.

Les tubules d'α-CDs n'ont pas été considérés pour l'inclusion de styrène. Le diamètre de l'α-CD étant plus faible que celui des β- et γ-CDs, un seul monomère de styrène peut être inclus dans la cavité de l'α-CD, et les monomères sont contraints dans une disposition incompatible avec une polymérisation isotactique, tel qu'illustré à la Figure 5-26. Les vues de la Figure 5-26 correspondent à un complexe α-CD/styrène optimisé à 0,01 kcal.mol^{-1} près avec le FF MMFF94.

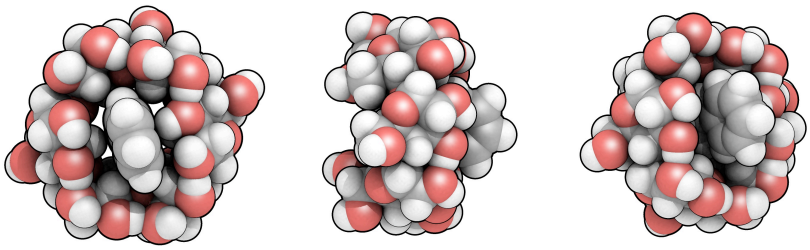


Figure 5-26 : Vues 3D d'une α-CD avec une molécule de styrène incluse (Tinker, MMFF94). Les atomes sont représentés avec leur rayon atomique.

5.5.3.2 Analyses structurales

Idéalement, pour permettre une polymérisation isotactique, les monomères de styrène devraient toujours s'aligner avec la même orientation les uns par rapport aux autres, tel qu'on peut en juger

à la Figure 5-23a. La largeur des canaux de γ- et β-CDs est cependant suffisante que pour permettre des réorientations des molécules de styrène, tel qu'illustré respectivement aux Figures 5-27a-b.

a)

b)

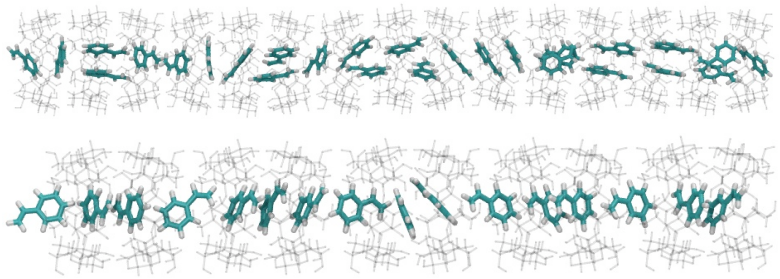
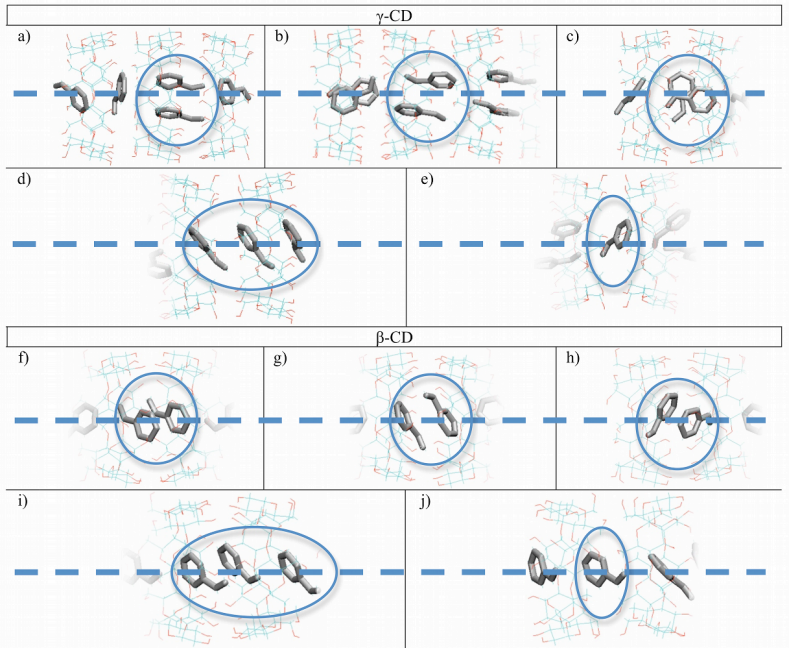


Figure 5-27 : Représentation des structures 3D a) du tubule de γ-CDs avec 27 molécules de styrène incluses et b) du tubule de β-CDs avec 16 molécules de styrène incluses, telles qu'extraites après 1 ns de simulation en DM (Tinker, Dynamic, MMFF94).

Parmi les différentes orientations possibles pour les molécules de styrène dans un tubule de γ-CDs, c'est-à-dire celui considéré expérimentalement, cinq orientations ont été remarquées plus souvent (Figure 5-28a-e). Les monomères ne se disposent pas nécessairement avec le plan du cycle phényle perpendiculaire à l'axe du tubule de γ-CDs, tel qu'on le voit aux Figures 5-28a-c, bien que l'agencement perpendiculaire à l'axe du tubule eût été le seul permettant l'alignement "idéal" décrit plus haut pour la formation du PS isotactique. On distingue bien des paires et des triplets de styrène avec une orientation perpendiculaire à l'axe du tubule (Figures 5-28a et d), mais aussi en "tête-à-queue" (Figure 5-28b), ou encore avec des agencements intermédiaires (Figure 5-28c). Enfin, entre des paires et/ou des triplets, on remarque des molécules de styrène "isolées" au sein du tubule (Figure 5-28e) ou, plus exactement, moins proches des autres molécules de styrène que ce qui est observé pour les paires et triplets. Ces observations mettent en lumière que, bien que le diamètre du

tubule de γ-CDs ne permette pas d'accueillir du PS syndio- ou a-tactique [Uya04], il reste toutefois suffisamment large que pour permettre d'autres agencements des monomères de styrène que celui menant au PS isotactique. De là, il est possible de concevoir que, lors de la polymérisation *in situ* du styrène, le polymère atactique qui est observé expérimentalement occupe un trop grand volume que pour pouvoir demeurer à l'intérieur des canaux de γ-CDs. Les γ-CDs n'étant retenues entre elles que par des ponts-hydrogène, il peut être postulé que la chaîne atactique produite progressivement provoque le détachement progressif des γ-CDs, et donc le démantèlement du tubule à mesure que se propage la polymérisation. Notre proposition, faite ici à partir de nos observations des conformations du styrène dans les canaux de γ-CDs décrites plus haut, apporte une alternative à l'hypothèse formulée dans la référence [Uya06], selon laquelle la séparation des γ-CDs précéderait la polymérisation, laissant les monomères polymériser hors des canaux de γ-CDs. En outre, notre postulat apporte une explication à la mesure expérimentale d'un plus grand poids moléculaire pour le PS produit dans les canaux par rapport à celui produit en l'absence de contrainte [Uya06]. En effet, si les γ-CDs se séparent avant la polymérisation et si les monomères polymérisent hors des canaux, le poids moléculaire du PS ainsi produit devrait être similaire à celui des échantillons produits sans γ-CD.

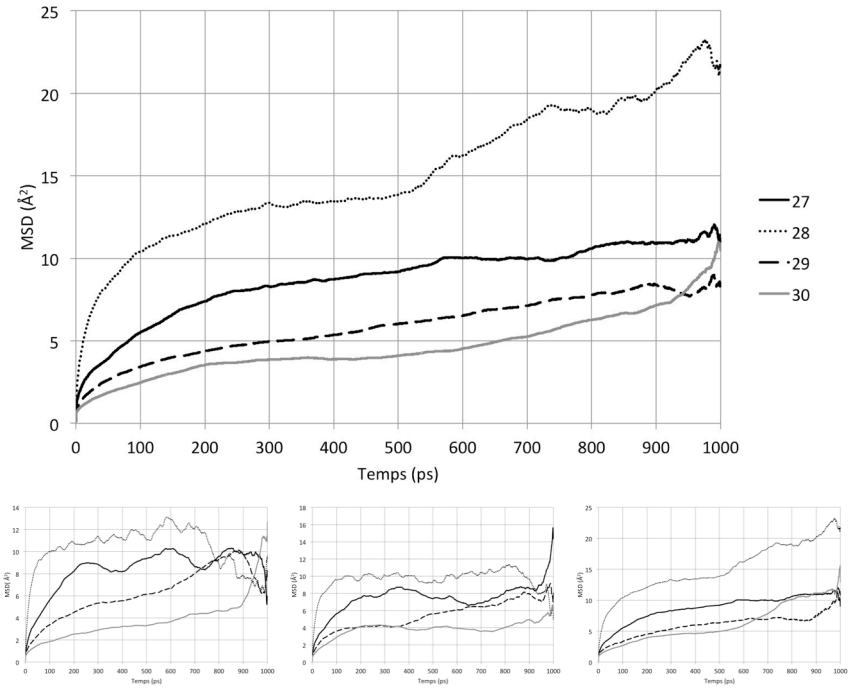


Figures 5-28 : Représentations 3D d'un échantillonnage de conformations significativement différentes adoptées par les molécules de styrène incluses dans les tubules de γ- et β-CDs, telles qu'obtenues au cours d'une simulation d'1 ns en DM (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le trait discontinu représente l'axe du tubule.

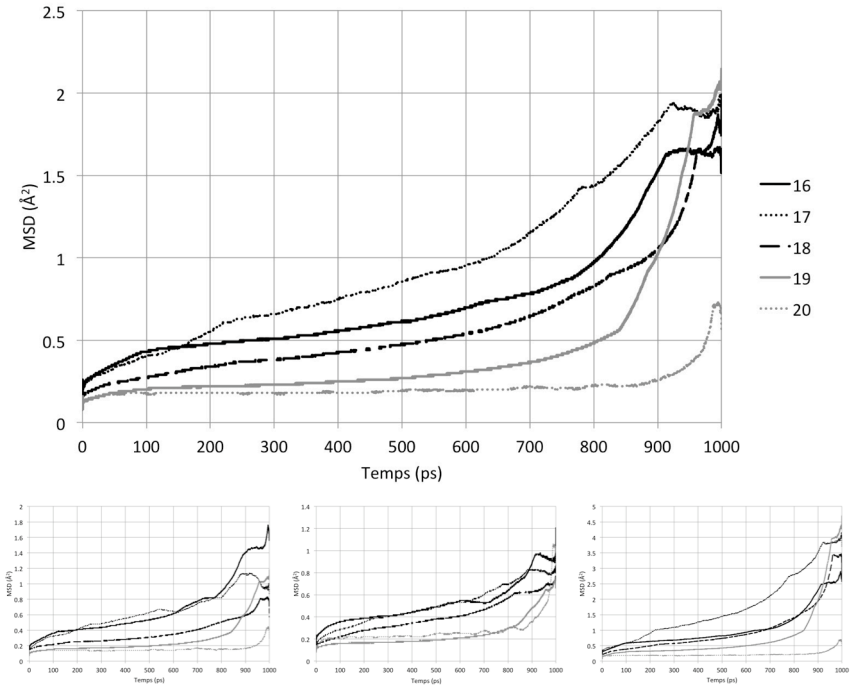
Les mêmes arrangements ont été observés lors des simulations pour la β-CD (Figure 5-28f-j). Bien que l'environnement soit plus étroit – le diamètre de la β-CD est inférieur à celui de la γ-CD –, la β-CD est également cyclique, ce qui laisse les monomères de styrène libres de se réorienter dans le plan perpendiculaire à l'axe du tubule. Dans ces conditions, il peut exister, comme dans le tubule de γ-CDs, différents arrangements pour les monomères de styrène dans les canaux de β-CDs, en plus de celui qui permettrait la formation de segments isotactiques. Ces observations tendent à infirmer la possibilité de former du PS isotactique en substituant les canaux cristallins de γ-CDs par leurs homologues de β-CDs.

5.5.3.3 Analyses dynamiques

Outre ces premières observations structurales qualitatives, nous nous sommes intéressés à la mobilité des molécules de styrène dans les canaux de γ- et β-CDs en calculant leur déplacement quadratique moyen (MSD, pour *Mean Square Displacement*) en fonction du temps (Graphes 5-5 et 5-6).



Graphes 5-5 : MSD total et selon X, Y et Z en fonction du temps des molécules de styrène dans le tubule de γ-CDs, pour 27, 28, 29 et 30 unités styrène incluses (Tinker, Dynamic, MMFF94).



Graphes 5-6 : MSD total et selon X, Y et Z en fonction du temps des molécules de styrène dans le tubule de β-CDs, pour 16, 17, 18, 19 et 20 unités styrène incluses (Tinker, Dynamic, MMFF94).

Nous n'avons pu observer que peu de diffusion du styrène dans les canaux de γ- et β-CDs, le MSD en fonction du temps ne présentant qu'une très faible pente. Il n'y a en outre pas de variation claire entre les différentes conditions de travail : aucune corrélation n'a pu être établie entre le nombre de molécules de styrène dans les tubules de CDs (27, 28, 29 ou 30 avec la γ-CD et 16, 17, 18, 19 ou 20 avec la β-CD) et la pente du MSD ou de ses composantes selon X, Y ou Z. Les tubules étant orientés selon l'axe Z, le comportement oscillant de la composante du MSD correspondant à cet axe est logiquement moins marqué que selon les directions X et Y, décrivant ainsi le comportement d'un fluide plutôt que d'un solide. Les intensités des MSD sont logiquement

plus grandes dans les γ- que dans les β-CDs, les premières présentant une cavité plus large que les secondes. Notons que la validité statistique des valeurs de MSD représentées aux Graphes 5-5 et 5-6 décroit lorsque le temps augmente.

5.5.3.4 Analyses énergétiques

Comme pour les complexes avec les DPPs (*cf.* Point 5.5.2), des critères énergétiques ont également été calculés sur les DMs du styrène inclus dans les tubules de γ- et de β-CDs. Dans les Graphes 5-7 et 5-8, nous avons porté les valeurs énergétiques moyennes considérées en fonction du nombre de molécules de styrène impliqué dans la simulation. Les Graphes 5-7/8d à f correspondent aux critères énergétiques des Graphes 5-7/8a à c divisés par le nombre de styrènes – à savoir, respectivement, l'énergie d'interaction entre les molécules de styrène et les CDs, l'énergie d'interaction entre les unités styrène et l'énergie potentielle des monomères de styrène.

Concernant les monomères de styrène inclus dans les tubules de γ-CDs, on observe aux Graphes 5-7a et b une énergie d'interaction d'autant plus négative que le nombre d'unités styrène augmente, avec, à partir de 30 styrènes inclus, une remontée logique due à l'encombrement. Les interactions attractives, qu'elles soient entre les CDs et les styrènes ou entre monomères de styrène, augmentent donc de 27 à 29 molécules de styrène, mais l'ajout d'une trentième unité styrène provoque une congestion, avec des énergies d'interaction négatives moins importantes que pour 29 molécules de styrène. En outre, les Graphes 5-7d et e illustrent que la participation individuelle des unités styrène à ces énergies d'interaction s'amenuise à mesure que leur nombre augmente, ce

qui permet de déduire que les énergies d'interaction totales aux Graphes 5-7a et b ne pourront qu'évoluer vers des valeurs moins négatives, correspondant à de plus faibles attractions, au-delà de 30 molécules de styrène incluses. Le Graphe 5-7c présente logiquement une évolution proche de la linéarité. En effet, pour un plus grand nombre de styrènes, leur énergie potentielle totale ne peut que croître. Une augmentation est également observée au Graphe 5-7f, signifiant que l'énergie potentielle totale par unité styrène s'accroît pour un plus grand nombre de styrènes, traduisant l'effet de congestion déjà décrit plus haut. Ces analyses sont toutefois à nuancer, puisque l'échelle des Graphes 5-7d à f ne s'étend que sur moins de 1 $kcal.mol^{-1}$. D'une manière générale, dans la fenêtre du nombre de molécules de styrène considéré, le nombre optimal d'unité styrène est de 29, puisqu'il aboutit aux valeurs d'énergie d'interaction les plus négatives aux Graphes 5-7a et b.

Graphes 5-7 : Évolution de différents critères énergétiques en fonction du nombre de monomères dans les DMs du styrène dans les canaux de γ-CDs (Tinker, Dynamic, MMFF94).
Énergie moyenne d'interaction styrène-γ-CD
Énergie moyenne d'interaction styrène-styrène
Énergie potentielle moyenne des monomères de styrène
a)
b)
c)
d)
e)
f)
Einter CD--styrènes (kcal/mol)
Einter styrène (kcal/mol)
E styrène (kcal/mol)
Einter CD--styrènes par unité styrène (kcal/mol)
Einter styrène par unité styrène (kcal/mol)
E styrène par unité styrène (kcal/mol)
# styrènes
y = 0.2061x - 14.368
R² = 0.96772
y = 32.169x - 52.552
R² = 0.99838

Graphes 5-8 : Évolution de différents critères énergétiques moyens en fonction du nombre de monomères dans les DMs du styrène dans les canaux de β-CDs (Tinker, Dynamic, MMFF94).
Energie moyenne d'interaction styrène-β-CD
Energie moyenne d'interaction styrène-styrène
Energie potentielle moyenne des monomères de styrène
a)
b)
c)
d)
e)
f)
Einter CD--styrènes (kcal/mol)
y = 80.38x - 1484.3
R² = 0.95652
Einter styrène (kcal/mol)
y = 36.245x - 580.99
R² = 0.98684
E styrène (kcal/mol)
y = 121.36x - 884.6
R² = 0.99523
Einter CD--styrènes par unité styrène (kcal/mol)
y = 4.6397x - 86.113
R² = 0.94667
Einter styrène par unité styrène (kcal/mol)
y = 1.8057x - 28.735
R² = 0.98602
E styrène par unité styrène (kcal/mol)
y = 2.7505x + 22.397
R² = 0.97201
# styrènes

Les Graphes 5-8 relatifs aux molécules de styrène dans les tubules de β-CDs présentent tous une tendance à l'augmentation proche de la linéarité. Les énergies d'interaction entre CDs et molécules de styrène en particulier passent de valeurs négatives à positives au-delà de 18 unités de styrène (Graphes 5-8a et d), suggérant que ce nombre est le chargement maximal pour 10 β-CDs, soit un rapport de 1,8 : 1 entre molécules de styrène et de CD. Concernant l'énergie d'interaction entre unités styrène (Graphes 5-8b et e), elle est quasiment nulle pour 16 styrènes et devient de plus en plus répulsive avec le nombre de molécules incluses dans le tubule. Contrairement au cas de la γ-CD (Graphes 5-7b et e), aucun minimum n'est observé dans l'énergie d'interaction entre les molécules de styrène dans la β-CD dans la fenêtre du nombre de monomères de styrène considérée. Nous pouvons en déduire que le nombre idéal d'unités styrène maximisant les interactions attractives, que ce soit entre molécules de CD et de styrène ou entre unités styrène, est inférieur à 16. Cette déduction impose une faible densité de molécules de styrène au sein des canaux de β-CDs, ce qui défavoriserait le processus de polymérisation, qui nécessite une certaine proximité des monomères par rapport à la chaîne en croissance. Enfin, l'énergie potentielle des unités styrène (Graphes 5-8c et f) augmente avec le nombre de molécules de styrène, similairement à ce qui avait été observé pour la γ-CD.

5.5.3.5 Complexes avec du polystyrène isotactique

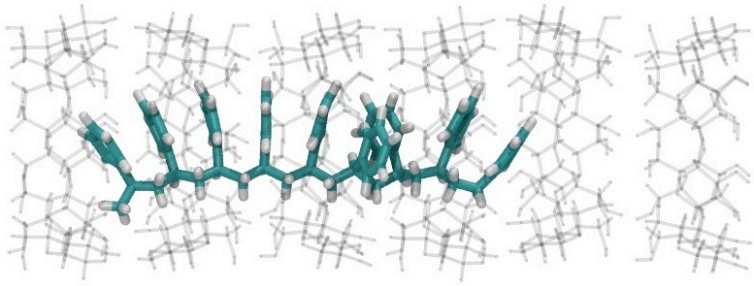
En complément aux analyses du styrène inclus dans les canaux cristallins de γ- et β-CDs, des simulations de DM ont également été menées sur un oligomère de PS isotactique inclus dans ces mêmes tubules. Plus précisément, l'oligomère choisi est constitué de neuf

unités répétitives et a été introduit dans des tubules de six γ- ou β-CDs, en retenant le mode de construction développé au Point 5.5.3.1. Il en a résulté une boîte périodique de 23,808 × 23,808 × 46,280 Å pour la γ-CD, et de 19,374 × 24,711 × 47,997 Å pour la β-CD, contenant deux tubules de six β-CDs. Les DMs de production ont duré 1 ns, avec 50 ps d'équilibrage, à 298 K dans l'ensemble NVT. Selon les conditions expérimentales de la référence [Uya04], la polymérisation est effectuée par voie radicalaire alors que la matrice cristalline de CDs est suspendue dans de l'eau. Afin de mimer cet environnement, les atomes des CDs ont été maintenus immobiles, la position des hydrogènes ayant été optimisée au préalable par la méthode décrite au Point 5.5.3.1, et la constante diélectrique de l'eau, 77,75 [Lid05], a été utilisée.

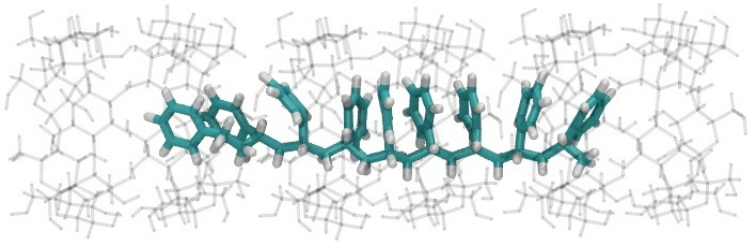
À l'issue des simulations de DM, l'oligomère de PS apparaît distordu dans l'environnement plus contraint du tubule de β-CDs (Figures 5-29). L'importance de ce changement conformationnel a été quantifiée par des calculs de l'énergie potentielle moyenne de l'oligomère et de l'énergie d'interaction moyenne entre l'oligomère et le tubule de γ- ou β-CDs (Table 5-15). La différence d'énergie potentielle moyenne de l'oligomère de PS est de près de 200 kcal.mol^{-1} entre la DM dans la γ-CD et celle dans la β-CD, ce qui reflète la déformation de l'oligomère dans le deuxième cas. Concernant les énergies d'interaction entre les chaînes de PS et la matrice de CDs, les valeurs ne peuvent pas être comparées entre elles puisqu'elles concernent des molécules différentes : la γ- et la β-CD. On remarque cependant que cette énergie d'interaction est négative dans la γ-CD et positive dans la β-CD. Sachant que la contribution entropique pour l'inclusion de l'oligomère dans des canaux de CDs ne peut être que défavorable, le PS ne demeurerait logiquement pas spontanément dans la matrice de β-CDs, à moins que les contraintes stériques provoquées par l'exiguïté des

tubules de β-CDs ne limitent la mobilité de la chaîne au point de l'empêcher de sortir.

a)



b)



Figures 5-29 : Représentation de structures 3D des tubules de a) γ- et b) β-CDs avec un oligomère de polystyrène isotactique inclus, telles qu'extraites après 1 ns de simulation en DM (Tinker, Dynamic, MMFF94). Il y a six CDs pour neuf unités répétitives de l'oligomère.

	Energie potentielle moyenne de l'oligomère de polystyrène	Energie moyenne d'interaction oligomère de polystyrène-CD
Dans la γ-CD	409,04	-33,55
Dans la β-CD	609,95	376,64

Table 5-15 : Critères énergétiques, en kcal.mol^{-1}, dans les DMs de production de l'oligomère de polystyrène inclus dans des tubules de γ- et β-CDs (Tinker, Dynamic, MMFF94).

Les résultats concernant la γ-CD concordent avec les simulations en MM de la référence [Uya04], à savoir que les canaux de γ-CDs sont suffisamment larges que pour pouvoir accueillir une chaîne de PS isotactique. Ceci n'est cependant pas une garantie de la formation exclusive de cette conformation du PS lors de la

polymérisation *in situ* du styrène, ainsi que rapporté expérimentalement [Uya06] et tel que déduit par nos analyses structurales du Point 5.5.3.2.
À l'issue de ces analyses, et compte tenu de la constriction subie par l'oligomère de PS dans les canaux de β-CDs, la formation du PS dans les tubules cristallins de β-CDs semble peu probable, en accord avec les analyses énergétiques sur les monomères de styrène dans la β-CD au point 5.5.3.4.

5.6 Conclusions

L'objectif de cette première partie de nos travaux de recherche a consisté en la description de la nature des interactions présentes dans des complexes d'oligomères organiques avec des tubules de cyclodextrines. Dans cet optique, des analyses des propriétés structurales, énergétiques et dynamiques des molécules incluses au sein des tubules ont été effectuées.
L'arrangement relatif des β- et γ-CDs (remarque : l'α-CD est trop étroites que pour inclure les DPPs) au sein même des tubules a d'abord été établi par trois méthodes différentes : une inspection de la base de données cristallographiques CSD, des simulations en RS, et enfin un processus de construction incrémentale en DM. Les deux premières méthodes ont indiqué une nette préférence pour des assemblages par répétition de paires **H•H** et de triplets **H•HT•H**, respectivement pour la β-CD et la γ-CD. Les résultats concernant la construction incrémentale par DM, sans et avec eau, sont résumés à la Table 5-16.

	Sans eau	Avec eau
β-CD	pas de tubule de plus de 3 CDs	1 seul tubule de 6 CDs, **H•H**T•T**H•H**T•T**H•H**
γ-CD	12 tubules de 6 CDs, dont **H•HT•H**T•T**H•HT•H**	6 tubules de 6 CDs, dont **H•HT•H**T•T**H•HT•H**

Table 5-16 : Résumé des résultats du processus de construction incrémentale des tubules de β- et γ-CDs. Le • symbolise les jonctions.

Les résultats du processus de construction incrémentale avec solvatation aqueuse confirment les structures préconisées par les deux autres méthodes. En outre, si un seul tubule de 6 CDs a été formé par ce processus pour la β-CD, plusieurs résultats ont été obtenus pour la γ-CD en tubule. Ceci peut signifier la coexistence de plusieurs modes d'assemblage pour la γ-CD, et illustre également une plus grande attraction aux jonctions entre les γ-CDs qu'entre les β-CDs. Ceci peut s'expliquer par le plus grand nombre de fonctions alcool en bordure de la γ-CD, permettant la formation d'un nombre accru de ponts-hydrogène entre les γ- qu'entre les β-CDs. Par ailleurs, en comparant les processus sans et avec eau, un plus grand nombre de tubules de 6 CDs a pu être construit avec eau pour la β-CD – un seul tubule par rapport à aucun –, tandis que la tendance inverse a été observée pour la γ-CD – 6 tubules au lieu de 12. Deux effets antagonistes expliquent ces tendances opposées : d'une part, l'eau apporte un effet de confinement qui favorise la formation des tubules ; tandis que d'autre part, l'interaction des CDs entre elles est en compétition avec l'interaction des CDs avec l'eau, ce qui a pour effet de déstabiliser la formation des tubules de CDs par rapport à l'état gazeux. Le dernier effet est cependant plus important pour la γ- que pour la β-CD, selon les valeurs de solubilité de ces deux composés. Il en résulte donc globalement que, d'une part, l'eau

favorise la formation de tubules de β-CDs et, d'autre part, déstabilise ceux de γ-CDs.

La présence d'eau dans les tubules de CDs a également été investiguée. À l'état cristallin, l'observation de structures tubulaires de CDs issues de CSD a permis d'établir que les molécules d'eau se positionnent à proximité des fonctions alcool, soit aux jonctions entre les CDs. En revanche, au cours des simulations en DM des tubules de CDs en milieu aqueux, les molécules d'eau ont pu se déplacer dans les tubes. Selon leur coefficient d'auto-diffusion D calculé, leur mobilité est toutefois réduite par rapport à l'eau pure, et une analyse de leur localisation les positionne principalement autour des jonctions entre les CDs.

La formation spontanée de complexes de DPP dans des tubules de CDs a été rapportée expérimentalement [Li94, Pis98], mais le nombre et l'arrangement des DPPs est, à notre connaissance, toujours inconnu. Les tubules de β- et γ-CDs définis au Point 5.5.1, respectivement **H•H**T•T**H•H**T•T**H•H** et **H•HT•H**T•T**H•HT•H**, ont été utilisés pour y inclure des DPPs – DPB, DPH et DPO – de différentes longueurs. Sept modes avec des variantes d'assemblage parallèles et perpendiculaires ont été considérés (Figure 5-18). Des simulations par DM, Il est ressorti que la congestion provoquée par les arrangements perpendiculaires a défavorisé la stabilité de ces derniers par rapport à leurs homologues parallèles. Pour les arrangements 7, les plus chargés en DPP, le nombre de DPPs inclus a provoqué une déstructuration systématique du tubule. L'arrangement 1// a perduré sans déformation pour les complexes β- et γ-CDs/DPB. Pour β-CDs/DPH, le mode 3// est l'unique arrangement considéré qui ne se soit pas déformé sur les 3 ns des simulations en DM. En outre,

aucun des arrangements β-CDs/DPO n'a conservé sa forme tubulaire, ce qui est en accord avec l'absence d'observation expérimentale de cette combinaison. En revanche, plusieurs assemblages γ-CDs/DPH et γ-CDs/DPO ont gardé leur forme tubulaire. Les comparaisons des résultats énergétiques et structuraux ont montré des valeurs très similaires, indiquant la coexistence d'une variété de modes stables, avec un nombre de DPPs inclus allant de 3 à 6. Il peut être inféré que, en fonction de la quantité de DPPs, certains modes d'assemblages seront ainsi synthétisés sélectivement si la proportion de DPH ou DPO en solution avec la γ-CD est ajustée.

Enfin, nous avons effectué des simulations de DM de monomères de styrène dans des canaux de γ- et β-CDs. Nous avons voulu apporter des éclaircissements quant à la formation expérimentale de PS atactique par polymérisation de styrène inclus dans des canaux de γ-CDs [Uya06]. Compte tenu du diamètre de la γ-CD, du PS isotactique était attendu, sachant qu'il s'agit du seul qui puisse être contenu dans ces canaux. Des simulations de DM avec de 27 à 30 et de 16 à 20 unités styrène ont été respectivement effectuées dans des canaux de 15 γ-CDs et 10 β-CDs. La variété des agencements des monomères de styrène observés dans les canaux de γ- et β-CDs lors des simulations de DM indique que la polymérisation peut produire du PS atactique plutôt qu'isotactique. La forme atactique étant trop volumineuse pour demeurer dans les canaux de γ-CDs, on peut supposer que la matrice devrait se désagréger à mesure que se poursuit la polymérisation, ce qui est possible, sachant que les γ-CDs ne sont assemblées que par des ponts-hydrogène. Cette hypothèse corrige le postulat formulé dans la référence [Uya06], qui prévoyait une déstructuration des canaux de γ-CDs avant la polymérisation, laissant les monomères polymériser hors de la matrice. Au

contraire de cette dernière hypothèse, notre proposition permet d'expliquer l'observation expérimentale d'un plus grand poids moléculaire pour les chaînes produites avec du styrène inclus dans les canaux de γ-CDs [Uya06]. L'environnement plus contraint apporté par les canaux de β-CDs limite la mobilité des molécules de styrène, ainsi qu'illustré par des calculs de MSD, mais n'empêche pas la formation de la même variété d'arrangements des monomères déjà observée avec la γ-CD. Des analyses énergétiques ont établi que le *ratio* d'unités de styrène par rapport au nombre de CDs permettant d'optimiser l'énergie d'interaction entre les CDs et le styrène et entre les molécules de styrène elles-mêmes est de 1,93 : 1 et inférieur à 1,8 : 1 dans les canaux de γ- et β-CDs, respectivement. De ces informations, nous avons également déduit qu'une polymérisation du styrène dans la β-CD est peu probable, considérant la tendance à une faible densité de monomères dans ces tubules. En complément des analyses sur l'inclusion du styrène, des simulations de DM ont été effectuées sur un oligomère de PS isotactique dans les canaux de γ- et β-CDs. Les observations structurales et les analyses énergétiques indiquent une distorsion de la chaîne dans le tubule de β-CDs, à nouveau en raison de la faible taille de la cavité, en comparaison avec la γ-CD. L'énergie d'interaction du PS avec les β-CDs reflète en outre une répulsion, amenuisant d'autant plus la probabilité de formation du PS dans les canaux de β-CDs. L'inclusion de l'oligomère de PS isotactique dans les tubules de γ-CDs n'est en revanche pas entravée par la taille de la cavité, bien que cela ne suffise pas pour permettre la formation exclusive de cette conformation du PS dans cette matrice.

5.7 Perspectives

Il serait intéressant de considérer une matrice plus contraignante que les tubules de γ-CDs pour la polymérisation du styrène afin d'éviter la réorganisation des monomères et ainsi forcer la formation de PS isotactique. La contrainte ne devrait cependant pas concerner le volume des canaux, tel que démontré par les résultats relatifs à la β-CD, mais plutôt leur forme, afin que leur anisotropie induise l'orientation idéale des monomères pour la polymérisation isotactique. Dans ce contexte, des matériaux mésoporeux pourraient être considérés, telles, par exemple, les zéolithes présentant un réseau de type IFR (Figure 5-30). Ce type de zéolithe est, à notre connaissance, le seul à présenter toutes les caractéristiques morphologiques nécessaires pour cette application : des canaux de section elliptique suffisamment larges pour accueillir des molécules de styrène.

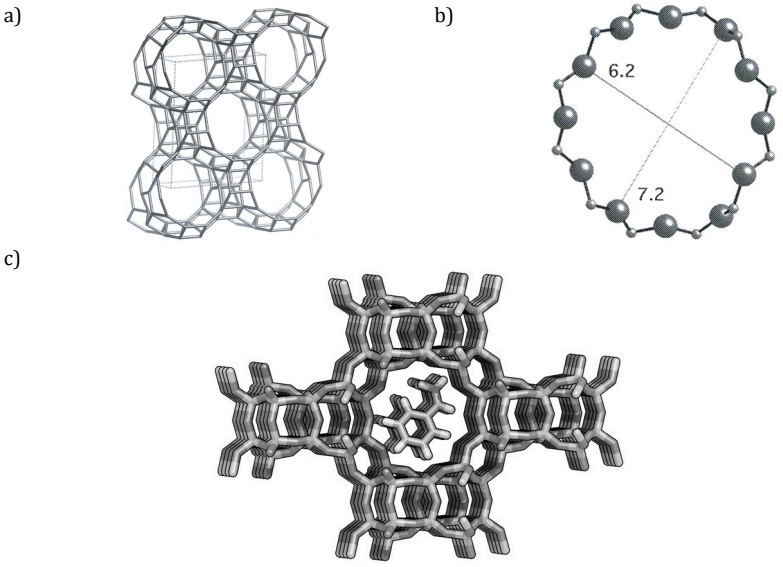


Figure 5-30 : a) Représentation 3D du réseau zéolithe de type IFR [Bae07], b) dimensions des canaux [Bae07] et c) représentation 3D de l'inclusion du styrène dans un canal.

Jusqu'à présent, nous ne nous sommes intéressés qu'aux tubules de CDs assemblés exclusivement par des ponts-hydrogène entre les unités CD. Cependant, comme mentionné au Point 5.2.1, il existe également des tubules où les CDs sont retenues entre elles par des liens covalents [Har93]. Des CDs peuvent être enfilées sur une chaîne polymérique pour ensuite être reliées entre elles de manière covalente par l'ajout d'un *linker* organique. Le polymère intérieur est finalement éliminé selon un processus proposé par Harada *et al.* [Har93] (Figure 5-31a). Ce procédé a permis d'obtenir des tubules de poids moléculaire variant entre 2000 et 50000 et de diamètre interne variant entre 4,7 et 8,4 Å [Ike00]. Alternativement, des monomères déjà inclus dans des CDs peuvent être polymérisés [Wen97] pour ensuite aboutir à l'étape de liaison covalente des CDs (Figure 5-31b). Les études expérimentales sur ces tubules covalents n'ont cependant pas permis de déterminer le nombre et la distribution des *linkers* entre les CDs. Des simulations théoriques pourraient apporter un complément d'information quant à ces inconnues.

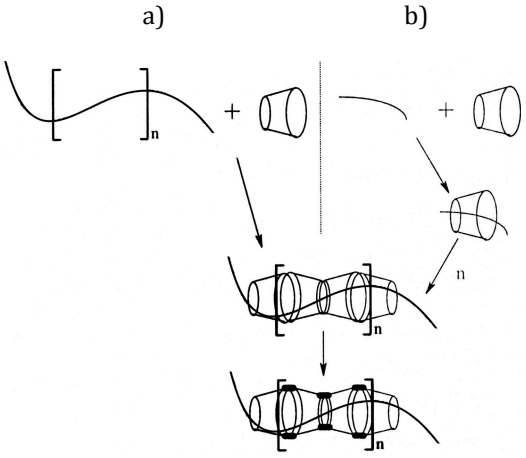


Figure 5-31 : Représentation schématique des voies de synthèse des tubules covalents de CDs [Sta05] : a) par enfilement des CDs sur un polymère, ou b) par polymérisation de monomères complexés par des CDs.

De nombreux travaux expérimentaux [Ike01, Sai01, Shi02, Ike03, Gid14] explorent en outre la formation de complexes d'inclusion entre les tubules covalents et des polymères, oligomères ou agents thérapeutiques, alors que très peu d'études théoriques ont

été rapportées à ce jour [Bel03a-b]. Dans ce contexte, il serait intéressant d'investiguer les propriétés structurales, énergétiques et dynamiques de molécules complexées par des méthodes théoriques.

5.8 Références

[All77] N.L. Allinger, Journal of the American Chemical Society **99**, 8127-8134 (1977).

[All89] N.L. Allinger, Y.H. Yuh, and J.H. Lii, Journal of the American Chemical Society **111**, 8551-8566 (1989).

[All02] F.H. Allen, Acta Crystallographica B **58**, 380-388 (2002).

[Anc08] C.P.A. Anconi, C.S. Nascimento Jr., W.B. De Almeida, and H.F. Dos Santos, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry **60**, 25-33 (2008).

[Ara05] J. Araki, C. Zhao, and K. Ito, Macromolecules **38**, 7524-7527 (2005).

[Asa97] H. Asanuma, M. Kakazu, M. Shibata, T. Hishiya, and M. Komiyama, Chemical Communications **1997**, 1971-1972 (1997).

[Aoy99] M. Aoyagi, K. Biradha, and M. Fujita, Journal of the American Chemical Society **121**, 7457-7458 (1999).

[Bae07] C. Baerlocher, L.B. McCusker, and D.H. Olson, Atlas of Zeolite Framework Types Sixth Revised Edition, Elsevier : Amsterdam, Pays-Bas (2007).

[Bel02] R.V. Belosludov, H. Mizuseki, K. Ichinoseki, and Y. Kawazoe, Japanese Journal of Applied Physics **41**, 2739-2741 (2002).

[Bel03a] R.V. Belosludov, H. Sato, A.A. Farajian, H. Mizuseki, and Y. Kawazoe, Thin Solid Films **438-439**, 80-84 (2003).

[Bel03b] R.V. Belosludov, H. Sato, A.A. Farajian, H. Mizuseki, K. Ichinoseki, and Y. Kawazoe, Japanese Journal of Applied Physics **42**, 2492-2494 (2003).

[Bel06] R.V. Belosludov, A.A. Farajian, Y. Kikuchi, H. Mizuseki, and Y. Kawazoe, Computational Materials Science **36**, 130-134 (2006).

[Ber81] H.J.C. Berendsen, J.P.M. Postma, W.F. van Gunsteren, and J. Hermans, Intermolecular Forces, B. Pullman Ed., Reidel : Dordrecht, Pays-Bas (1981).
[Bon02] P. Bonnet, C. Jaime, and L. Morin-Allory, The Journal of Organic Chemistry **67**, 8602-8609 (2002).
[Bra00] K. Braesicke, T. Steiner, W. Saenger, and E.W. Knapp, Journal of Molecular Graphics and Modelling **18**, 143-152 (2000).
[Cor95] W.D. Cornell, P. Cieplak, C.I. Bayly, I.R. Gould, K.M. Merz Jr., D.M. Ferguson, D.C. Spellmeyer, T. Fox, J.W. Caldwell, and P.A. Kollman, Journal of the American Chemical Society **117**, 5179-5197 (1995).
[Dan90] A.F. Danil de Namor, R. Traboulssi, and D.F.V. Lewis, Journal of the American Chemical Society **112**, 8442-8447 (1990).
[Dav04] M.E. Davis and M.E. Brewster, Nature Reviews Drug Discovery **3**, 1023-1035 (2004).
[Erm06] G. Ermondi, C. Anghilante, and G. Caron, Journal of Molecular Graphics & Modelling **25**, 296-303 (2006).
[Flo08] P. Flores, P. Guadarrama, E. Ramos, and S. Fomine, The Journal of Physical Chemistry A **112**, 3996-4003 (2008).
[Fra07] M.J. Frampton and H.L. Anderson, Angewandte Chemie International Edition **46**, 1028-1064 (2007).
[Gal05] C. Galant, C. Amiel, and L. Auvray, Macromolecular Bioscience **5**, 1057-1065 (2005).
[Gao11] Y. Gao, R. Ma, D. Xiong, X. Wang, Y. An, and L. Shi, Carbohydrate Polymers **83**, 1611-1616 (2011).
[Gid14] B. Gidwani and A. Vyas, Colloids Surf. B. Biointerfaces **114**, 130-137 (2014).
[Gir05] T.E. Girardeau, T. Zhao, J. Leisen, H.W. Beckham, and D.G. Bucknall, Macromolecules **38**, 2261-2270 (2005).
[Gla03] R. Glaser, L.R. Dendi, N. Knotts, and C.L. Barnes, Crystal Growth & Design **3**, 291-300 (2003).
[Hal89] T. Hall, S.M. Bachrach, C.W. Spangler, L.S. Sapochak, C.T. Lin, H.W. Guan, and R.D. Rogers, Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications **C45**, 1541-1543 (1989).
[Hal96a] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 490-519 (1996).

[Hal96b] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 520-552 (1996).
[Hal96c] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 553-586 (1996).
[Hal96d] T.A. Halgren and R.B. Nachbar, Journal of Computational Chemistry **17**, 587-615 (1996).
[Hal96e] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 616-641 (1996).
[Har92] A. Harada, J. Li, and M. Kamachi, Nature **356**, 325-327 (1992).
[Har93] A. Harada, J. Li, and M. Kamachi, Macromolecules **26**, 5698-5703 (1993).
[Har97] A. Harada, Advances in Polymer Science **133**, 141-191 (1997).
[Har98] A. Harada, J. Li, M. Kamachi, Y. Kitagawa, and Y. Katsube, Carbohydrate Research **305**, 127-129 (1998).
[Har05] A. Harada, M. Okada, and Y. Kawaguchi, Chemistry Letters **34**, 542-543 (2005).
[Har06] A. Harada, Journal of Polymer Science : Part A : Polymer Chemistry **44**, 5113-5119 (2006).
[Hec03] S. Hecht and A. Khan, Angewandte Chemie International Edition **42**, 6021-6024 (2003).
[Her98] F.H. Herbstein and R.E. Marsh, Acta Crystallographica B **54**, 677-686 (1998).
[Ho97] C.H. Choi and M. Kertesz, The Journal of Physical Chemistry A **101**, 3823-3831 (1997).
[Hol11] K.T. Holman, Angewandte Chemie International Edition **50**, 1228-1230 (2011).
[Ike00] T. Ikeda, T. Ooya, and N. Yui, Polymers for Advanced Technologies **11**, 830-836 (2000).
[Ike01] T. Ikeda, E. Hirota, T. Ooya, and N. Yui, Langmuir **17**, 234-238 (2001).
[Ike03] T. Ikeda, W.K. Lee, T. Ooya, and N. Yui, The Journal of Physical Chemistry B **107**, 14-19 (2003).
[Jen06] D.W. Jenkins, K. El-Tahlawy, A. El-Shafei, H.S. Freeman, and S.M. Hudson, Coloration Technology **122**, 345-349 (2006).
[Jen12] M.O. Jensen, V. Jogini, D.W. Borhani, A.E. Leffler, R.O. Dror, and D.E. Shaw, Science **336**, 229-233 (2012).

[Jor83] W.L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J.D. Madura, R.W. Impey, and M.L. Klein, Journal of Chemical Physics **79**, 926-935 (1983).
[Jor96] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, and J. Tirado-Rives, Journal of the American Chemical Society **118**, 11225-11236 (1996).
[Kea06] Cette observation a été rapportée au Dr. S. Kearsley (la personne de contact pour MMFF94 auprès de Merck and Co., Inc), qui en a pris acte.
[Li94] G. Li and L.B. McGown, Science **264**, 249-251 (1994).
[Lid05] D.R. Lide, Handbook of Chemistry and Physics 86th Edition 2005-2006, CRC Press : Boca Raton, États-Unis d'Amérique (2005).
[Liu03] X. Liu, H.-S. Lin, J.C. Thenmozhiyal, S.Y. Chan, and P.C. Ho, Journal of Pharmaceutical Sciences **92**, 2449-2457 (2003).
[Liu13] Z. Liu, M. Frasconi, J. Lei, Z.J. Brown, Z. Zhu, D. Cao, J. Iehl, G. Liu, A.C. Fahrenbach, Y.Y. Botros, O.K. Farha, J.T. Hupp, C.A. Mirkin, and J.F. Stoddart, Nature Communications **4**, 1855: 1-9 (2013).
[Lof07] T. Loftsson and D. Duchêne, International Journal of Pharmaceutics **329**, 1-11 (2007).
[Luc09] A.A. Lucas, I. Derycke, P. Lambin, J.-P. Vigneron, L. Leherte, M. Elanany, J.-M. André, A.V. Larin, and D.P. Vercauteren, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical **305**, 16-23 (2009).
[Mac98] A.D. MacKerell Jr., D. Bashford, M. Bellott, R.L. Dunbrack Jr., J.D. Evanseck, M.J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, D. Joseph-McCarthy, L. Kuchnir, K. Kuczera, F.T.K. Lau, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D.T. Nguyen, B. Prodhom, W.E. Reiher III, B. Roux, M. Schlenkrich, J.C. Smith, R. Stote, J. Straub, M. Watanabe, J. Wiórkiewicz-Kuczera, D. Yin, and M. Karplus, The Journal of Physical Chemistry B **102**, 3586-3616 (1998).
[Man11] A.K. Mandal, D.K. Das, A.K. Das, S.S. Mojumdar, and K. Bhattacharyya, The Journal of Physical Chemistry B **115**, 10456-10461 (2011).
[Mar01] P. Mark and L. Nilsson, The Journal of Physical Chemistry A **105**, 9954-9960 (2001).
[Mas05a] M. Miyauchi and A. Harada, Chemistry Letters **34**, 104-105 (2005).
[Mas05b] M. Miyauchi, T. Hoshino, H. Yamaguchi, S. Kamitori, and A. Harada, Journal of the American Chemical Society **127**, 2034-2035 (2005).

[Pai07] Y. Paik, B. Poliks, C.C. Rusa, A.E. Tonelli, and J. Schaefer, Journal of Polymer Science : Part B : Polymer Physics **45**, 1271-1282 (2007).
[Pan06] I.G. Panova, E.V. Matukhina, V.I. Gerasimov, and I.N. Topchieva, Colloid Journal **68**, 66-78 (2006).
[Pis96] G. Pistolis and A. Malliaris, The Journal of Physical Chemistry **100**, 15562-15568 (1996).
[Pis98] G. Pistolis and A. Malliaris, The Journal of Physical Chemistry B **102**, 1095-1101 (1998).
[Pis06] G. Pistolis and I. Balomenou, The Journal of Physical Chemistry B **110**, 16428-16438 (2006).
[Pol01] S. Polarz, B. Smarsly, L. Bronstein, and M. Antonietti, Angewandte Chemie International Edition **40**, 4417-4421 (2001).
[Poz97] J. Pozuelo, F. Mendicuti, and W.L. Mattice, Macromolecules **30**, 3685-3690 (1997).
[Poz02] J. Pozuelo, F. Mendicuti, and E. Saiz, Polymer **43**, 523-531 (2002).
[Pra10] D.Y. Pratt, L.D. Wilson, J.A. Kozinski, and A.M. Mohart, Journal of Applied Polymer Science **116**, 2982-2989 (2010).
[Rab06] L. Rabara, M. Aranyosiova, and D. Velic, Applied Surface Science **252**, 7000-7002 (2006).
[Rao07] C.N.R. Rao, A. Müller, and A.K. Cheetham, Nanomaterials Chemistry, Recent Developments and New Directions, Wiley-VCH : Weinheim, Allemagne (2007).
[Rei04] V.C. Reinsborough and V.C. Stephenson, Canadian Journal of Chemistry **82**, 45-49 (2004).
[Rus07] M. Rusa, T. Uyar, C.C. Rusa, and A.E. Tonelli, Polymer Preprints **48**, 907-908 (2007).
[Sai01] M. Saito, T. Shimomura, Y. Okumura, and K. Ito, The Journal of Chemical Physics **114**, 1-3 (2001).
[Saa02] K. Saalwächter, Macromolecular Rapid Communications **23**, 286-291 (2002).
[Shi02] T. Shimomura, T. Akai, T. Abe, and K. Ito, The Journal of Chemical Physics **116**, 1753-1756 (2002).
[Shi05] T. Shimomura, T. Akai, M. Fujimori, S. Heike, T. Hashizume, and K. Ito, Synthetic Metals **153**, 497-500 (2005).
[Sin04] M.O. Sinnokrot and C.D. Sherrill, The Journal of Physical Chemistry A **108**, 10200-10207 (2004).

[Smi90] B.J. Smith, D.J. Swanton, J.A. Pople, H.F. Schaefer III, and L. Radom, Journal of Chemical Physics **92**, 1240-1247 (1990).
[Sop86] A.K. Soper and M.G. Phillips, Chemical Physics **107**, 47-60 (1986).
[Sta05] N. Staelens, Compréhension des propriétés de complexation de tubules organiques par des approches de la chimie théorique, Document réalisé en vue de l'obtention d'une bourse FRIA (2005).
[Sta07] N. Staelens, Étude de la formation de tubules organiques non-covalents par des méthodes de la chimie théorique, Mémoire de DEA, Université de Namur : Namur, Belgique (2007).
[Sta11] N. Staelens, L. Leherte and D. Vercauteren, Chimie Nouvelle **107**, 6-12 (2011).
[Sta14] N. Staelens, L. Leherte and D. Vercauteren, Supramolecular Chemistry, In press (2014).
[Ste98] T. Steiner and W. Saenger, Acta Crystallographica B **54**, 450-455 (1998).
[Sze88] J. Szejtli, Cyclodextrin technology, Kluwer Acadmic Publishers : Dordrecht, Pays-Bas (1988).
[Sze98] J. Szejtli, Chemical Reviews **98**, 1743-1753 (1998).
[Sze05] J. Szejtli and L. Szente, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **61**, 115-125 (2005).
[Tak95] H. Takaba, M. Katagiri, M. Kubo, R. Vetrivel, and A. Miyamoto, Microporous Materials **3**, 449-455 (1995).
[Tan06] S. Tang, L. Kong, J. Ou, Y. Liu, and H. Zou, Journal of Molecular Recognition **19**, 39-48 (2006).
[Ton91] A.E. Tonelli, Macromolecules **24**, 1275-1278 (1991).
[Tos07] T. Shikata, R. Takahashi, and Y. Satokawa, The Journal of Physical Chemistry B **111**, 12239-12247 (2007).
[Tos11] P. Tosco, T. Balle, and F. Shiri, Journal of Molecular Modeling **17**, 3021-3023 (2011).
[Ura10] N. Urakami, J. Imada, and T. Yamamoto, The Journal of Chemical Physics **132**, 054901: 1-7 (2010).
[Uya04] T. Uyar, M. Rusa, and A.E. Tonelli, Macromolecular Rapid Communications **25**, 1382-1386 (2004).
[Uya06] T. Uyar, H.S. Gracz, M. Rusa, I.D. Shin, A. El-Shafei, and A.E. Tonelli, Polymer **47**, 6948-6955 (2006).

[Ver13] D.P. Vercauteren, R. Flamand, C. Hansenne and N. Staelens, Cours de Chimie Générale, syllabus édité par la librairie des Sciences, Université de Namur : Namur, Pays-Bas (2013).
[Wen97] G. Wenz, M.B. Steinbrunn, and K. Landfester, Tetrahedron **53**, 15575-15592 (1997).
[Win05] V. Wintgens and C. Amiel, Langmuir **21**, 11455-11461 (2005).
[Wu06] A. Wu, X. Shen, and Y. He, Journal of Colloid and Interface Science **302**, 87-94 (2006).
[WWW1] Site web de la société CDT, Inc, qui commercialise des cyclodextrines et des dérivés : http://www.cyclodex.com/NaturalCyclodextrins.html (visité le 21 juin 2012).
[WWW2] Site web de Procter & Gamble sur le fonctionnement de leurs produits : http://www.scienceinthebox.com/en_UK/glossary/cyclodextrin_en.html#five (visité le 14 mai 2012).
[WWW3] Site de Tinker, section sur le FF MMFF94, attribution de l'implémentation de MMFF94 dans Tinker : http://dasher.wustl.edu/tinker/distribution/mmff/0README (consulté le 05 décembre 2012).
[WWW4] Site internet de la *Computational Chemistry List*, fournissant une *Validation Suite* de MMFF94 : http://server.ccl.net/cca/data/MMFF94/index.shtml (consulté le 05 décembre 2012).
[WWW5] Site internet de la société Accelrys, qui distribue DS Visualizer : http://accelrys.com/products/discovery-studio/visualization-download.php (consulté le 02 janvier 2013).
[WWW6] Site internet de OpenBabel : http://openbabel.org (consulté le 02 août 2012).
[WWW7] Site internet de gOpenMol : http://www.csc.fi/english/pages/g0penMol (consulté le 08 janvier 2013).
[WWW8] Site internet de ChemTube 3D à l'Université de Liverpool : http://www.chemtube3d.com/polymer/_PolystyreneF.html (consulté le 17 mai 2013).
[Yap05] K.L. Yap, X. Liu, J.C. Thenmozhiyal, and P.C. Ho, European Journal of Pharmaceutical Sciences **25**, 49-56 (2005).

[Yas01] N. Yasuda, H. Uekusa, and Y. Ohashi, Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online **E57**, o1189-o1190 (2001).
[Yos99] K.-I. Yoshida, T. Shimomura, K. Ito, and R. Hayakawa, Langmuir **15**, 910-913 (1999).
[Zha02] C. Zhang, X. Shen, and H. Gao, Chemical Physics Letters **363**, 515-522 (2002).
[Zho01] J.C. Zhong, M. Munakata, T. Kuroda-Sowa, M. Maekawa, Y. Suenaga, and H. Konaka, Inorganica Chimica Acta **322**, 150-156 (2001).

6 Second système d'intérêt : agrégats d'argent complexés par des chaînes d'acides nucléiques

6.1 Introduction : motivations, objectifs et stratégie

Lorsque l'on réduit la taille d'un matériau métallique, ses propriétés électroniques changent, puisque la densité des états électroniques et l'amplitude des mouvements des électrons s'en retrouvent réduite [Lin99]. Ces variations ont été illustrées par Link *et al.* par des spectres d'absorption UV-visible de nanoparticules sphériques d'or de différentes tailles à l'état colloïdal (Figure 6-1).

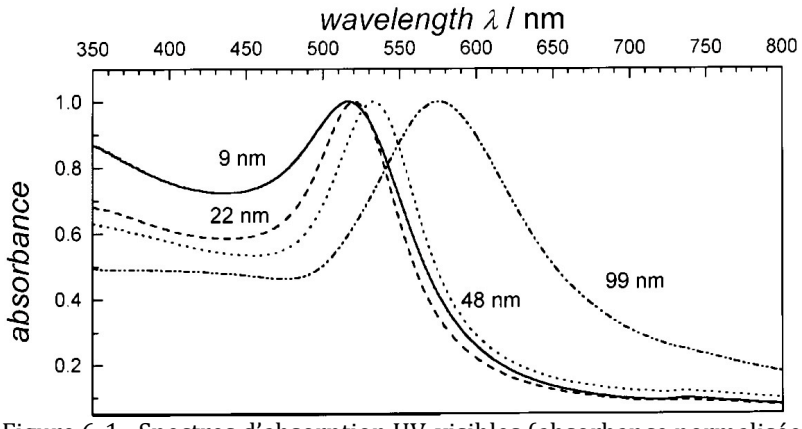


Figure 6-1 : Spectres d'absorption UV-visibles (absorbance normalisée en fonction de la longueur d'onde en nm) de nanoparticules sphériques d'or l'état colloïdal. Les diamètres considérés pour les nanoparticules sont : 9, 22, 48 et 99 nm [Lin99].

Qui plus est, une transition de la structure de bandes vers des états d'énergie individuels apparaît dans des agrégats de l'ordre du nanomètre et plus petits [Lin99]. Concernant les *clusters* d'argent, les propriétés des plus petits agrégats peuvent être préservées en les stabilisant dans une variété de ligands et matrices, tels que :

- un dipeptide de tryptophane-glycine (Figure 6-2a) [Tab08],
- un tripeptide de tryptophane-alanine-alanine (Figure 6-2b) [Kul09],
- des pyridines substituées en *meta* et *para* (Figure 6-2c) [Mor09],
- du thiophénolate (Figure 6-2d) et du 4-mercaptophénolate [Har11],
- des simples brins d'ADN (Figure 6-2e) [Vos07, Ric08].

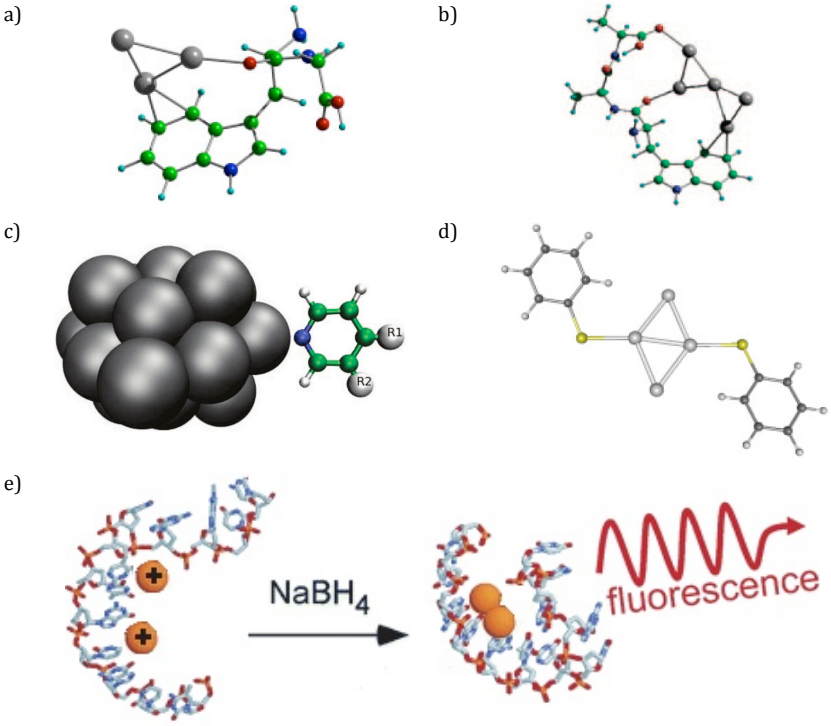


Figure 6-2 : Représentations d'un échantillon de matrices et ligands stabilisant de petits agrégats d'Ag [Tab08, Vos07, Kul09, Mor09, Har11]. Les atomes d'Ag sont représentés en gris pour les représentations a-d, et en orange en e. Les représentations a-d correspondent à des géométries obtenues par des méthodes de la chimie quantique, tandis que la représentation e est une vue de l'esprit pour décrire conceptuellement le mode opératoire expérimental de la formation du complexe.

Un cas particulier et des plus intéressants est celui des petits agrégats d'Ag, constitués de 2 à 5 atomes, stabilisés dans des brins d'ADN (Figure 6-2e). Ces complexes déjà synthétisés sont fluorescents et des spectres optiques d'absorption et d'émission ont également été obtenus expérimentalement [Vos07, Ric08]. La structure de ces assemblages n'étant pas complètement élucidée, des simulations théoriques apporteraient une meilleure compréhension de ces phénomènes optiques, et faciliteraient ainsi la conception de nouveaux matériaux luminescents. Ultimement, ce travail permettrait d'établir une connexion entre la nature des brins de polynucléotide et la couleur des émetteurs. Il deviendrait alors possible, en fonction de la couleur désirée pour l'émetteur, de prédire la composition nécessaire du brin et synthétiser le complexe correspondant.

Nous nous sommes intéressés à ces agrégats d'argent complexés par des polynucléotides dans le contexte des Pôles d'Attraction Interuniversitaires n°6/27 et 7/05 : « Functional supramolecular systems » [WWW1-2].
La modélisation de tels complexes, plus précisément de leurs propriétés structurales, énergétiques et dynamiques, en environnement aqueux a été entreprise par simulations de DM à l'aide du FF Amber. Un tel FF ne disposant pas des paramètres propres aux atomes d'Ag(0) et aux ions Ag^+, ceux-ci ont dû être développés et introduits dans le FF Amber.

Parmi les brins considérés, le brin 5'-CCCCCCCCCCCC-3' (*cf.* Point 6.4) est le polynucléotide étudié expérimentalement dans [Vos07]. L'étude théorique du complexe formé par la succession de douze unités cytosine a, de notre part, déjà fait l'objet d'une publication, en collaboration avec le Laboratoire de Chimie Théorique de l'Université de Namur et la Katholieke Universiteit

Leuven (KUL) [Sta14]. Comme décrit dans notre l'article, l'objectif premier de notre travail était de fournir une série de structures stables et représentatives de l'ensemble supramoléculaire au moyen de simulations en DM classique et de permettre ultérieurement le calcul de spectres optiques d'absorption par des méthodes de la chimie quantique. Remarquons que les structures stables issues de simulations en DM caractérisent l'état fondamental, et ne permettent donc pas le calcul de spectres optiques d'émission, qui nécessiteraient aussi la détermination de l'état excité. Les spectres d'absorption sont cependant généralement proches des spectres de fluorescence, en ce sens que l'un est au plus souvent l'image de l'autre en un miroir, avec un déplacement vers de plus grandes longueurs d'onde pour le spectre de fluorescence. Un tel effet de symétrie se vérifie pour autant que les transitions soient les mêmes en absorption et en émission, avec des niveaux d'énergie vibrationnels présentant des séparations semblables pour les états fondamental et excité. Ceci est habituellement vérifié, ces différences entre les niveaux énergétiques vibrationnels n'étant, le plus souvent, pas significativement altérées par la variation de la distribution électronique entre les états fondamental et excité. Les propriétés structurales, énergétiques et dynamiques issues des trajectoires produites en DM ont donc été être analysées préalablement. Les autres brins, considérés expérimentalement dans la référence [Ric08], ont ensuite été examinés par les mêmes études théoriques.

Après avoir décrit les molécules d'intérêt, nous introduirons le FF choisi et les modifications qui y ont été apportées. Ensuite, nous exposerons l'origine des fichiers de structure employés lors des simulations en DM, puis nous analyserons les résultats relatifs aux complexes étudiés : des moyennes énergétiques, des fonctions de

distributions radiales *g(r)* et des cartes de type Ramachandran. Nous clôturerons logiquement ce chapitre par la présentation de nos conclusions, des travaux en cours et des perspectives envisagées.

6.2 Molécules étudiées

6.2.1 Les brins d'ADN

Les brins d'acide nucléique sont formés par une succession de nucléotides, eux-mêmes constitués de trois sous-unités : une base aminée, un sucre désoxyribose et un groupement phosphate (Figure 6-3). Les bases aminées sont soit des pyrimidines, soit des purines. Dans le premier cas, la base n'a qu'un cycle comprenant quatre atomes de carbone et deux d'azote, tandis que les purines ont un double cycle composé de cinq atomes de carbone et quatre d'azote. Les pyrimidines sont la cytosine (C), la thymine (T) et l'uracile (U), et les purines sont l'adénine (A) et la guanine (G) [Cam95].

Les molécules d'ADN se composent en réalité de deux brins de polynucléotide complémentaires. Ceux-ci sont enroulés en spirale l'un autour de l'autre, de sorte qu'une adénine soit toujours en face d'une thymine, et qu'une guanine soit toujours appariée avec une cytosine. Cette complémentarité des bases est assurée par un jeu de ponts-hydrogène donnant lieu à une reconnaissance moléculaire bien identifiée [Cam95].

Dans le cadre de nos travaux de doctorat, nous nous intéressons à des simples brins d'ADN, conformément à la description des complexes Ag/ADN dans les références [Vos07, Ric08].

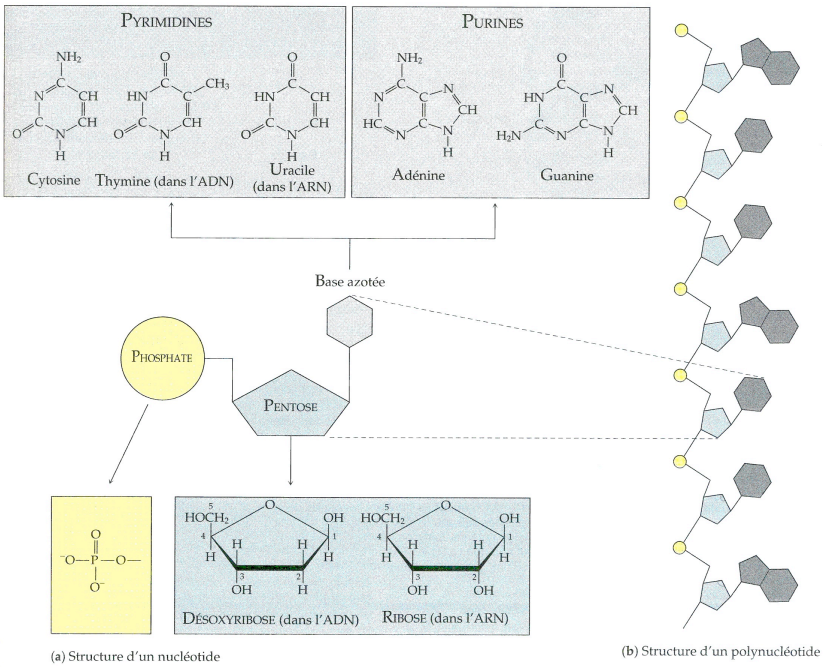


Figure 6-3 : Représentation schématique des nucléotides et des polynucléotides [Cam95].

6.2.2 Les agrégats d'argent stabilisés dans des polynucléotides

Des études expérimentales ont permis de mettre au point des complexes luminescents d'argent dans des simples simples brins d'ADN [Vos07, Ric08]. Les polynucléotides considérés ont systématiquement douze unités répétitives, tandis que la taille des agrégats d'argent est moins bien définie : la référence [Vos07] mentionne des agrégats de deux à trois atomes d'argent et la référence [Ric08], avec plusieurs auteurs en commun par rapport à la première référence, renseigne moins de six atomes d'argent par complexe, sans plus de précisions. La formation de ces assemblages se fait par le mélange de solutions aqueuses de chaque polynucléotide et d'$AgNO_3$. Attirés par les charges

négatives des groupements phosphates, les ions Ag^+ s'attachent au brin de polynucléotide. Dans un second temps, $NaBH_4$ est introduit, afin de réduire les ions Ag^+ en Ag(0), donnant lieu à la formation d'agrégats d'Ag(0), tel que schématisé à la Figure 6-4.

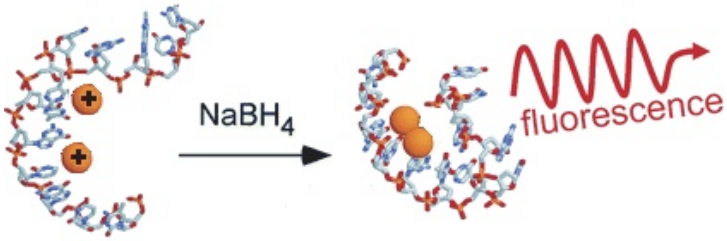


Figure 6-4 : Représentation schématique du mode opératoire pour la formation des complexes luminescents d'argent dans les polynucléotides. L'Ag est représenté par des sphères oranges, avec un rayon atomique exagéré [Vos07].

6.3 Le champ de forces Amber

Le FF Amber a connu une série de révisions et variations depuis sa première version [Wei84], à commencer par celle référencée sous l'appellation *Parm94* [Cor95] qui a supprimé la nécessité d'un terme représentant explicitement les ponts-hydrogène, grâce à une meilleure paramétrisation des autres termes. La version utilisée lors de notre travail est *Parm99* [Wan00], dont certains termes de torsion d'angles dièdres ont été raffinés par rapport à *Parm94*. Dans Tinker 4.2, *Parm99* inclut 912 types d'atomes, répartis en 49 classes. Les paramètres des 10 dernières classes, correspondant à des ions, proviennent de [Åqv90, Ros94]. La distinction entre les différents types d'atomes d'une même classe n'intervient que lors de l'attribution des charges ponctuelles, les paramètres des autres termes énergétiques du FF ne dépendant que des classes atomiques.

6.3.1 Choix du champ de forces

Comme indiqué au Point 2.1.2, Amber est destiné en priorité à la simulation de biomolécules, d'où son choix pour modéliser les chaînes de polynucléotide des complexes évoqués au Point 6.2.2.
Les paramètres d'interaction avec l'Ag, en revanche, sont absents de Amber. Ils sont pourtant nécessaires, aussi bien pour Ag^+ que Ag(0), afin de pouvoir simuler le processus de formation d'agrégats d'Ag (*cf.* Point 6.2.2). Ces potentiels d'interaction peuvent toutefois être facilement introduits – tout du moins conceptuellement. En effet, les paramètres d'interaction en question sont d'une part des charges pour le terme coulombien, et d'autre part des paramètres de van der Waals (vdW). Concernant les charges, il s'agit de spécifier dans le FF que Ag^+ porte une charge +1. La distance d'équilibre r_{0ij} (Å) et la profondeur du puits énergétique correspondant ε_{ij} (kcal.mol^{-1}) pour les paramètres de vdW (*cf.* Point 2.1.2) doivent être définies aussi bien pour Ag(0) que pour Ag^+. Selon les règles combinatoires d'Amber, ces constantes propres à chaque classe atomique sont construites par association de paramètres ε_{ii} et r_{0i}, selon :

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_{ii}\varepsilon_{jj}} \qquad \text{[éq. 6-1]}$$

$$r_{0ij} = \frac{r_{0i} + r_{0j}}{2} \qquad \text{[éq. 6-2]}$$

Ces règles de combinaison permettent la définition explicite de l'interaction de l'Ag (en l'occurrence) avec chacune des autres classes atomiques lors de son introduction dans le FF. En déterminant par exemple ε_{ij} et r_{0ij} pour l'interaction de l'Ag avec l'O de l'eau, les paramètres ε_{ii} et r_{0i} de cette dernière classe atomique étant déjà présents dans le FF, on peut calculer ε_{AgAg} et r_{0Ag} à travers les éqs 6-1 et 6-2. Ceux-ci pourront alors être combinés avec les ε_{ii} et r_{0i} de n'importe quelle classe atomique présente dans Amber pour calculer les interactions de vdW.

6.3.2 Modifications apportées au champ de forces Amber : introduction de potentiels d'interaction pour l'argent

Les paramètres d'interaction avec l'Ag(0) neutre et l'Ag^+ ionique à introduire dans Amber peuvent être extraits de la littérature scientifique s'ils existent ou devront être générés par nos soins. Les résultats de ces deux stratégies ont été comparés afin de ne retenir que les paramètres les plus rigoureux pour nos simulations.

Plus précisément, dans une première partie, nous présenterons la procédure employée pour générer des paramètres d'interaction de l'argent Ag(0) et Ag^+. La méthode choisie est le Monte Carlo Inverse (MCI), appliqué à des fonctions de distributions radiales *g(r)*. Concernant ces dernières, nous avons considéré à la fois des données issues de la littérature scientifique et des *g(r)* calculées sur des trajectoires générées par dynamique moléculaire Car-Parrinello (DMCP).

Ensuite, nous décrirons et évaluerons l'adéquation de paramètres d'interaction d'Ag(0) et Ag^+ issus de la littérature scientifique.

6.3.2.1 Génération des paramètres d'interaction de l'argent : utilisation du Monte Carlo inverse (MCI)

6.3.2.1.1 Choix de la méthode

Une méthode des plus courantes pour dériver des paramètres d'interactions non liantes est de placer un atome/ion d'Ag(0)/Ag^+ à différentes distances d'une molécule d'eau (par exemple) et de calculer l'énergie d'interaction entre Ag et l'O de l'eau par des méthodes de la chimie quantique. En portant ces valeurs en

fonction de la distance qui sépare Ag et O, une courbe – de Lennard-Jones (L-J) dans notre cas (*cf.* Point 2.1.2) – passant au mieux à travers les points calculés définit alors leur potentiel d'interaction.

Par rapport à cette méthode, et dans le cas particulier de l'énergie d'interaction entre Ag et l'O de l'eau cité plus haut, la méthode MCI présente l'avantage de tenir compte des différentes couches de solvatation à travers la fonction de distribution radiale *g(r)* (*cf.* Point 2.1.11), plutôt que d'une seule molécule d'eau – soit un environnement plus « réaliste », résultant dans des valeurs de ε_{AgAg} et r_{0Ag} fiables. Nous avons donc opté pour la méthode MCI.

Le MCI est un procédé qui nécessite la fonction de distribution radiale *g(r)* entre l'Ag et toute autre classe atomique. Cette *g(r)* peut être obtenue *via* la littérature scientifique, ou bien elle peut être calculée au travers de simulations théoriques. Les deux options ont été envisagées et seront comparées aux points suivants.

6.3.2.1.2 Fonction de distribution radiale *g(r)* issue de la littérature scientifique

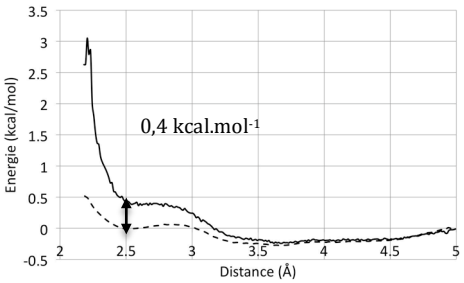
L'avantage trivial de ré-utiliser des données déjà disponibles est le gain de temps. En revanche, l'adéquation et la précision de ces données doivent être évaluées avant de pouvoir les employer.

Parmi les *g(r)* déjà rapportées dans la littérature, on peut distinguer celles d'origines expérimentales et celles issues d'études théoriques. La première catégorie peut poser problème en raison des imprécisions et incertitudes liées aux méthodes expérimentales elles-mêmes. En effet, et comme nous le montrerons par la suite, de faibles changements dans la *g(r)* peuvent résulter en de larges variations du potentiel d'interaction

généré par MCI [Lyu99]. Ainsi, concernant Ag^+, les seules *g(r)* expérimentales disponibles concernent l'interaction avec l'O de l'eau et se rapportent à des études assez anciennes relatives à des nitrates et perchlorates d'argent [San85, Ski89], dont la résolution des graphes était insuffisante pour nos besoins. Ag(0) n'étant pas soluble dans l'eau, de telles *g(r)* expérimentales n'ont, à notre connaissance, jamais été rapportées.

Outres des *g(r)* expérimentales, des simulations théoriques d'Ag(0) et Ag^+ en milieu aqueux, présentant des graphes de *g(r)* d'Ag(0) et Ag^+ par rapport à l'O de l'eau, ont également été rapportées dans la littérature [Dub01, Arm03]. Les potentiels d'interaction entre Ag(0) et/ou Ag^+ et l'eau utilisés dans ces références n'ont pas pu être ré-utilisés directement dans Amber, sachant qu'ils incluent un terme énergétique à trois corps. Des deux références sus-citées, la publication d'Armunanto *et al.* [Arm03] inclut un graphe de *g(r)* de plus haute résolution, qui se réfère à la distance entre Ag^+ et l'O de l'eau. Cependant, comme mentionné plus haut, MCI est très sensible aux variations dans la *g(r)* utilisée [Lyu99]. Aussi, afin de déterminer la qualité du potentiel d'interaction dérivable sur base de ces données, un test préliminaire a été effectué à partir de la *g(r)* de Ag(0) par rapport à l'O de l'eau telle qu'obtenue par DMCP au Point 6.3.2.1.3.1, et sa précision a été adaptée jusqu'à concorder avec celle de la *g(r)* d'Ag^+ par rapport à l'O de l'eau publiée dans [Arm03]. Plus précisément, les limites de précision sur la distance et sur la *g(r)* du graphe de la référence [Arm03] étant respectivement de 0,025 Å et 0,01, toutes les données intermédiaires aux incréments de distance de 0,025 Å ont été supprimées dans la *g(r)* de Ag(0) par rapport à l'O de l'eau telle qu'obtenue par DMCP et les valeurs restantes de la *g(r)* ont été arrondies à 0,01 près. Le MCI a alors

été appliqué à ces données, de la même façon qu'au Point 6.3.2.1.3.1. En comparant le potentiel d'interaction nouvellement obtenu pour Ag(0) par rapport à l'O de l'eau avec celui calculé au Point 6.3.2.1.3.1, on note une différence, en particulier à faible distance (Graphe 6-1). La différence énergétique entre les deux profils est de 0,4 kcal.mol^{-1} pour une distance de 2,5 Å et s'accroît de façon quasi exponentielle à plus courte distance.



Graphe 6-1 : Energie d'interaction de Ag(0) par rapport à l'O de l'eau en fonction de la distance, telle que calculée avec MCI. Le trait plein est l'énergie calculée à partir de la *g(r)* calculée par DMCP (*cf.* Point 6.3.2.1.3.1). Le trait discontinu est l'énergie calculée à partir de cette même *g(r)*, ramenée à la résolution de celle publiée dans [Arm03].

De telles différences sont bien trop grandes et démontrent que la précision des graphes de *g(r)* disponibles dans la littérature est insuffisante pour une utilisation par MCI†.

6.3.2.1.3 Fonction de distribution radiale *g(r)* calculées par DMCP

Le calcul d'un graphe de *g(r)* nécessite un grand nombre d'arrangements d'un système moléculaire d'intérêt, généré dans un ensemble statistique déterminé. De telles données peuvent typiquement être produites par des simulations en DM ou MC (*cf.* Points 2.1.8 et 2.1.9). Cependant, dans ce contexte, ce type de

† Nous avons contacté Armunanto *et al.* afin d'accéder aux données employées pour constituer la figure, mais nos tentatives sont restées vaines.

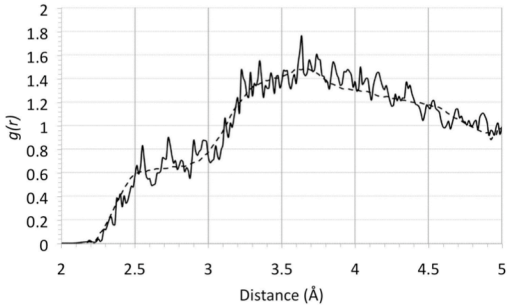
simulations ne peut pas être envisagé dans le cadre de la mécanique classique, les paramètres d'interaction avec Ag étant les inconnues du problème. Une méthode analogue, en mécanique quantique, a donc été sélectionnée : la DMCP (*cf.* Point 2.2.3).
La méthode DMCP a été appliquée pour un atome/ion d'Ag(0)/Ag^+ dans une boîte d'eau avec le programme CPMD (*cf.* Point 4.1.3). La *g(r)* entre Ag et l'O de l'eau a été calculée *via* la trajectoire obtenue par DMCP.

Comme pour toute DM, il convient de déterminer un fichier de structure comprenant les coordonnées atomiques 3D de départ pour le système moléculaire d'intérêt. Dans le cas présent, deux boîtes cubiques de 10,436 Å de côté comprenant 32 molécules d'eau et un atome/ion d'Ag(0)/Ag^+ ont été construites, de façon à présenter une densité d'1 $g.cm^{-3}$.
Les calculs de DMCP ont débuté par une période d'équilibrage de 5 ps, suivie par une étape de production de 20 ps. Le pas d'intégration était de 0,1 fs et des fichiers de coordonnées atomiques ont été générés toutes les 10 fs, pour un total de 2000 fichiers de coordonnées atomiques issus de la période de production. La DMCP a été considérée dans l'ensemble NVT avec le thermostat de Nosé-Hoover en chaîne (*cf.* Point 2.1.7) à 298 K. Nous avons laissé la valeur par défaut de 4 thermostats en chaîne, et avons fixé ω à 2000 cm^{-1}. Le programme CPMD thermostatise aussi les électrons, indépendamment des ions. Une température de 0,05 K leur a été attribuée et la valeur de ω choisie pour les électrons est de 10000 cm^{-1}, ce qui permet d'éviter le couplage avec le thermostat des ions. Une pseudo-masse de 600 u.a. a été choisie pour les électrons lors des étapes de RS (*cf.* Point 2.2.3). La fonctionnelle d'échange et corrélation utilisée était BLYP (*cf.* Point 2.2.2). Trois simulations en DMCP ont été produites pour les deux étages d'oxydation de l'Ag, avec des

positions atomiques différentes pour les fichiers de structure de départ.

6.3.2.1.3.1 Fonction de distribution radiale *g(r) avec Ag(0)*

La *g(r)* de Ag(0) par rapport à l'O de l'eau a été calculée en utilisant les trajectoires atomiques produites par DMCP (Graphe 6-2). L'aspect général du graphe peut surprendre. En effet, aucune couche de solvatation bien définie n'apparait à faible distance. La seule interaction remarquable entre Ag(0) et l'O de l'eau est la répulsion stérique, exprimée sur le graphe par la valeur proche de zéro de la *g(r)* à 2,2 Å. *A priori*, l'Ag(0) n'étant pas soluble dans l'eau, la description de l'interaction entre Ag(0) et l'O de l'eau par la *g(r)* calculée par DMCP semble plausible. Le MCI étant très sensible aux variations dans la *g(r)* [Lyu99], la *g(r)* d'Ag(0) par rapport à l'O de l'eau a été lissée (Graphe 6-2), afin de faire abstraction des faibles fluctuations locales.



Graphe 6-2 : *g(r)* de Ag(0) par rapport à l'O de l'eau en fonction de la distance Ag···O, telle que calculée par DMCP (trait plein), et lissage (trait discontinu).

Comme spécifié au Point 2.1.11, le MCI nécessite la définition de potentiels d'interaction de départ entre les différents atomes. Pour les interaction O···O, H···H et O···H de l'eau, le modèle TIP3P [Mar01] a été utilisé, sachant que ce modèle d'eau est inclus dans la version *Parm99* d'Amber. Concernant les potentiels d'interaction de départ Ag···O et Ag···H, nous avons utilisé les paramètres de Tu *et al.* [Li08] (*cf.* Point 6.3.2.2.2). Chaque cycle d'affinement en MCI nécessite une simulation en MC (*cf.* Points

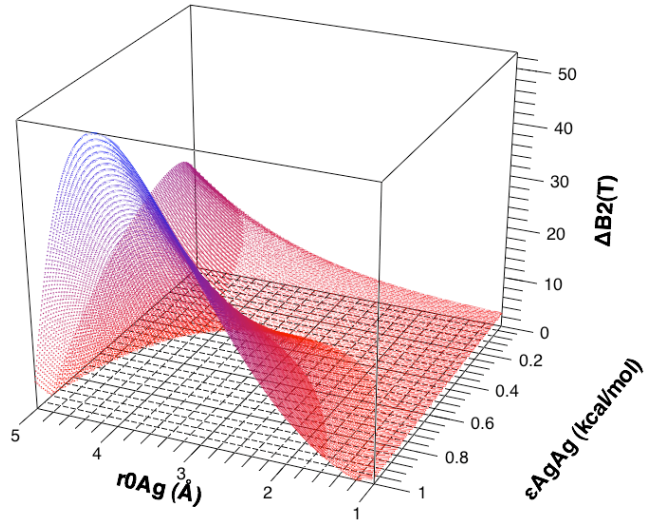
2.1.9 et 2.1.11). Chacune de ces simulations a débuté par une étape d'équilibrage de 10^6 pas, suivie d'une étape de production de 6×10^6 pas, avec un déplacement atomique maximal autorisé de 0,3 Å. Le critère de convergence pour le potentiel d'interaction avec l'Ag pour terminer le processus itératif en MCI était de 0,001 k_BT, soit $5{,}922 \times 10^{-4}$ kcal.mol^{-1}, à 298 K.
La forme du potentiel d'interaction obtenue (*cf.* Graphe 6-5, trait plein) est fort différente de celle du potentiel de L-J qu'utilise Amber pour représenter les interactions de vdW (*cf.* Point 2.1.2).

Afin d'obtenir la meilleure superposition possible, la valeur du second coefficient du viriel B2(T) a été calculée comme critère pour ajuster une courbe de L-J sur le potentiel généré par MCI :

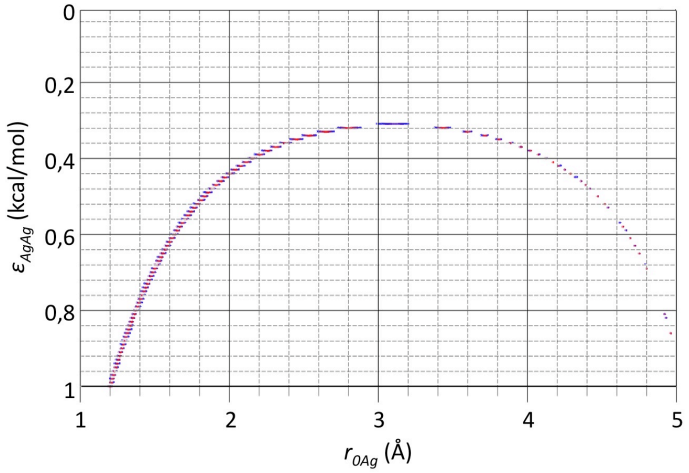
$$\mathrm{B2(T)} = -2\pi \int_0^{\infty} \left(\mathrm{e}^{\frac{-V(r)}{k_B \mathrm{T}}} - 1 \right) r^2 dr \qquad \text{[éq. 6-3]}$$

L'intégration de l'éq. 6-3 s'étend de zéro à l'infini, mais la *g(r)* du Graphe 6-2 ne diffère de zéro qu'après 2 Å, et ne porte que jusqu'à 5 Å. Ce n'est toutefois pas un problème, sachant que le contenu de l'intégrale approche $-r^2$ lorsque $V(r)$ tend vers l'infini, c'est-à-dire à courte distance, et devient nul quand $V(r)$ tend vers zéro, à savoir à longue distance. Sur la courbe d'énergie d'interaction produite par MCI, nous avons obtenu une valeur de B2(T) de 2,55. B2(T) a ensuite été également calculé pour le potentiel de L-J avec une large gamme de valeurs de constantes ε_{AgAg} et r_{0Ag}, allant respectivement de 0 à 1 kcal.mol^{-1} et de 1 à 5 Å. Comme indiqué au Point 2.1.2, ces constantes correspondent respectivement à la profondeur du puits énergétique et à la position du minimum énergétique. L'amplitude de ε_{AgAg} a été dictée par les valeurs extrêmes présentes dans Amber. La plus petite est 0 (classes 30 et 31, à savoir des H attachés à des O), et la plus grande est 0,8947 kcal.mol^{-1} (classe 46, l'ion Mg^{2+}). La fenêtre mentionnée plus haut

pour r_{0Ag} a été choisie de façon à correspondre à celle des Graphes 6-1 et 6-2. Dans le Graphe 6-3, nous illustrons la valeur de ΔB2(T), soit la différence absolue entre la valeur de B2(T) de référence calculée à partir du potentiel du Graphe 6-1 et celles déterminées par le potentiel de L-J avec les constantes ε_{AgAg} et r_{0Ag} correspondantes, en fonction de ces deux dernières variables.

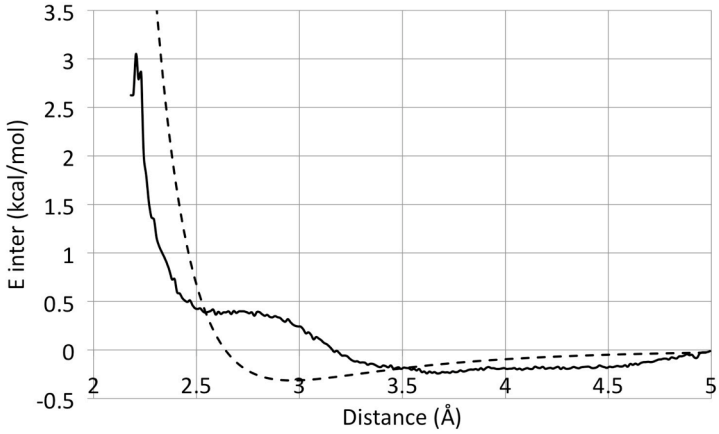


Graphe 6-3 : Différence absolue ΔB2(T) entre les coefficients du viriel, en fonction de ε_{AgAg} et r_{0Ag}.



Graphe 6-4 : Lieu des valeurs de ε_{AgAg} et r_{0Ag} permettant de reproduire la valeur de B2(T) obtenue à partir du potentiel issus du MCI.

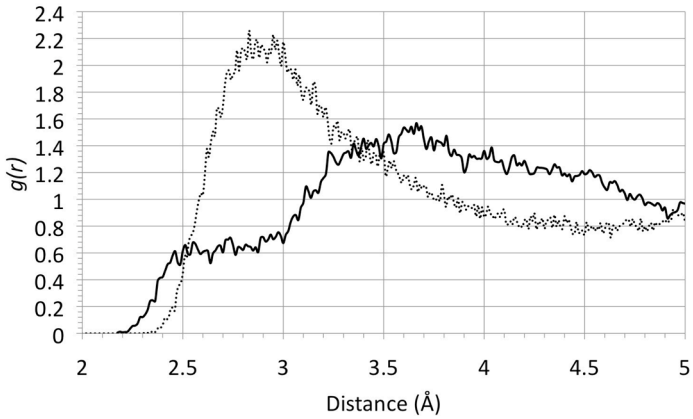
Les points ayant un B2(T) identique à la valeur de référence décrivent un arc de cercle (Graphe 6-4) qui définit les paires de valeurs ε_{AgAg} et r_{0Ag} utilisables pour ajuster une courbe de L-J sur le potentiel obtenu par MCI. La meilleure superposition possible, compte tenu de la contrainte sur la valeur de B2(T), est présentée au Graphe 6-5 (trait discontinu) ; la différence quadratique moyenne est de 0,67 $(\text{kcal.mol}^{-1})^2$ avec des valeurs de ε_{AgAg} = 0,313 kcal.mol^{-1} et r_{0Ag} = 2,963 Å.



Graphe 6-5 : Energie d'interaction de Ag(0) par rapport à l'O de l'eau en fonction de la distance Ag···O, tel que calculée par MCI (trait plein), et superposition par une courbe de L-J (trait discontinu).

Malgré une procédure d'ajustement élaborée, le potentiel généré par MCI ne peut être fidèlement reproduit par une courbe de L-J (Graphe 6-5). Le puits énergétique du potentiel de L-J présente son minimum à l'endroit d'un plateau d'énergie positive sur la courbe issue du MCI. Afin de mieux appréhender l'importance de cette différence, les constantes de L-J mentionnées plus haut ont été utilisées dans une DM classique d'un Ag(0) dans une boîte cubique de 31,25 Å de côté contenant 1024 molécules d'eau, pour une densité d'1 g.cm^{-3}. La simulation, effectuée à l'aide du programme Dynamic de Tinker, a débuté par 20 ps d'équilibrage,

suivie d'1 ns de production avec un pas d'intégration d'1 fs, en sauvegardant les coordonnées atomiques toutes les 0,1 ps. Le système moléculaire a été maintenu à 298 K, avec le thermostat de Berendsen, à volume constant. La *g(r)* d'Ag(0) par rapport à l'O de l'eau a été calculée et superposée à celle obtenue par DMCP (Graphe 6-6). Le maximum du premier pic de la *g(r)* de la DM classique se situe à l'endroit où la *g(r)* obtenue par DMCP présente un plateau, le maximum de cette dernière *g(r)* se situant à plus longue distance. Le potentiel de L-J ne permet donc pas de reproduire ne serait-ce que la structure de l'environnement direct d'Ag(0) dans l'eau, tel que calculée par DMCP.



Graphe 6-6 : *g(r)* de Ag(0) par rapport à l'O de l'eau en fonction de la distance Ag···O, telles que calculée par DMCP (trait plein), et par DM classique, selon les paramètres de L-J obtenus par reproduction de la valeur de B2(T) (pointillés).

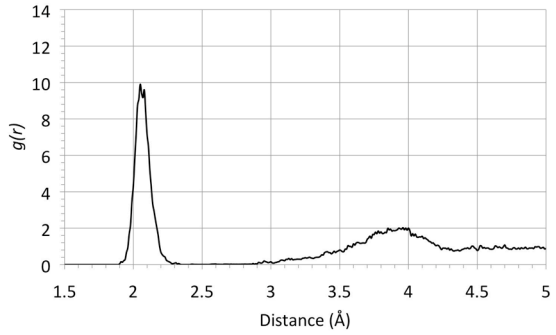
L'on pourrait imaginer que la superposition présentée au Graphe 6-6 serait meilleure en déplaçant le minimum de la courbe de L-J aux alentours de 3,5 Å (*cf.* Graphe 6-5), à savoir augmenter la valeur de r_{0Ag}. Cela permettrait en effet de mieux reproduire le caractère attractif au-delà de 3,2 Å. Cependant, cette modification imposerait aussi de déplacer le mur répulsif vers les plus grandes distances, ce qui provoquerait un écartement d'autant plus

important par rapport au potentiel issu du MCI. D'autres approches seraient envisageables, telles que la combinaison d'une courbe de L-J avec une fonction exponentielle, mais elles empêcheraient la transférabilité des paramètres d'interaction de l'Ag avec les autres types d'atomes selon les règles de combinaison d'Amber (éqs 6-1 et 6-2).

L'approche MCI sur base de *g(r)* de Ag(0) par rapport à l'O de l'eau calculée en utilisant des trajectoires atomiques produites par DMCP est donc infructueuse pour générer des paramètres d'interaction Amber pour Ag(0).

6.3.2.1.3.2 Fonction de distribution radiale *g(r) avec Ag^+*

La *g(r)* d'Ag^+ par rapport à l'O de l'eau, calculée en utilisant les trajectoires atomiques produites par DMCP, est illustrée au Graphe 6-7.



Graphe 6-7 : *g(r)* de Ag^+ par rapport à l'O de l'eau en fonction de la distance $Ag^+\cdots O$, telle que calculée par DMCP.

L'intégration, de 1,9 à 2,3 Å, de la surface sous le premier pic de la *g(r)* de Ag^+ par rapport à l'O de l'eau permet de déduire qu'il y a seulement deux molécules d'eau dans la première couche de solvatation d'Ag^+, selon la DMCP. Ce nombre étant en désaccord avec les résultats expérimentaux les plus récents qui dénombrent cinq ou six molécules d'eau [Ful09], des investigations ont été effectuées afin de déterminer les causes du manque de prédictivité du modèle théorique employé.

Gaussian
DGDZVP
CRYSTAL/Def2-TZVPP
2 H2O
4 H2O
6 H2O

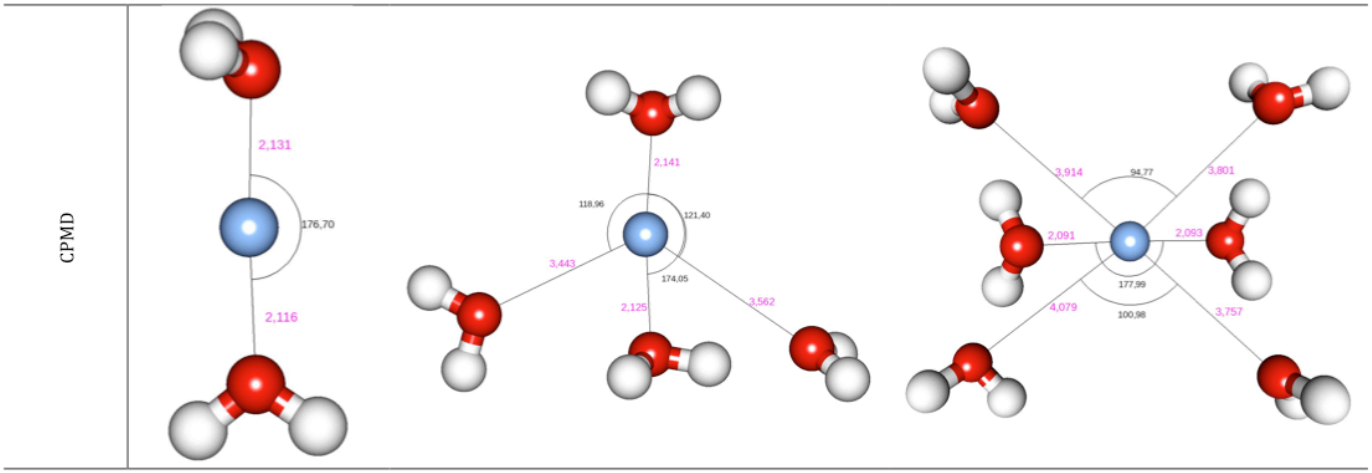


Figure 6-5 : Représentation des géométries optimisées d'un Ag^+ (en bleu) avec deux, quatre et six molécules d'eau, par CPMD et Gaussian en DFT avec le jeu de base DGDZVP et avec une combinaison d'un jeu de base emprunté au logiciel CRYSTAL pour Ag^+ et le jeu Def2-TZVPP pour H et O. Les distances (Å) sont en rose et les angles (°) sont en noir.

Suspectant que l'origine du problème pouvait résider dans l'adéquation du pseudopotentiel de l'argent présent dans le programme CPMD, des optimisations de géométries d'un Ag^+ avec deux, quatre, puis six molécules d'eau ont été effectuées avec le programme CPMD et les mêmes paramètres que ceux décrits plus haut, mais aussi avec Gaussian en DFT sans pseudopotentiels, c'est-à-dire en considérant explicitement tous les électrons (Figure 6-5). Dans ce denier cas, deux paramétrisations différentes ont été utilisées en parallèle : d'une part, le jeu de base DGDZVP [God92] pour tous les atomes, et d'autre part un jeu emprunté au logiciel CRYSTAL [WWW3] pour Ag^+ [WWW4] et le jeu Def2-TZVPP pour H et O [Wei05]. Les autres paramètres sont restés identiques à ceux des calculs avec le programme CPMD. Chaque optimisation de géométrie a été effectuée trois fois avec des coordonnées atomiques de départ différentes. D'une manière générale, quel que soit le nombre de molécules d'eau considéré, le programme CPMD a imposé une structure linéaire entre l'O de deux molécules d'eau et l'Ag^+ ($O\cdots Ag^+\cdots O$), les éventuelles autres molécules d'eau se retrouvant à une plus grande distance de l'argent. En comparaison, de telles structures n'ont été observées avec Gaussian que dans le cas de deux molécules d'eau et DGDZVP ; le jeu mixte CRYSTAL/Def2-TZVPP prédit une géométrie coudée autour de 152°. Avec quatre molécules d'eau, les optimisations de géométrie avec Gaussian résultent en des tétraèdres déformés pour les deux jeux de paramètres. Les arrangements optimisés à six molécules d'eau varient, sans jamais concorder avec ceux observés avec le programme CPMD.

Les différences entre les résultats des optimisations de géométrie avec et sans pseudopotentiels confirment donc l'inaptitude du pseudopotentiel de l'argent du programme CPMD à représenter

Ag^+, tout du moins en tant qu'ion isolé en solution aqueuse. Cette stratégie est donc inefficace pour produire des paramètres d'interaction Amber pour Ag^+.

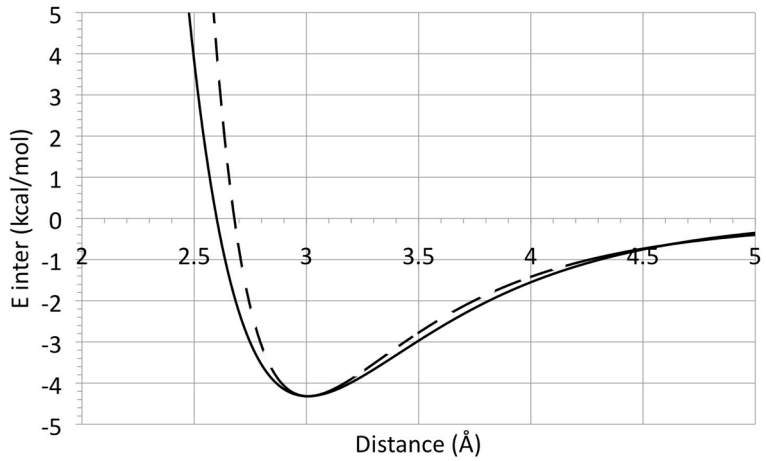
6.3.2.2 Paramètres d'interaction de l'argent issus de la littérature scientifique

6.3.2.2.1 Ag(0) : Erkoç *et al.*

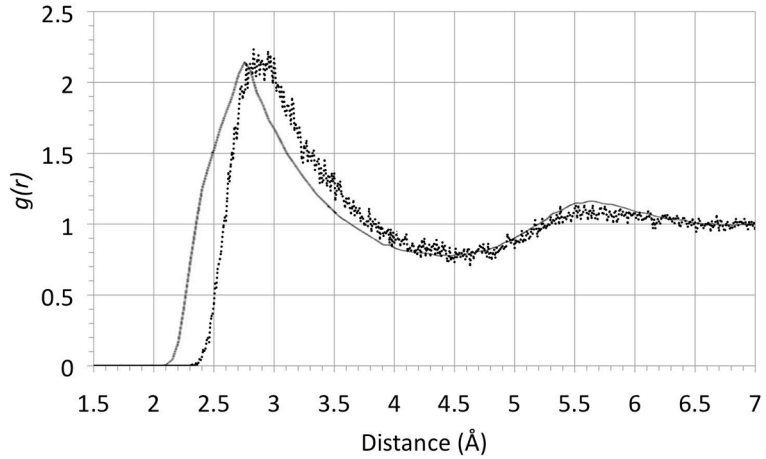
Nous avons d'abord considéré le potentiel d'interaction par paires d'atomes d'Ag(0) issus des études en physique de l'état solide de Erkoç et Yılmaz [Erk99] :

$$V_{Ag\cdots Ag} = \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^{N} 221{,}6063012 \frac{e^{-0{,}673011507 \times r^2}}{r^{1{,}72376253}} - 5{,}770049977 \frac{e^{-0{,}120620395 \times r^2}}{r^{1{,}81484791}} \qquad \text{[éq. 6-4]}$$

où $V_{Ag\cdots Ag}$ est en eV. Un potentiel de L-J a été ajusté sur celui de Erkoç et Yılmaz en utilisant le point d'énergie minimale pour définir les constantes ε_{AgAg} et r_{0Ag}, 4,319 kcal.mol^{-1} et 1,5035 Å, respectivement pour un écart quadratique moyen de 0,60 (kcal.mol^{-1})^2 entre 2,6 et 5 Å, et de 0,24 (kcal.mol^{-1})^2 entre 2,7 et 5 Å (Graphe 6-8).



Graphe 6-8 : Energie d'interaction d'une paire d'Ag(0) en fonction de la distance Ag···Ag, selon [Erk99] (trait plein), et superposition par une courbe de L-J (trait discontinu).



Graphe 6-9 : *g(r)* de Ag(0) par rapport à l'O de l'eau en fonction de la distance Ag···O, telle que rapportée par [Dub01] (trait plein), et calculée avec Tinker et Amber selon les paramètres de L-J dérivés par ajustement sur le potentiel de [Erk99] (pointillés).

La courbe de L-J épouse la forme du potentiel de Erkoç et Yılmaz de façon satisfaisante, bien qu'un faible écart apparaisse à courte distance. Il ne nous a pas été possible de confronter ce potentiel

d'interaction à des données expérimentales, mais une *g(r)* d'Ag(0) par rapport à l'O de l'eau a été obtenue théoriquement et publiée par Dubois et *al.* [Dub01]. Afin de calculer cette même *g(r)* avec les paramètres de L-J issus de l'ajustement sur le potentiel d'Erkoç *et al.*, une simulation en DM utilisant ces paramètres a été entreprise pour un Ag(0) dans une boîte d'eau avec le FF Amber et le programme Dynamic de Tinker. Une boîte périodique cubique de 31,35 Å de côté a été construite, incluant un Ag(0) et 1024 molécules d'eau. Le système a été thermostatisé à 298 K à l'aide du thermostat de Berendsen (NVT), pour correspondre aux conditions de simulations employées par [Dub01]. Après 20 ps d'équilibrage, une étape de production de 1 ns a été conduite, en enregistrant les coordonnées atomiques toutes les 0,1 ps. La *g(r)* de Ag(0) par rapport à l'O de l'eau a ensuite été calculée, puis superposée à celle publiée dans [Dub01] (Graphe 6-9). La comparaison entre nos résultats et ceux présentés dans la littérature est résumée à la Table 6-1.

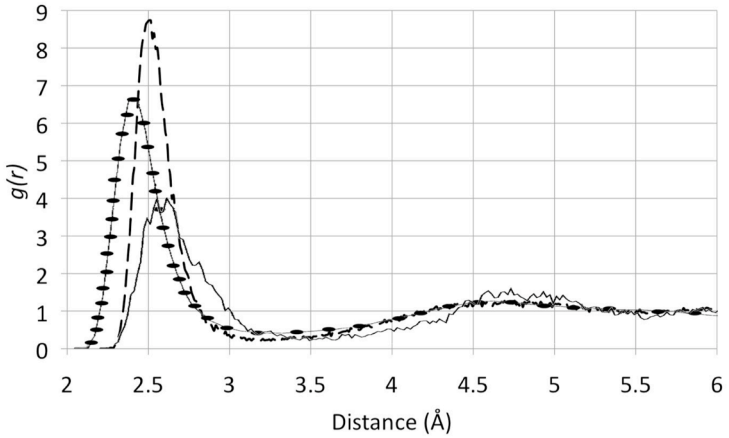
	Calculé avec les paramètres dérivés de [Erk99]	[Dub01]
Début du premier pic (Å)	2,3	2,1
Maximum du premier pic (Å)	2,9	2,8
Distance du premier minimum (Å)	4,6	4,5
Nombre de molécules d'eau dans la première couche de solvatation	13,4	–

Table 6-1 : Comparaison d'une série de caractéristiques des *g(r)* d'Ag(0) par rapport à l'O de l'eau selon [Dub01], et telle que calculée avec Tinker, Dynamic et Amber, selon les paramètres dérivés de [Erk09].

Les deux fonctions *g(r)* sont très proches (Graphe 6-9). La différence majeure se situe à faible distance. Le nombre de molécules d'eau dans la première couche de solvatation n'est pas renseigné dans [Dub01], et est difficile à chiffrer, mais il est toutefois possible d'apprécier visuellement la similitude entre les surfaces comprises sous le premier pic des deux *g(r)*. L'on pourrait reprocher à cette comparaison de ne mettre en perspective que des résultats théoriques. Il faut cependant prendre en compte qu'il est impossible de déterminer expérimentalement une telle *g(r)* sachant que Ag(0) n'est pas soluble dans l'eau. En outre, le fait que différentes approches théoriques utilisant des méthodes différentes convergent vers des résultats proches demeure malgré tout un bon indice de la qualité du modèle d'intérêt.
Le MCI n'ayant pas permis d'obtenir des paramètres d'interaction pour Ag(0) à introduire dans Amber, ceux de [Erk09] ont été retenus pour la suite des simulations avec le FF Amber.

6.3.2.2.2 Ag^+ : Tu *et al.*

Nous avons eu l'opportunité de discuter avec Y. Tu qui, avec son étudiant X. Li, a défini des paramètres de L-J pour le potentiel d'interaction de Ag^+ avec l'O de l'eau [Li08] : ε_{AgAg} = 19,31 kcal.mol^{-1} et r_{0Ag} = 0,9765 Å. À titre de comparaison, une simulation en DM d'un ion Ag^+ dans une boîte cubique d'eau a été effectuée avec Tinker et les constantes ε_{AgAg} et r_{0Ag} sus-citées. Les mêmes paramètres de DM que précédemment (*cf.* Point 6.3.2.2.1) ont été utilisés, afin de calculer une *g(r)* d'Ag^+ par rapport à l'O de l'eau, et la comparer à celles calculées dans les mêmes conditions et publiées dans [Dub01] et [Arm03] (Graphe 6-10). Une série de caractéristiques de ces *g(r)* est comparée à la Table 6-2.



Graphe 6-10 : *g(r)* de Ag^+ par rapport à l'O de l'eau en fonction de la distance $Ag^+\cdots O$, telle que rapportée par [Arm03] (trait plein) et [Dub01] (ovales), et calculée avec Tinker et Amber selon les paramètres de [Li08] (trait discontinu).

	Calculé avec les paramètres de [Li08]	[Arm03]	[Dub01]
Début du premier pic (Å)	2,3	2,3	2,1
Maximum du premier pic (Å)	2,5	2,6	2,3
Distance du premier minimum (Å)	3,2	3,5	3,2
Nombre de molécules d'eau dans la première couche de solvatation	6,5	5,4	6

Table 6-2 : Comparaison d'une série de caractéristiques des *g(r)* d'Ag^+ par rapport à l'O de l'eau selon [Arm03], [Dub01], et telles que calculées avec Tinker, Dynamic et Amber selon les paramètres de [Li08].

La *g(r)* calculée avec les paramètres de [Li08] est proche de celles publiées dans [Arm03] et [Dub01] (Graphe 6-10), avec pour principale différence le nombre de molécules d'eau dans la première couche de solvatation. Cela dit, ce nombre est toujours

de l'ordre de celui des deux autres références, ainsi que des mesures expérimentales, à savoir 5 ou 6 [Ful09].
À nouveau, cette comparaison implique exclusivement des résultats théoriques. Dans le cas d'Ag^+, on remarque cependant que la *g(r)* par rapport à l'O de l'eau est difficilement comparable à des données expérimentales. En effet, il y a toujours un contre-ion négatif qui accompagne Ag^+ dans les conditions réelles. Ce dernier apporte ainsi un biais, sachant que nous ne nous intéressons ici qu'à la qualité de la représentation d'Ag^+ par le modèle de [Li08]. Qui plus est, comme nous le faisions remarquer pour Ag(0), la convergence de résultats théoriques issus de méthodes différentes peut être considérée comme un critère de qualité du modèle d'intérêt.
Le modèle décrit par [Li08] a été utilisé lors des simulations ultérieures pour représenter les interactions avec Ag^+ dans Amber, la méthode DMCP demeurant infructueuse pour générer ces paramètres.

6.4 Obtention des fichiers de structure

Comme mentionné aux Points 6.1 et 6.2.2, les agrégats d'Ag complexés dans des polynucléotides ont fait l'objet d'études expérimentales [Vos07, Ric08]. Dans nos études théoriques, nous avons choisi de considérer les brins utilisés expérimentalement, afin de permettre une comparaison de résultats de simulations à l'expérience, et plus particulièrement les spectres optiques.
La référence [Vos07] rapporte la formation d'un agrégat d'Ag dans une chaîne de douze unités cytosine (chaîne 1), tandis que [Ric08] mentionne la considération d'un grand nombre de brins de douze unités comprenant de la cytosine, de la thymine et de l'adénine comme matrices candidates à la formation d'agrégats d'Ag. De ces

nombreuses tentatives, seuls 5 brins ont formé des complexes avec des agrégats d'Ag (chaînes 2-6). Notons que la référence [Ric08] exclu délibérément la guanine en raison de sa propension à s'auto-associer [Zho07].
Suivant le modèle de la chaîne à douze cytosines, nous avons également considéré des chaînes de douze unités thymine, adénine et guanine, respectivement les chaînes 7, 8 et 9.
Les structures 3D des polynucléotides ont été construites à l'aide du programme VegaZZ [WWW5]. Les neufs polynucléotides considérés sont ainsi :

1	5'-CCCCCCCCCCCC-3'	6	5'-CCCTAACTCCCC-3'
2	5'-CCCTTTAACCCC-3'	7	5'-TTTTTTTTTTTT-3'
3	5'-CCCTCTTAACCC-3'	8	5'-AAAAAAAAAAAA-3'
4	5'-CCCTTAATCCCC-3'	9	5'-GGGGGGGGGGGG-3'
5	5'-CCTCCTTCCTCC-3'		

Pour assurer la neutralité globale du système moléculaire, nous avons inclus des contre-ions Na^+. Les fichiers de coordonnées produits au format PDB ont ensuite été convertis dans le format XYZ de Tinker à l'aide de OpenBabel [WWW6].

6.5 Résultats et discussions

Afin de mimer les conditions expérimentales de formation des agrégats d'argent, une stratégie en plusieurs étapes a été élaborée : après une simulation de DM des polynucléotides seuls avec une solvatation implicite, trois ions Ag^+ ont été inclus, le complexe a été plongé dans une boîte d'eau, et la DM a été réactivée. Ensuite, la réduction des Ag^+ en Ag(0) a été simulée par

un changement du type d'atome des Ag^+, résultant en une modification de la charge et des paramètres d'interaction de vdW (*cf.* Point 6.3.2.2). Enfin, la DM a été poursuivie avec les Ag(0).

6.5.1 Dynamiques moléculaires des polynucléotides seuls

Dans une première étape, nous avons obtenu des conformations d'équilibre des polynucléotides seuls par des simulations de DM, avant donc l'inclusion de l'argent. Dans l'optique de faciliter les mouvements des chaînes et leurs variations conformationelles, l'environnement aqueux n'a pas été représenté par des molécules explicites, mais plutôt par une solvatation implicite (*cf.* Point 2.1.4.2), avec le modèle GB/SASA de Still *et coll.* [Qiu97].
Nous avons entrepris une simulation de DM *via* Tinker : d'abord avec 200 ps d'équilibrage, puis 1 ns de production, en enregistrant les coordonnées atomiques toutes les 0,1 ps. La température a été fixée à 293,15 K, avec le thermostat de Berendsen (NVT).

6.5.2 Dynamiques moléculaires avec l'Ag^+/Ag(0)

Plusieurs fichiers de coordonnées atomiques ont été extraits aléatoirement des trajectoires atomiques des DMs des polynucléotides seuls. Ceux-ci ont été utilisés pour y inclure trois ions Ag^+, les agrégats annoncés dans [Vos07] étant des dimères et trimères d'Ag(0).
Pour déterminer les positions les plus stabilisantes pour les ions Ag^+, les cations Na^+ ont tout d'abord été temporairement retirés. Ensuite, une grille 3D a été créée pour englober tout le système moléculaire, avec une distance de 0,25 Å entre deux points de grille adjacents. Nous avons calculé l'énergie d'interaction entre le polynucléotide et un ion Ag^+ positionné en chaque point de cette

grille ; la position de l'Ag^+ a été fixée à l'endroit le plus stabilisant. La procédure a été répétée pour les deux autres Ag^+. Un détail important est que, lors de l'insertion du deuxième/troisième Ag^+, il y avait déjà un/deux Ag^+ dans la structure moléculaire. Autrement dit, les Ag^+ successifs n'ont pas été positionnés indépendamment les uns des autres. Parmi les complexes produits par cette méthode, seuls les cas où les trois Ag^+ se retrouvaient à moins de 5 Å les uns des autres ont été conservés, sachant que l'objectif était de simuler la formation d'agrégats. Pour chaque polynucléotide, si les Ag^+ se retrouvaient à plus de 5 Å les uns des autres, le processus d'inclusion des Ag^+ a été recommencé au départ d'un autre fichier de coordonnées atomiques issus de la DM du polynucléotide correspondant seul (*cf.* Point 6.5.1).

Notons que malgré de multiples tentatives sur différentes conformations extraites des DMs des polynucléotides seuls, il a été impossible d'obtenir un triplet d'ions Ag^+ proches les uns des autres dans les brins 7 à 9. Outre qu'il s'agisse des seuls brins qui n'aient pas été considérés expérimentalement [Vos07, Ric08], la guanine, spécifique au brin 9, est réputée pour sa propension à s'auto-associer [Zho07]. Lors de la DM du brin 9 seul, nous avons en effet constaté un reploiement conséquent provoqué par un empilement parallèle des unités guanine, laissant bien moins d'espace au sein du brin pour complexer des cations proches les uns des autres (Figure 6-6d). Un effet similaire a été observé pour les brins 7 et 8 (Figure 6-6b et c), ne contenant respectivement que de la thymine et de l'adénine, mais pas pour le brin 1 (Figure 6-6a), qui ne contient que de la cytosine.

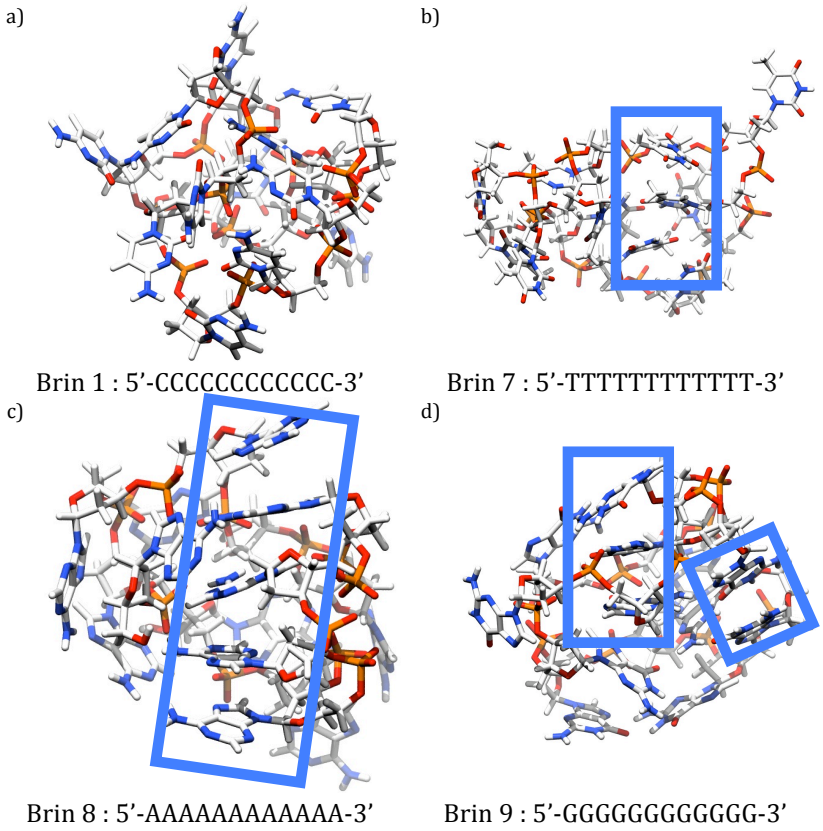


Figure 6-6 : *Snapshots* à t = 1 ns extraits des DMs des brins n°1 5'-CCCCCCCCCCCC-3', n°7 5'-TTTTTTTTTTTT-3', n°8 5'-AAAAAAAAAAAA-3' et n°9 5'-GGGGGGGGGGGG-3', sans argent (Tinker, Dynamic, Amber). Les phosphores sont représentés en orange et les oxygènes en rouge. Les cadres bleus indiquent les empilements parallèles des bases.

Une fois les Ag^+ inclus, les Na^+ ont été ré-introduits, en prenant soin d'en supprimer trois, afin de conserver la neutralité globale du système moléculaire. À cet effet, les cations Na^+ les plus proches des Ag^+ nouvellement insérés ont été sélectionnés. L'ensemble du système moléculaire a ensuite été plongé dans une boîte d'eau de 40 × 40 × 30 Å, d'une densité de 1 $g.cm^{-3}$, adaptée du fichier de coordonnées atomiques "waterhuge.xyz" – 4000

molécules d'eau, boîte cubique de 49,323 Å de côté – de la librairie de structures moléculaires incluse dans le *package* Tinker. Les molécules d'eau dont l'un des atomes se trouvait à moins de 1,5 Å de l'un des atomes du soluté ont été supprimées pour éviter les recouvrements moléculaires.

Pour chaque polynucléotide, une simulation en DM de 10 ns a été effectuée, précédée de 200 ps d'équilibrage. À nouveau, le pas d'intégration était de 1 fs, avec une sauvegarde des coordonnées atomiques toutes les 0,1 ps. La température a été fixée à 293,15 K avec le thermostat de Berendsen (NVT).
Seuls les assemblages des brins de polynucléotide et Ag^+ où ces derniers demeuraient proches les uns des autres tout au long de la DM ont été conservés. En cas de séparation des Ag^+ avant la fin de la DM, un autre fichier de coordonnées atomiques issus de la DM du polynucléotide seul correspondant a été sélectionné pour recommencer la procédure d'insertion des Ag^+, l'ajout d'eau et enfin la simulation de DM. Dans la pratique, plusieurs simulations de DM ont été amorcées en parallèle avec des coordonnées de départ sélectionnées dans la DM des polynucléotides seuls. Nous n'avons conservé que les résultats où les Ag^+ restaient proches les uns des autres. Nous présenterons donc ici des résultats de plusieurs simulations en DM pour certains brins de polynucléotide, selon le nombre de simulations en DM ayant permis l'agrégation des ions Ag^+.

La proximité des cations Ag^+ au sein des polynucléotides peut surprendre. En effet, les interactions coulombiennes tendent à séparer les Ag^+. Toutefois, en inspectant les assemblages qui conservent la proximité des Ag^+, tel le brin de type 1 présenté à la Figure 6-7, on s'aperçoit que les cations Ag^+ sont piégés dans une poche formée par les phosphates. La présence de cette poche

chargée négativement explique la proximité des Ag^+ lors de leur inclusion, mais aussi la perpétuation de cet arrangement. Attirés par les Ag^+, les phosphates restent proches des Ag^+, et par ce fait même, conservent la forme de la poche les retenant.

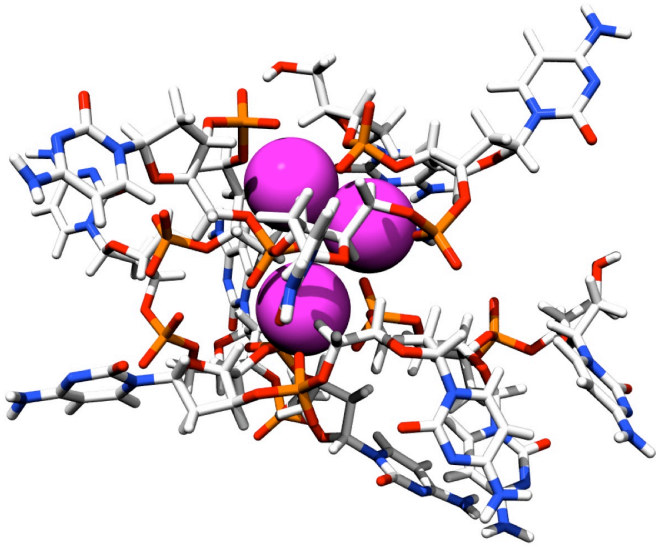


Figure 6-7 : *Snapshot* à *t* = 8 ns extrait d'une DM du brin n°1 5'-CCCCCCCCCCCC-3', avec trois ions Ag^+ (Tinker, Dynamic, Amber). Les ions Ag^+ sont représentés en rose avec un rayon exagéré, les phosphores sont en orange et les oxygènes en rouge.

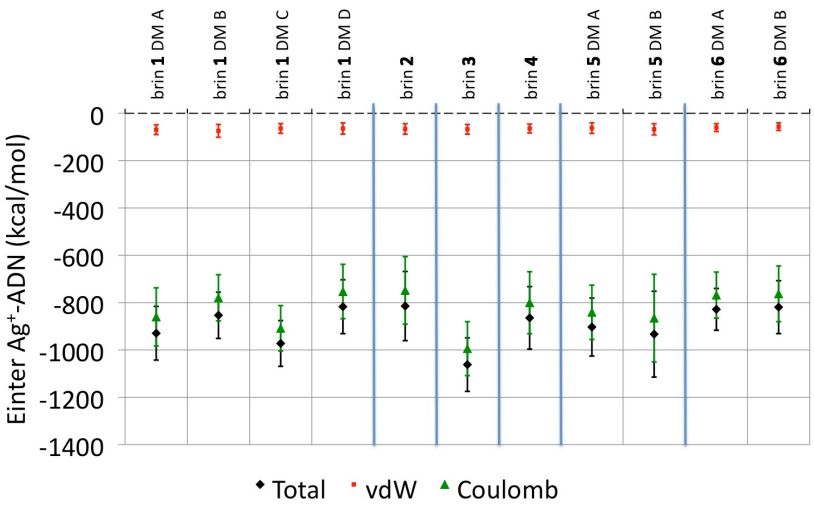
En guise de processus de réduction des cations Ag^+ en Ag(0), les types d'atomes ont été modifiés dans les fichiers de coordonnées cartésiennes finaux des simulations en DM avec Ag^+. La conservation de la neutralité des charges a été garantie par l'ajout de trois ions Na^+, positionnés aux endroits les plus stabilisants par la méthode de la grille 3D présentée plus haut. Les agrégats de trois Ag(0) neutres ont alors été optimisés indépendamment de leur environnement avec un degré de convergence de 0,1 $kcal.mol^{-1}$, avant de redémarrer les simulations de DM pour 10 ns. Tout comme pour les simulations en DMs avec Ag^+, seuls les

systèmes où les Ag(0) restent proches pendant toute la durée de la DM ont été considérés pour les analyses.

Les analyses ne portant que sur les assemblages où les ions/atomes d'Ag^+/Ag(0) restent proches les uns des autres, les brins 7 à 9 ne seront pas considérés pour la suite de notre discussion.

6.5.2.1 Analyses énergétiques

Des énergies d'interaction moyennes entre les Ag^+ et les brins ont été calculées pour les DMs de production de 10 ns des différents complexes (Graphe 6-11).



Graphe 6-11 : Énergies d'interaction moyennes totale, de vdW et de Coulomb entre le triplet d'ions Ag^+ et les brins de polynucléotide sur les DMs de 10 ns, avec leur amplitude de variation (Tinker, Dynamic, Amber).

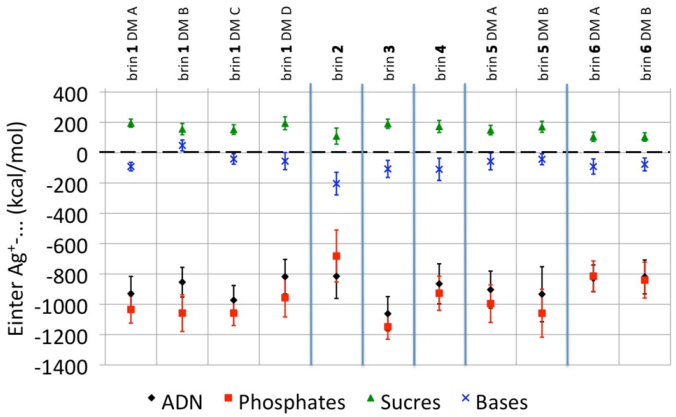
Comme dans la plupart des FFs, le FF Amber traite les interactions non liantes par deux termes énergétiques : une fonction de vdW et

une de Coulomb (*cf.* Point 2.1.2). Les énergies d'interaction présentées au Graphe 6-11 ont été décomposées selon ces deux termes afin de pouvoir percevoir leurs poids respectifs. L'attraction des ions Ag^+ avec les différents brins est quasiment exclusivement due à l'interaction coulombienne, le poids du terme attractif de vdW étant peu significatif. Les variations d'énergies d'interaction moyennes d'un brin à l'autre restent faibles, avec une différence relative maximale de 23,3 % entre les énergies d'interaction totales des brins 2 et 3 avec les Ag^+.

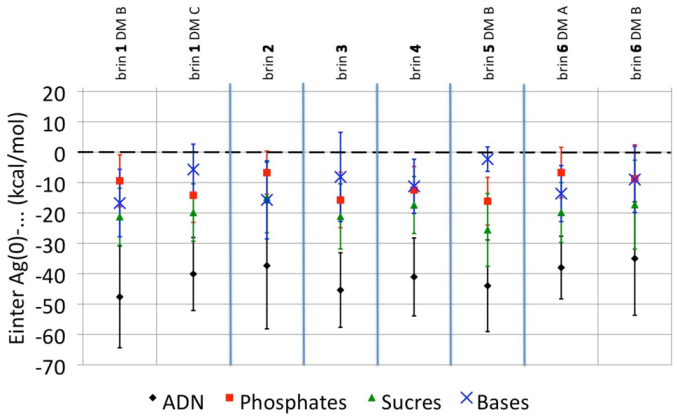
Les variations d'énergies d'interaction d'une DM à l'autre ne dépendent pas exclusivement de la nature du brin, mais aussi des conformations de départ de ces brins, comme on peut les voir pour les DMs A à D du brin 1 et les DMs A et B des brins 5 et 6.

Outre les interactions des ions Ag^+ avec les brins entiers, les énergies d'interaction moyennes ont également été calculées avec les différentes sous-parties des brins, à savoir les groupements phosphates, les sucres désoxyribose et les bases nucléiques (Graphe 6-12). Ces mêmes analyses ont été effectuées pour les DMs des complexes avec l'argent neutre Ag(0) (Graphe 6-13). Dans ce dernier cas, les interactions coulombiennes sont nulles. Les énergies d'interaction avec Ag(0) y sont attribuables exclusivement au terme de vdW.

L'énergie d'interaction moyenne des ions Ag^+ avec les brins entiers est dominée par leur attraction avec les groupements phosphates (Graphe 6-12). L'énergie d'interaction des ions Ag^+ est positive avec les sucres, et légèrement négative avec les bases nucléiques, à l'exception de la DM B du brin 1. Une analyse approfondie a permis d'élucider cette anomalie : la valeur positive de cette énergie d'interaction provient d'un blocage conformationnel généré par le reploiement de la chaîne nucléique, résultant en une forte répulsion des ions Ag^+ avec seulement trois des douze bases (Annexe 6).



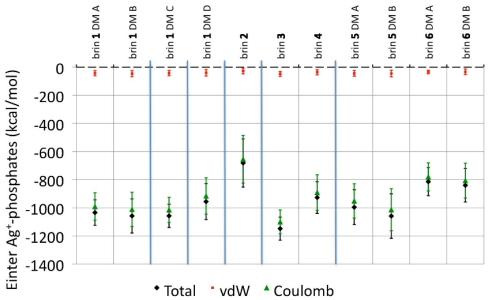
Graphe 6-12 : Énergies d'interaction moyennes entre le triplet d'ions Ag^+ et les brins de polynucléotide entiers et leurs différentes sous-parties sur les DMs de 10 ns, avec leur amplitude de variation (Tinker, Dynamic, Amber).



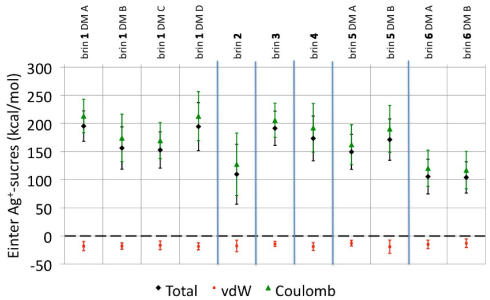
Graphe 6-13 : Énergies d'interaction moyenne entre le triplet d'atomes Ag(0) et les brins de polynucléotide entiers et leurs différentes sous-parties sur des DMs de 10 ns, avec leur amplitude de variation (Tinker, Dynamic, Amber).

Après réduction des ions Ag^+ en Ag(0), l'attraction des Ag(0) pour les différents brins devient beaucoup plus faible, et les énergies d'interaction du triplet d'atomes Ag(0) avec les différentes sous-parties des brins ont un poids comparable entre elles (Graphe 6-13). En contraste avec la répulsion des ions Ag^+ pour les sucres, toutes les sous-parties des différents brins ont des énergies d'interaction moyennes faiblement négatives avec les Ag(0). À nouveau, les énergies d'interaction moyennes avec Ag(0) restent comparables pour tous les brins entiers, avec un écart maximal de 26,5 % entre la DM B du brin 1, et la DM B du brin 6. Les résultats des DMs A et C du brin 1 et la DM A du brin 5 avec Ag(0) ne sont pas mentionnés au Graphe 6-13, car les atomes d'Ag(0) se sont séparés au cours de ces DMs.

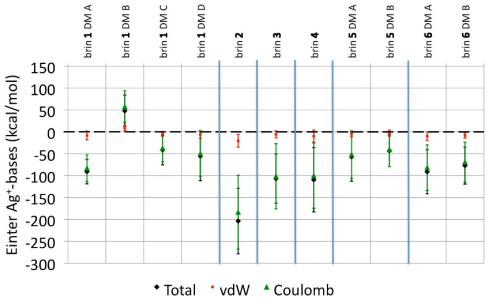
La distinction entre les termes de vdW et de Coulomb a également été faite pour les interactions du triplet d'ions Ag^+ avec les différentes sous-parties des brins, ainsi que pour les interactions entre les ions Ag^+ eux-mêmes (Graphes 6-14 à 6-17). Le terme coulombien domine systématiquement toutes les interactions, répulsives comme attractives, similairement à ce qui avait été observé pour les brins entiers au Graphe 6-11. Le terme de vdW, d'un poids minime, est quasiment toujours attractif. C'est à nouveau l'interaction moyenne des Ag^+ avec les bases dans la DM B du brin 1 qui fait exception (Graphe 6-16), pour les mêmes raisons que mentionné précédemment. L'énergie d'interaction entre les Ag^+ est bien entendu positive, en raison de la répulsion des charges de même signe. Cette répulsion est cependant plus que largement compensée par l'attraction avec les phosphates (Graphe 6-14), permettant ainsi de conserver la proximité des ions Ag^+ entre eux.



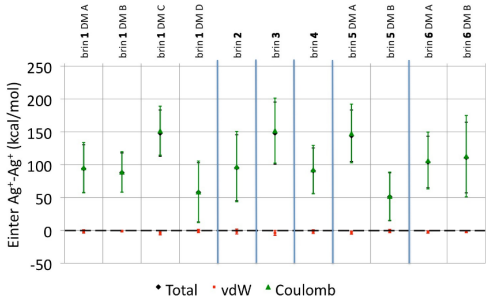
6-14



6-15

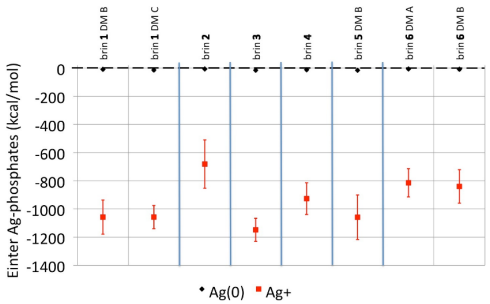


6-16

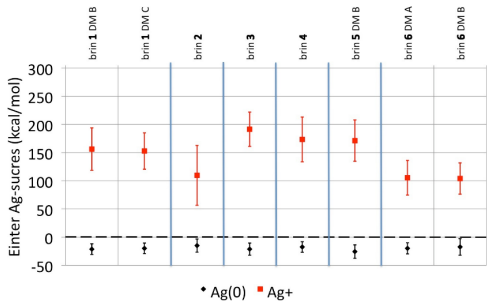


6-17

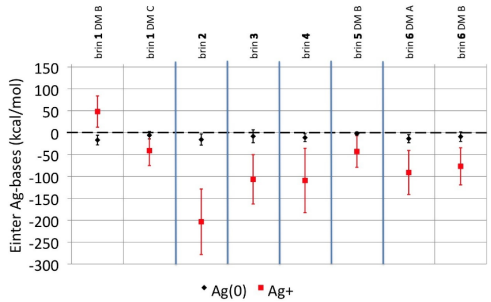
Graphes 6-14 à 6-17 : Énergies d'interaction moyenne totale, de vdW et de Coulomb entre le triplet d'ions Ag^+ et les différentes sous-parties des brins de polynucléotide, ainsi qu'entre les trois Ag^+, sur des DMs de 10 ns, avec leur amplitude de variation (Tinker, Dynamic, Amber).



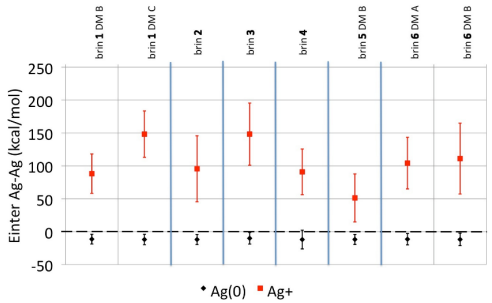
6-18



6-19



6-20



6-21

Graphes 6-18 à 6-21 : Énergies d'interaction moyenne de vdW du triplet d'ions Ag^+ entre le triplet d'atomes Ag(0) et les différentes sous-parties des brins de polynucléotide, ainsi qu'entre les trois Ag^+/Ag(0), sur des DMs de 10 ns, avec leur amplitude de variation (Tinker, Dynamic, Amber).

Dans les Graphes 6-18 à 6-21, nous comparons les énergies d'interaction moyennes des triplets Ag^+ et Ag(0) avec les sous-parties des différents brins, et les interactions entre les ions/atomes d'Ag entre eux. D'une manière générale, les interactions moyennes, qu'elles soient répulsives ou attractives, sont toujours plus fortes, et ont toujours une amplitude de variation plus large avec Ag^+ qu'avec Ag(0). Ces différences proviennent du terme coulombien, inexistant avec Ag(0). Ceci est mis en évidence par l'apparente similitude des Graphes 6-14 à 6-17 avec les Graphes 6-18 à 6-21. La partie de vdW des énergies d'interaction avec Ag^+ aux Graphes 6-14 à 6-17 est semblable aux énergies d'interaction avec Ag(0) – elles aussi de type vdW – aux Graphes 6-18 à 6-21, en ceci qu'elles sont toujours légèrement attractives et présentent des variations de faible amplitude. L'essentiel de la différence entre les énergies d'interaction des ions Ag^+ par rapport aux atomes d'Ag(0) provient donc du terme coulombien.

6.5.2.2 Analyses structurales et dynamiques

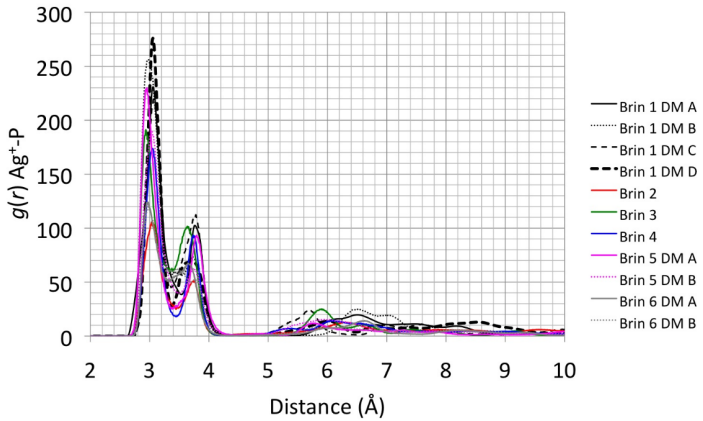
6.5.2.2.1 *Fonctions de distributions radiales g(r)*

Des fonctions $g(r)$ entre les différentes sous-parties des complexes avec Ag^+ et Ag(0) ont été calculées afin d'explorer la structuration des polynucléotides autour des ions/atomes Ag^+/Ag(0) et apporter un complément d'information aux observations énergétiques du Point 6.5.2.1. Les $g(r)$ ont été calculées à partir des centres de masse (COM) du triplet d'ions Ag^+, des sucres et des bases, ainsi que du P des groupements phosphates (Graphes 6-22 à 6-31). Les distances pour la première valeur non-nulle (le début) de la $g(r)$, le maximum du premier pic, la largeur du premier massif et le nombre d'occurrences reflété

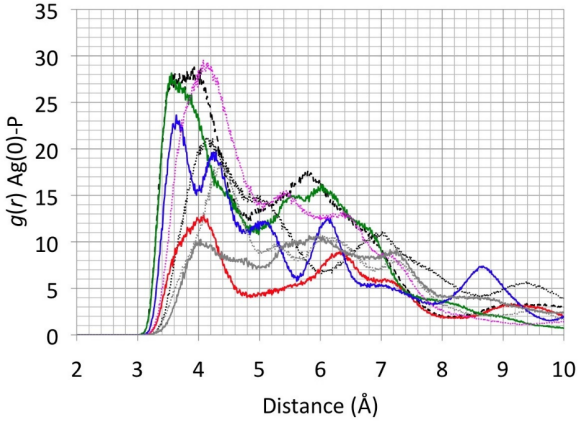
par la surface sous ce premier massif sont renseignées dans les Tables 6-3 à 6-12. Le premier massif des $g(r)$ n'étant pas toujours nettement tranché du reste du graphe, la largeur et la surface de ce dernier ont parfois été difficiles à définir (Graphes 6-23, 6-26, 6-29, 6-30 et 6-31).

Comme mentionné au Point 6.5.2, seuls les systèmes où les Ag^+/Ag(0) restent mutuellement proches pendant toute la durée de la DM ont été considérés pour les analyses. Pour certains polynucléotides, bien que les ions Ag^+ soient demeurés en triplet stable durant les 10 ns, il est apparu que les Ag(0) se sont séparés au cours de la DM qui a suivi le processus de réduction. Les cas concernés sont les DMs A et D avec le brin 1, et la DM A avec le brin 5. Pour les DMs avec Ag^+ qui précèdent la séparation des Ag(0), les résultats de distance et nombre de proches voisins sont présentés à titre d'information uniquement pour les *g(r)* Ag^+···P et Ag^+···Ag^+. Les résultats ne sont pas exposés pour les autres *g(r)*, à savoir Ag^+···sucre, Ag^+···base et P···P, puisqu'aucune comparaison n'est possible sur leurs correspondants avec Ag(0).

Les $g(r)$ des Ag^+ par rapport au P des phosphates (Graphe 6-22) sont très similaires entre elles avec, à courte distance, un premier pic étroit débutant entre 2,6 et 2,8 Å et un maximum entre 2,9 et 3,1 Å (Table 6-3), accompagné d'un épaulement, suivi d'une zone où la $g(r)$ est quasiment nulle, entre 4,3 et 5,0 Å. Ceci reflète la poche négative formée par les phosphates autour du triplet d'ions Ag^+ (Figure 6-7). La largeur du premier massif reste également semblable, entre 1,4 et 1,6 Å, de même que le nombre de P compris dans cette distance par rapport aux Ag^+, entre 3,1 et 4,0. Le brin 2 fait figure d'exception avec seulement 2,2 atomes de P.



Graphe 6-22 : *g(r)* en fonction de la distance $Ag^{+}\cdots P$ pour les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber).



Graphe 6-23 : *g(r)* en fonction de la distance $Ag(0)\cdots P$ pour les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber).

Ag^+	Brin **1** DM A	Brin **1** DM B	Brin **1** DM C	Brin **1** DM D	Brin **2**	Brin **3**	Brin **4**	Brin **5** DM A	Brin **5** DM B	Brin **6** DM A	Brin **6** DM B
Début	2,7	2,7	2,8	2,8	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Maximum	3,1	3,0	3,1	3,1	3,0	2,9	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Largeur	1,6	1,4	1,5	1,5	1,5	1,4	1,4	1,6	1,5	1,5	1,6
Nombre	3,7	3,7	3,7	3,4	2,2	4,0	3,1	3,5	3,6	2,9	3,0

Table 6-3 : Début de la *g(r)*, maximum du premier pic, largeur du premier massif et nombre de P dans l'intervalle, en fonction de la distance Ag^+···P dans les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber). Les codes-couleur appliqués sont les mêmes que dans les graphes de *g(r)*, afin de faciliter le lien visuel entre les valeurs et les *g(r)* concernées.

Ag(0)	Brin **1** DM B	Brin **1** DM C	Brin **2**	Brin **3**	Brin **4**	Brin **5** DM B	Brin **6** DM A	Brin **6** DM B
Début	3,2	3,1	3,2	3,1	3,1	3,1	3,3	3,2
Maximum	4,2	3,9	4,0	3,6	3,6	4,1	4,0	4,3
Largeur	2,8	1,7	1,6	1,8	2,5	1,9	1,7	1,8
Nombre	2,2	1,5	0,7	1,8	2,2	2,2	0,8	1,2

Table 6-4 : Début de la *g(r)*, maximum du premier pic, largeur du premier massif et nombre de P dans l'intervalle, en fonction de la distance Ag(0)···P dans les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber). Les codes-couleur appliqués sont les mêmes que dans les graphes de *g(r)*, afin de faciliter le lien visuel entre les valeurs et les *g(r)* concernées.

Après réduction des Ag^+ en Ag(0), l'attraction coulombienne des groupements phosphates pour l'Ag disparaît. Avec Ag(0), les phosphates s'écartent, ce qui provoque un élargissement de la poche décrite au Point 6.5.2. Cet écartement entre les phosphates est reflété par des élargissements de massifs, tel qu'illustré pour la DM B du brin 1, de 1,6 à 2,8 Å, et celle du brin 4, de 1,4 à 2,5 Å (Graphe 6-23 et Table 6-4). En outre, la zone, de 4,3 à 5,0 Å, où la $g(r)$ approchait de zéro avec Ag^+ (Graphe 6-22) disparaît pour toutes les DMs et tous les brins avec Ag(0). De même, l'élargissement de la poche de phosphates provoque un éloignement des atomes de P par rapport à Ag(0), menant à de plus grandes distances pour la première valeur non-nulle de la *g(r)*, entre 3,1 et 3,3 Å, et surtout le maximum du premier pic, entre 3,6 et 4,3 Å (Table 6-4). Enfin, le nombre d'atomes de P voisins des Ag(0) dans cet intervalle diminue dans tous les cas, entre 0,7 et 2,2, en accord avec l'éloignement des atomes de P par rapport aux Ag(0).

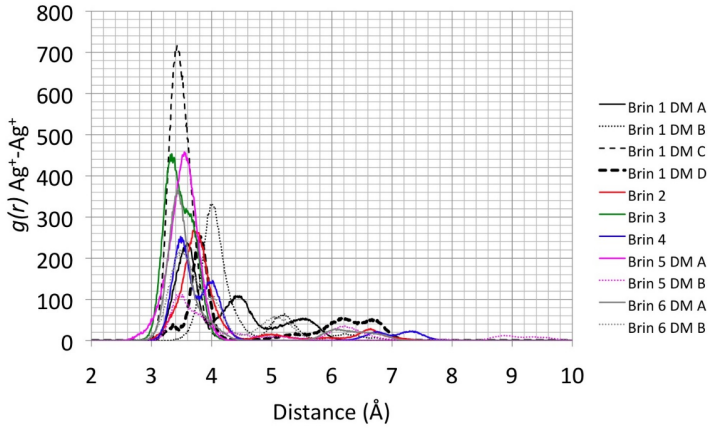
Les $g(r)$ concernant les Ag^+/Ag(0) entre eux (Graphes 6-24 et 6-25) présentent une forte différence visuelle : si avec Ag^+, de nettes variations apparaissent entre les DMs (Graphe 6-24), qu'elles soient ou non de brins différents, toutes les $g(r)$ entre Ag(0) se recouvrent presque parfaitement en un seul pic bien net (Graphe 6-25).

Concernant Ag^+, le début et le maximum du premier pic sont relativement constants, entre 2,5 et 3,4 Å et entre 3,3 et 4,0 Å, respectivement (Table 6-5). La largeur du premier massif et le nombre de voisins dans ce massif sont cependant nettement plus variables, à savoir entre 0,8 et 3,8 Å et entre 0,4 et 2,0 voisins, respectivement (Table 6-5), 2,0 voisins correspondant donc à la totalité des voisins. De telles différences surviennent entre DMs de brins différents, mais également entre DMs d'un même brin,

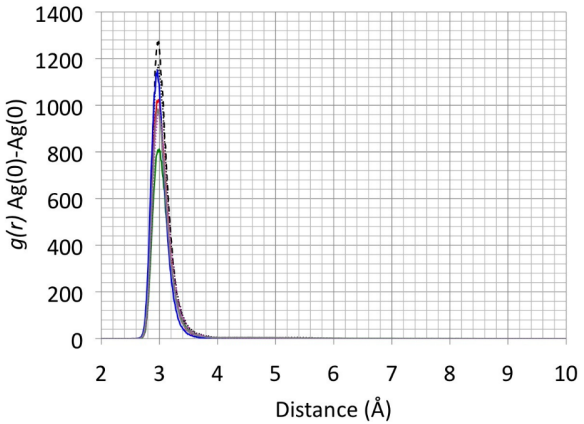
illustrant à nouveau l'importance de la conformation de départ des DMs.

Les $g(r)$ pour les distances Ag(0)···Ag(0) ne présentent qu'un seul pic (Graphe 6-25), qui englobe tous les voisins (Table 6-6). Le maximum, systématiquement à 3,0 Å, et dans une moindre mesure le début du premier pic, entre 2,6 et 2,7 Å, est toujours situé à plus courte distance avec Ag(0) qu'avec Ag^+ (Tables 6-5 et 6-6), indiquant un rapprochement des atomes d'Ag après réduction. Ce rapprochement est compréhensible, puisqu'il fait suite à la disparition de la répulsion coulombienne entre les Ag(0). En outre, la forme du triplet d'Ag(0) est toujours la même, comme l'indique la régularité des $g(r)$ (Graphe 6-25), ce qui s'explique par la forte diminution de l'attraction des Ag(0) par rapport aux phosphates (Graphe 6-18), au contraire des Ag^+, dont l'attraction aux phosphates (Graphe 6-14) rend la forme de l'agrégat dépendante de la distribution de ces derniers. La largeur du premier massif est toujours comprise entre 1,3 et 1,4 Å (Table 6-6), une distribution très régulière, en accord avec la perte de dépendance à la distribution des phosphates, mais elle est aussi plus courte que pour les DMs avec Ag^+, correspondant à un agrégat ramassé, et confirmant le rapprochement des Ag(0) entre eux.

On note également que la proximité des ions Ag^+ entre eux ne garantit pas la formation d'un agrégat d'Ag(0) stable. À ce titre, les DMs B des brins 5 et 6 n'ont respectivement que 0,7 et 0,4 Ag^+ sous le premier pic de la *g(r)* Ag^+···Ag^+, et pourtant amènent à des DMs avec des triplets Ag(0) stables, alors que les DMs A des brins 1 et 5 ont tous les Ag^+ voisins sous ce premier pic, sans pour autant être suivies de DMs avec des agrégats stables d'Ag(0).



Graphe 6-24 : *g(r)* en fonction de la distance $Ag^{+}\cdots Ag^{+}$ pour les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber).



Graphe 6-25 : *g(r)* en fonction de la distance $Ag(0)\cdots Ag(0)$ pour les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber).

Ag^+	Brin **1** DM A	Brin **1** DM B	Brin **1** DM C	Brin **1** DM D	Brin **2**	Brin **3**	Brin **4**	Brin **5** DM A	Brin **5** DM B	Brin **6** DM A	Brin **6** DM B
Début	2,9	3,2	2,9	2,9	2,8	2,8	2,9	2,5	3,0	2,8	3,4
Maximum	3,6	4,0	3,4	3,8	3,7	3,3	3,5	3,5	3,5	3,4	3,6
Largeur	3,5	3,8	2,1	1,6	1,7	1,6	1,9	2,0	2,6	1,9	0,8
Nombre	2,0	2,0	2,0	0,7	1,3	2,0	1,3	2,0	0,7	1,3	0,4

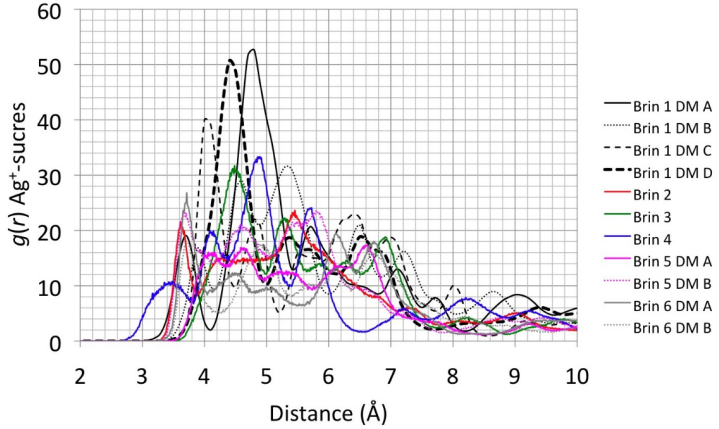
Table 6-5 : Début de la *g(r)*, maximum du premier pic, largeur du premier massif et nombre d'Ag^+ dans l'intervalle, en fonction de la distance $Ag^+ \cdots Ag^+$ dans les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber). Les codes-couleur appliqués sont les mêmes que dans les graphes de *g(r)*, afin de faciliter le lien visuel entre les valeurs et les *g(r)* concernées.

Ag(0)	Brin **1** DM B	Brin **1** DM C	Brin **2**	Brin **3**	Brin **4**	Brin **5** DM B	Brin **6** DM A	Brin **6** DM B
Début	2,7	2,6	2,7	2,7	2,6	2,6	2,7	2,6
Maximum	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Largeur	1,3	1,4	1,3	1,3	1,4	1,4	1,3	1,4
Nombre	1,9	2,0	2,0	1,7	2,0	2,0	1,9	2,0

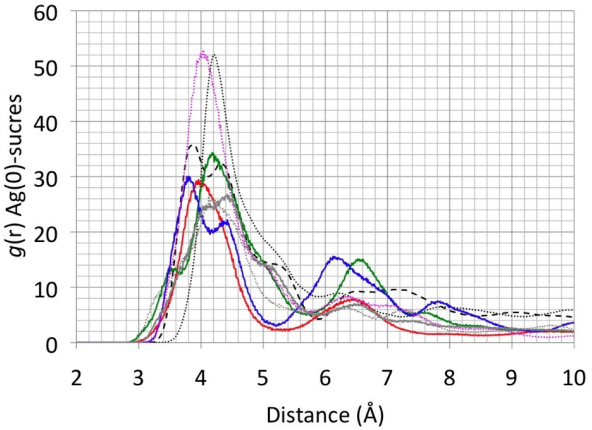
Table 6-6 : Début de la *g(r)*, maximum du premier pic, largeur du premier massif et nombre d'Ag(0) dans l'intervalle, en fonction de la distance Ag(0)···Ag(0) dans les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber). Les codes-couleur appliqués sont les mêmes que dans les graphes de *g(r)*, afin de faciliter le lien visuel entre les valeurs et les *g(r)* concernées.

Les $g(r)$ des DMs des Ag^+ par rapport aux sucres sont fort différentes les unes des autres (Graphe 6-26). Des différences de près d'1 Å, de 2,7 à 3,6 Å, peuvent être remarquées entre les distances pour le début des $g(r)$, ainsi que pour les maxima du premier pic, de 3,4 à 4,4 Å. La largeur du premier massif varie encore plus, avec une différence allant jusqu'à 3,7 Å, de 1,1 à 4,8 Å, entre des DMs différentes, et le nombre de sucres voisins dont le COM se trouve dans ces largeurs varie entre 0,5 et 7,1 (Table 6-7). Cette situation contraste fortement avec la $g(r)$ pour les distances $Ag^+\cdots P$ (Graphe 6-22), et peut être comprise par la grande dissimilitude d'affinité des Ag^+ pour les phosphates et les sucres, tel qu'observé au Graphe 6-12. L'amplitude des énergies d'interaction entre les Ag^+ et les sucres étant bien plus faible que celle avec les phosphates, il est compréhensible que la structuration de ces derniers autour des Ag^+ soit mieux définie (Graphes 6-22 et 6-26), d'autant que les énergies d'interaction des Ag^+ sont négatives avec les phosphates et positives avec les sucres (Graphes 6-14 et 6-15).

En comparaison, les $g(r)$ avec Ag(0) semblent plus similaires pour les différentes DMs (Graphe 6-27). L'écart maximal entre les débuts des $g(r)$, ainsi qu'entre les maxima pour le premier pic, est amoindri à 0,6 Å, de 2,9 et 3,5 Å et de 3,8 à 4,2 Å. Il n'y a pas plus de 0,9 Å entre les largeurs du premier massif, de 2,0 à 2,9 Å, et le nombre de voisins calculé dans cette largeur n'oscille plus qu'entre 1,9 et 3,9. Cette apparente structuration peut être mise en parallèle avec le passage de répulsif à attractif dans les énergies d'interaction avec l'Ag faisant suite à sa réduction (Graphe 6-19). Il n'est toutefois pas possible de distinguer clairement un rapprochement des sucres vers les Ag(0) en comparant les Tables 6-7 et 6-8. Cela se comprend en considérant que les sucres sont liés aux phosphates qui, au contraire, s'éloignent des atomes d'Ag suite à la réduction (Graphes 6-22 et 6-23, Tables 6-3 et 6-4). Un déplacement des $g(r)$ vers les plus courtes distances est toutefois noté au Graphe 6-27, confirmant donc de l'attraction des sucres pour le triplet d'Ag(0).



Graphe 6-26 : *g(r)* en fonction de la distance Ag^+···sucres pour les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber).



Graphe 6-27 : *g(r)* en fonction de la distance Ag(0)···sucres pour les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber).

Ag^+	Brin **1** DM B	Brin **1** DM C	Brin **2**	Brin **3**	Brin **4**	Brin **5** DM B	Brin **6** DM A	Brin **6** DM B
Début	3,4	3,6	3,3	3,6	2,7	3,3	3,3	3,4
Maximum	3,9	4,0	3,6	4,4	3,4	3,7	3,7	3,8
Largeur	2,5	1,6	4,5	4,3	3,8	4,6	4,8	1,1
Nombre	3,6	1,7	6,1	7,1	4,5	6,4	5,9	0,5

Table 6-7 : Début de la *g(r)*, maximum du premier pic, largeur du premier massif et nombre de sucres dans l'intervalle, en fonction de la distance Ag^+···sucres dans les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber). Les codes-couleur appliqués sont les mêmes que dans les graphes de *g(r)*, afin de faciliter le lien visuel entre les valeurs et les *g(r)* concernées.

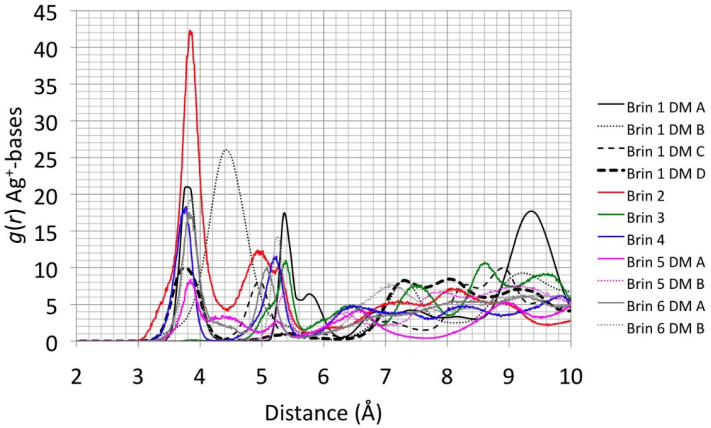
Ag(0)	Brin **1** DM B	Brin **1** DM C	Brin **2**	Brin **3**	Brin **4**	Brin **5** DM B	Brin **6** DM A	Brin **6** DM B
Début	3,5	3,3	3,0	2,9	3,1	3,2	3,0	2,9
Maximum	4,2	3,9	4,0	4,1	3,8	4,0	4,4	4,1
Largeur	2,4	2,6	2,4	2,8	2,0	2,6	2,8	2,9
Nombre	3,2	2,9	1,9	3,2	2,0	3,9	3,0	2,7

Table 6-8 : Début de la *g(r)*, maximum du premier pic, largeur du premier massif et nombre de sucres dans l'intervalle, en fonction de la distance Ag(0)···sucres dans les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber). Les codes-couleur appliqués sont les mêmes que dans les graphes de *g(r)*, afin de faciliter le lien visuel entre les valeurs et les *g(r)* concernées.

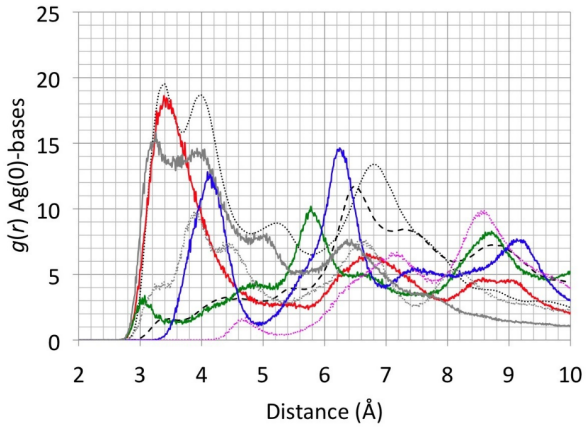
Les bases nucléiques sont les sous-structures les plus mobiles des chaînes d'ADN, sachant qu'elles ne sont retenues que par une seule liaison covalente à chaque sucre. Au contraire, les sucres et les phosphates partagent deux liaisons dans la chaîne. Comme mis en évidence aux Graphes 6-28 et 6-29, il en résulte des structurations moins reproductibles d'une DM à l'autre, qu'il s'agisse ou non du même brin. En outre, il importe de rester circonspect par rapport à ces données, sachant que la position des COM est différente pour chacune des quatre bases nucléiques, en particulier entre purines et pyrimidines (*cf.* Point 6.2.1).

Au vu des analyses exposées au Point 6.5.2.1, l'on s'attendrait à ce que la $g(r)$ d'Ag^+ avec les bases pour la DM B du brin 1 fasse figure d'exception, sachant que l'énergie d'interaction moyenne entre Ag^+ et les bases n'est positive que dans ce cas particulier (Graphe 6-16). Cependant, cette valeur reste faible et, comme indiqué au Point 6.5.2.1, elle n'est due qu'à l'interaction particulière des Ag^+ avec trois des douze bases. En conséquence, cette valeur d'énergie d'interaction positive ne semble pas impliquer une nette distinction dans la $g(r)$ par rapport à celle des autres DMs, ainsi qu'on peut s'en rendre compte au Graphe 6-28 et à la Table 6-9.

D'une manière générale, les comparaisons entre les $g(r)$ avec Ag^+ et Ag(0) pour chaque DM résultent dans des variations différentes. À titre illustratif, le maximum du premier pic augmente de 5,0 à 6,5 Å pour la DM C du brin 1, alors qu'il diminue de 5,4 à 3,1 Å pour le brin 3. La largeur du premier massif diminue de 2,4 à 1,6 Å pour le brin 4, mais elle augmente de 1,1 à 2,6 Å pour la DM B du brin 6. Le nombre de bases voisines dont le COM se trouve dans la distance sous le premier massif diminue de 0,5 à 0,1 pour le brin 3, et il augmente de 0,3 à 3,4 pour la DM C du brin 1. Seul le début de la $g(r)$ semble suivre une tendance approximative à la diminution (Tables 6-9 et 6-10).



Graphe 6-28 : *g(r)* en fonction de la distance Ag^{+}···bases pour les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber).



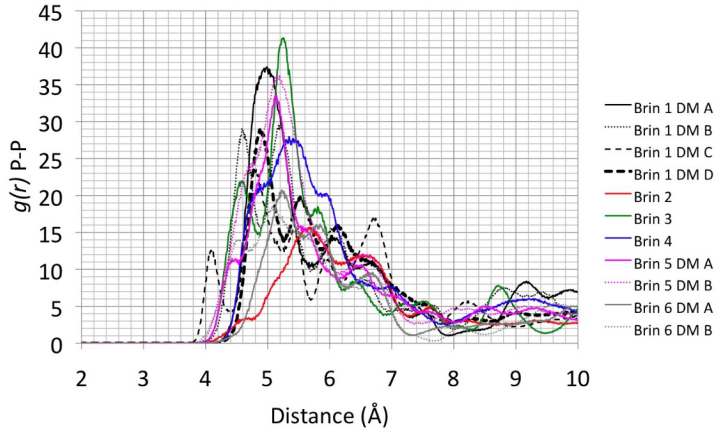
Graphe 6-29 : *g(r)* en fonction de la distance Ag(0)···bases pour les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber).

Ag^+	Brin **1** DM B	Brin **1** DM C	Brin **2**	Brin **3**	Brin **4**	Brin **5** DM B	Brin **6** DM A	Brin **6** DM B
Début	3,2	4,3	3,0	3,8	3,2	4,6	3,3	3,4
Maximum	4,4	5,0	3,8	5,4	3,8	5,3	3,8	3,8
Largeur	2,9	1,2	2,8	1,9	2,4	2,3	2,3	1,1
Nombre	0,3	0,3	0,3	0,5	0,8	0,6	0,8	0,3

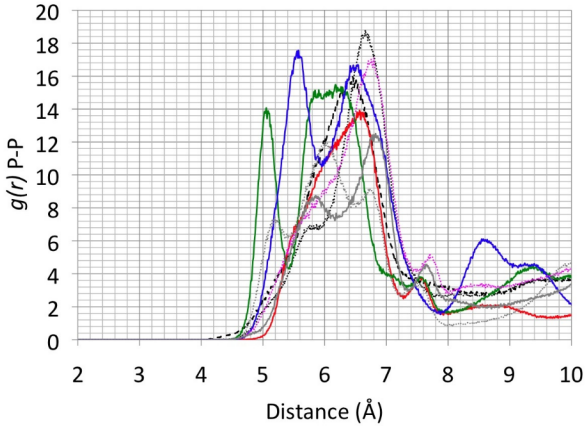
Table 6-9 : Début de la *g(r)*, maximum du premier pic, largeur du premier massif et nombre de bases dans l'intervalle, en fonction de la distance Ag^+···bases dans les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber). Les codes-couleur appliqués sont les mêmes que dans les graphes de *g(r)*, afin de faciliter le lien visuel entre les valeurs et les *g(r)* concernées.

Ag(0)	Brin **1** DM B	Brin **1** DM C	Brin **2**	Brin **3**	Brin **4**	Brin **5** DM B	Brin **6** DM A	Brin **6** DM B
Début	2,9	2,9	2,7	2,7	3,3	4,2	2,7	2,8
Maximum	3,4	6,5	3,4	3,1	4,1	4,7	3,3	3,9
Largeur	1,9	5,2	2,4	0,9	1,6	1,1	2,0	2,6
Nombre	1,8	3,4	1,1	0,1	0,6	0,1	1,2	0,9

Table 6-10 : Début de la *g(r)*, maximum du premier pic, largeur du premier massif et nombre de bases dans l'intervalle, en fonction de la distance Ag(0)···bases dans les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide (Tinker, Dynamic, Amber). Les codes-couleur appliqués sont les mêmes que dans les graphes de *g(r)*, afin de faciliter le lien visuel entre les valeurs et les *g(r)* concernées.



Graphe 6-30 : *g(r)* en fonction de la distance P···P pour les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide avec Ag^+ (Tinker, Dynamic, Amber).



Graphe 6-31 : *g(r)* en fonction de la distance P···P pour les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide avec Ag(0) (Tinker, Dynamic, Amber).

Ag^+	Brin **1** DM B	Brin **1** DM C	Brin **2**	Brin **3**	Brin **4**	Brin **5** DM B	Brin **6** DM A	Brin **6** DM B
Début	3,9	3,7	3,9	3,9	4,0	3,8	4,0	3,8
Maximum	4,6	4,1	5,7	4,5	5,3	5,2	5,2	4,5
Largeur	4,1	4,1	4,1	4,0	3,9	2,4	3,3	3,9
Nombre	3,8	3,5	2,9	4,1	4,1	3,0	2,5	2,7

Table 6-11 : Début de la *g(r)*, maximum du premier pic, largeur du premier massif et nombre de P dans l'intervalle, en fonction de la distance P···P dans les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide avec Ag^+ (Tinker, Dynamic, Amber). Les codes-couleur appliqués sont les mêmes que dans les graphes de *g(r)*, afin de faciliter le lien visuel entre les valeurs et les *g(r)* concernées.

Ag(0)	Brin **1** DM B	Brin **1** DM C	Brin **2**	Brin **3**	Brin **4**	Brin **5** DM B	Brin **6** DM A	Brin **6** DM B
Début	4,3	4,1	4,7	4,5	4,5	4,4	4,6	4,6
Maximum	6,7	6,4	6,6	5,1	5,6	6,8	5,8	5,1
Largeur	3,5	4,6	2,6	3,5	3,4	3,1	2,7	2,6
Nombre	2,6	2,9	1,9	2,6	3,0	2,5	1,8	1,8

Table 6-12 : Début de la *g(r)*, maximum du premier pic, largeur du premier massif et nombre de P dans l'intervalle, en fonction de la distance P···P dans les DMs de 10 ns des différents brins de polynucléotide avec Ag(0) (Tinker, Dynamic, Amber). Les codes-couleur appliqués sont les mêmes que dans les graphes de *g(r)*, afin de faciliter le lien visuel entre les valeurs et les *g(r)* concernées.

Les Graphes 6-30 et 6-31, ainsi que les Tables 6-11 et 6-12, concernant les $g(r)$ des distances P···P pour les DMs avec Ag^+ et Ag(0), confirment l'image évoquée plus tôt de la poche de phosphates qui s'élargit. Le début et le maximum du premier pic apparaissent systématiquement à de plus grandes distances pour les DMs avec Ag(0) qu'avec Ag^+, entre 3,7 et 4,0 Å et entre 4,1 et 5,7 Å pour Ag^+, puis entre 4,1 et 4,7 Å, et entre 5,1 et 6,8 Å pour Ag(0). La largeur du pic, très variable, n'apporte pas d'informations exploitables ici. En revanche, le nombre de proches voisins calculé dans ce pic est toujours plus faible, entre 1,9 et 3,0, avec Ag(0) qu'avec Ag^+, entre 2,5 et 4,1, à nouveau en conformité avec la séparation mutuelle des phosphates.

6.5.2.2.2 Cartes de Ramachandran

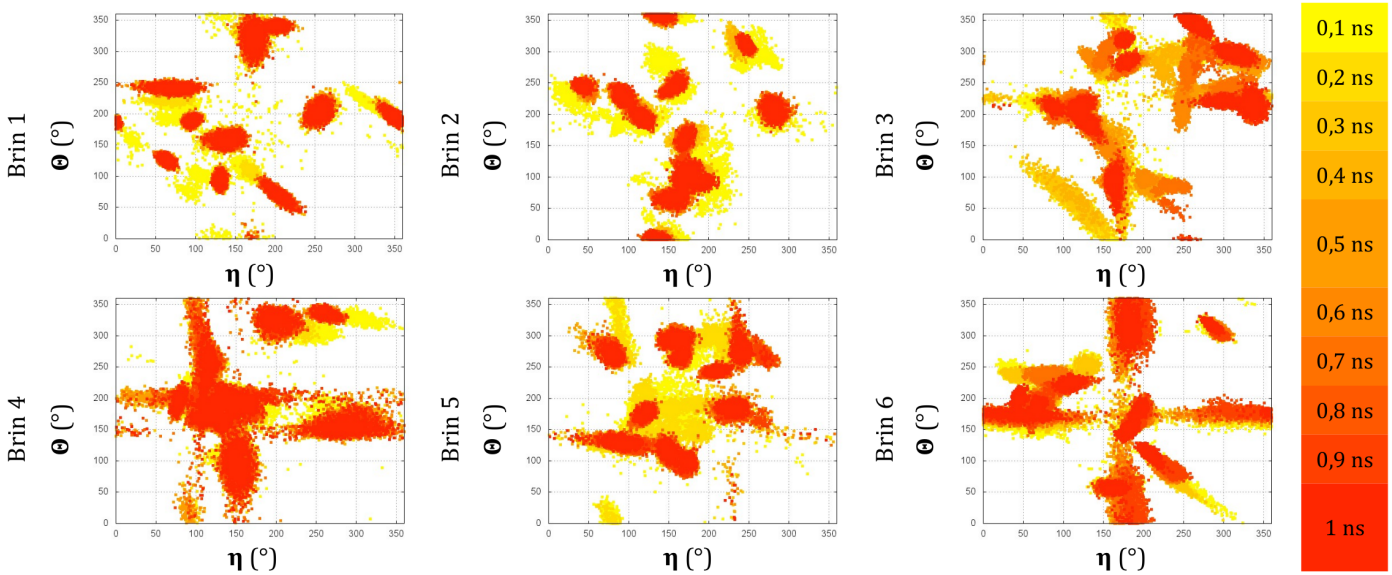
La méthode des (pseudo-)cartes de Ramachandran (*cf.* Point 2.3.4) a été employée pour appréhender les variations conformationelles des brins 1 à 6 au cours des DMs. Ces cartes, résultant de l'accumulation des valeurs des paires d'angles de torsion $\boldsymbol{\eta}$ et $\boldsymbol{\theta}$ au cours de chaque DM, sont également une forme de signature des arrangements 3D générés lors des simulations. De telles cartes ont été établies sur les DMs de 1 ns avant l'inclusion des ions Ag^+ (Graphes 6-32), ainsi que sur les DMs de 10 ns des complexes des Ag^+ et Ag(0) avec les brins 1 à 6 (Graphes 6-33). Dans ces derniers cas, les mesures des angles de torsion n'ont été effectuées que toutes les 1 ps, afin de conserver une lisibilité optimale des cartes.

Les îlots de points observés aux Graphes 6-32 et 6-33 sont un indice de la stabilité générale de la conformation des brins. De fait, si une paire d'angles de torsion $\boldsymbol{\eta}$ et $\boldsymbol{\theta}$ gravite autour de valeurs similaires, les mouvements dans la partie correspondante des

brins concernés seront de faible amplitude. Des déviations apparaissent toutefois occasionnellement, reflétant des transitions conformationelles.

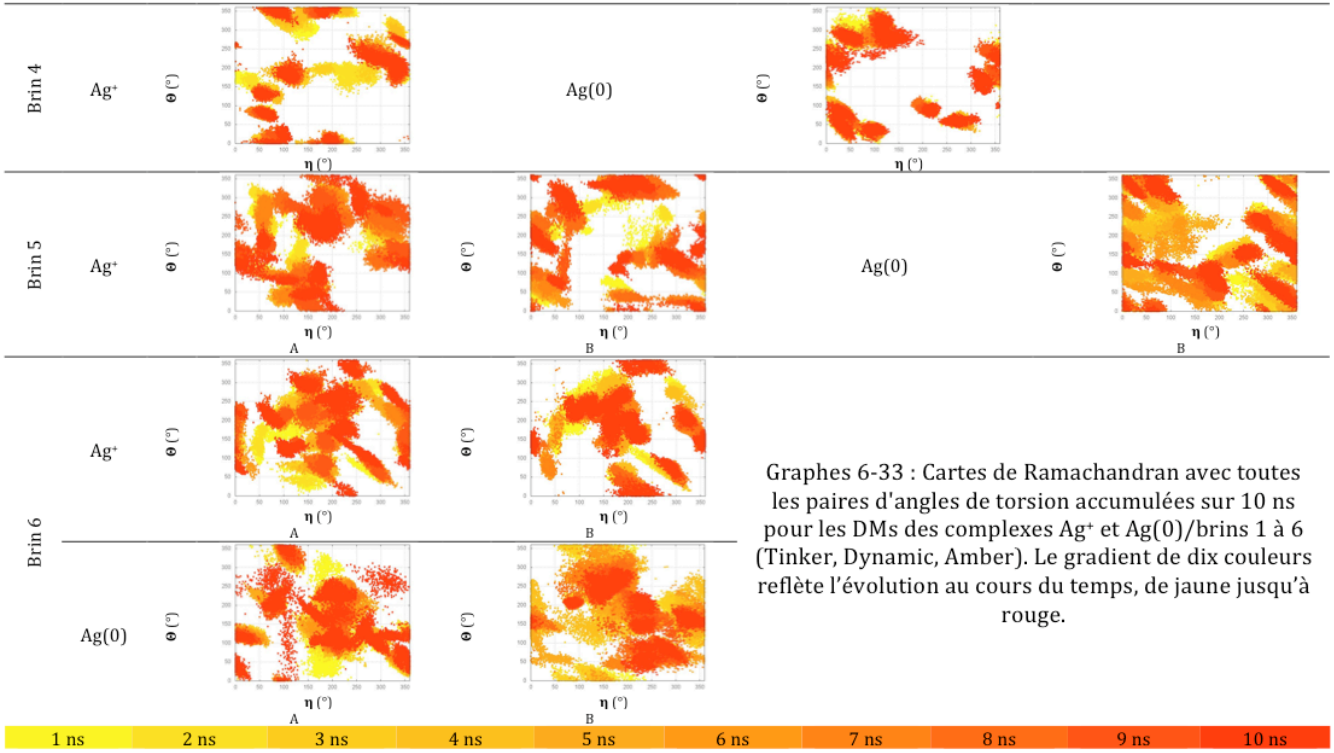
Les motifs des cartes sont très variés, correspondant à des géométries 3D très différentes non seulement entre les DMs de brins différents, mais aussi entres les DMs d'un même brin avant et après l'inclusion des ions Ag^+ et Ag(0). Pour ces deux derniers cas, les modifications de conformations sont donc le résultat de la réduction de Ag^+ en Ag(0).

Les cartes de Ramachandran mettent également à jour, pour un même brin, une diversité de conformations permettant la formation d'un triplet d'ions Ag^+ proches les uns des autres, tel qu'on le voit aux Graphes 6-33 pour les DMs A à D du brin 1, ainsi que pour les DMs A et B des brins 5 et 6. Ceci est un indicateur de la faible dépendance du processus de formation du triplet envers l'arrangement 3D adopté par les brins. Enfin, des conformations différentes peuvent également exister pour un même brin complexant l'agrégat de trois Ag(0), comme en attestent les Graphes 6-33 pour les DMs B et C du brin 1 et pour les DMs A et B du brin 6.



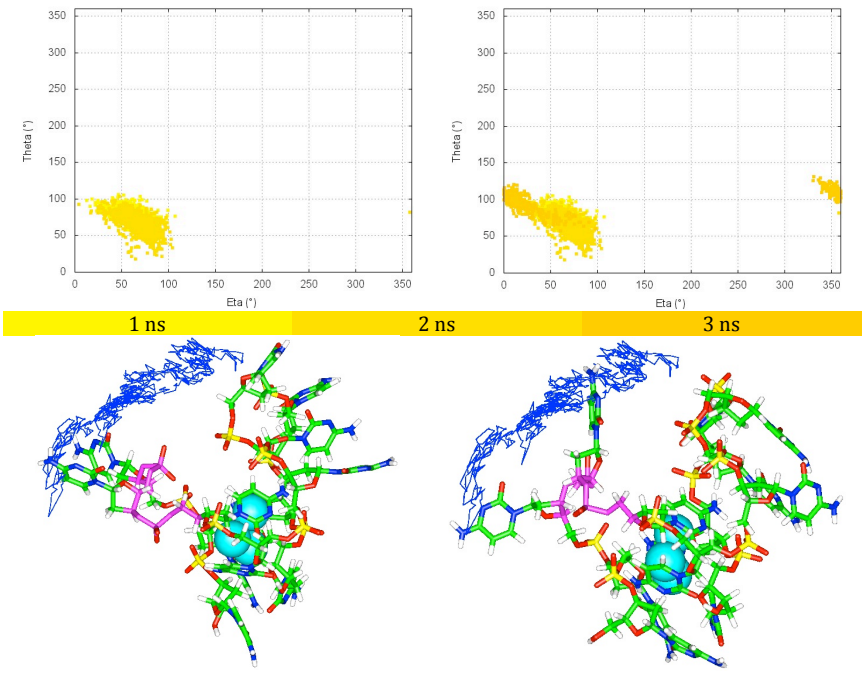
Graphes 6-32 : Cartes de Ramachandran avec toutes les paires d'angles de torsion accumulées sur 1 ns pour les DMs des brins de polynucléotide 1 à 6 sans Ag (Tinker, Dynamic, Amber). Le gradient de dix couleurs reflète l'évolution au cours du temps, de jaune jusqu'à rouge.

Brin 1
Brin 2
Brin 3
Ag+
Ag(0)
Ag+
Ag(0)
Ag+
Ag(0)
θ (°)
η (°)
A
B
C
D



Graphes 6-33 : Cartes de Ramachandran avec toutes les paires d'angles de torsion accumulées sur 10 ns pour les DMs des complexes Ag^+ et Ag(0)/brins 1 à 6 (Tinker, Dynamic, Amber). Le gradient de dix couleurs reflète l'évolution au cours du temps, de jaune jusqu'à rouge.

Les cartes produites peuvent être utilisées comme un outil de décomposition des mouvements des brins de polynucléotide au cours des simulations en DM. Comme mentionné plus haut, lorsqu'une déviation est observée sur une carte pour une paire d'angles de torsion donnée, elle peut être reliée à une transition conformationelle. Ceci est illustré à la Figure 6-8 pour les angles de torsion **η** et **θ** autour de la quatrième unité cytosine dans la DM B du brin 1 avec Ag(0) (entre 1,9 et 2,5 ns) et à la Figure 6-9 autour de la sixième base aminée, une adénine, dans la DM B du brin 6 avec Ag^+ (entre 3,6 et 4,8 ns).



1,9 ns 2,5 ns

Figure 6-8 : (Haut) Cartes de Ramachandran pour la paire d'angles de torsion autour de la quatrième unité cytosine pour la DM B du complexe Ag(0)/brin 1 à 1,9 ns (gauche) et 2,5 ns (droite) (Tinker, Dynamic, Amber). Le gradient de couleurs reflète l'évolution au cours du temps. (Bas) Conformations correspondantes du complexe. Les atomes impliqués dans les pseudo-angles de torsion observés sont colorés en rose. Afin de faciliter la visualisation du mouvement, la trajectoire de l'azote à l'extrémité de la cytosine est dessinée en bleu.

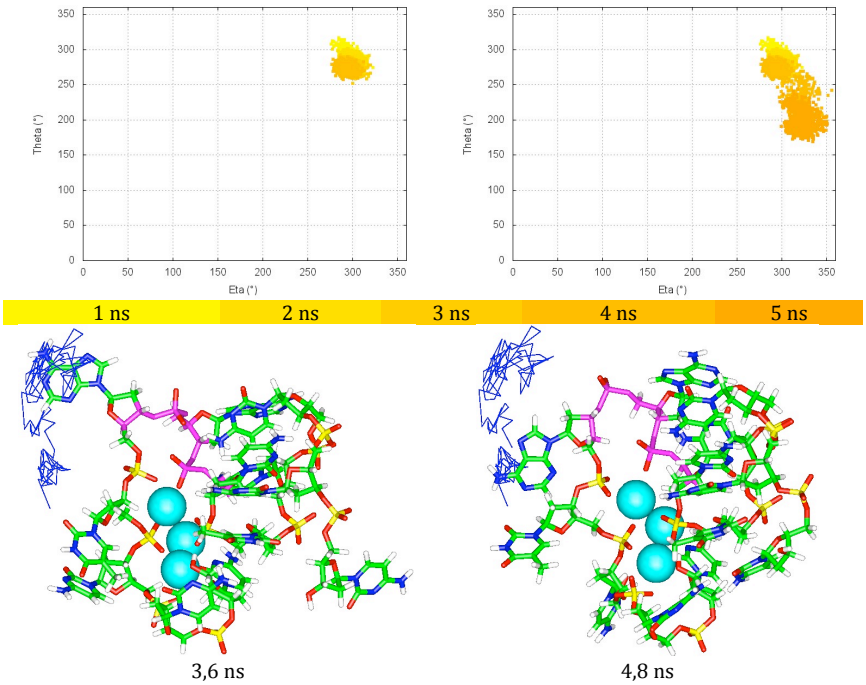


Figure 6-9 : (Haut) Cartes de Ramachandran pour la paire d'angles de torsion autour de la sixième base aminée, une adénine, pour la DM B du complexe Ag^+/brin 6 à 3,6 ns (gauche) et 4,8 ns (droite) (Tinker, Dynamic, Amber). Le gradient de couleurs reflète l'évolution au cours du temps. (Bas) Conformations correspondantes du complexe. Les atomes impliqués dans les pseudo-angles de torsion observés sont colorés en rose. Afin de faciliter la visualisation du mouvement, La trajectoire de l'azote à l'extrémité de la cinquième base nucléique, également une adénine, est dessinée en bleu.

6.5.3 DMs avec des brins plus courts

Les brins de polynucléotide considérés dans le cadre de nos travaux sont systématiquement composés de douze unités, en accord avec les brins étudiés expérimentalement [Vos07, Ric08]. À titre d'essais, quatre simulations de DM ont également été produites avec des brins de six unités cytosine. Les mêmes conditions de simulations ont été appliquées (*cf.* Point 6.5.2), avec

plusieurs conformations de départ différentes pour le polynucléotide. Outre l'intérêt de pouvoir étudier l'influence de la longueur d'un brin sur la formation des agrégats d'argent, la simulation de molécules plus courtes présente également un intérêt pratique. L'objectif premier des simulations de DM de l'agrégat d'Ag(0) dans le brin 1 était de fournir une série de conformations stables pour le calcul de spectres optiques par des méthodes de la MQ. Les ressources informatiques nécessaires à cette dernière étape étant conséquentes, la simulation de brins comprenant moitié moins d'atomes aurait représenté une économie appréciable. Il est toutefois ressorti de nos simulations du brin plus court avec trois ions Ag^+ que, quand bien même les ions Ag^+ étaient positionnés à proximité les uns des autres par la procédure en grille décrite au Point 6.5.2, une séparation survenait systématiquement durant l'étape d'équilibrage des DMs, tel qu'illustré à la Figure 6-10. De l'observation des DMs du brin à six cytosines, il ressort que la poche de phosphates chargés négativement ne peut se former. L'absence de cette poche implique l'incapacité du brin plus court à préserver l'agrégation des ions Ag^+. Ceci permet donc d'établir que la matrice de polynucléotide doit être suffisamment longue que pour permettre la formation d'agrégats d'Ag stables.

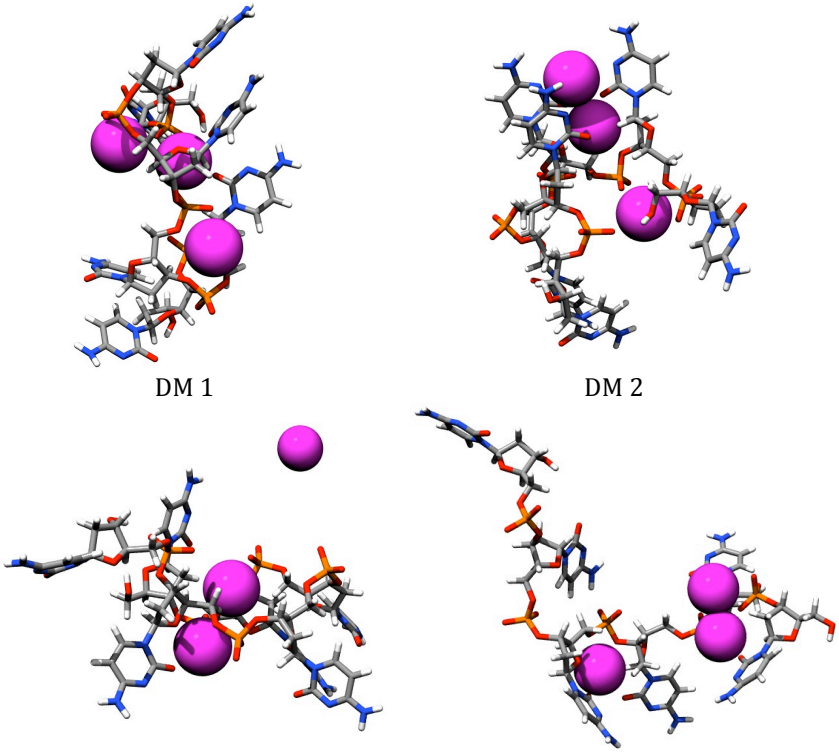


Figure 6-10 : *Snapshots* à t = 0 ns extraits après l'étape d'équilibrage des quatre DMs A à D du brin à six cytosines, avec trois ions Ag^+ (Tinker, Dynamic, Amber). Les ions Ag^+ sont représentés en rose avec un rayon exagéré.

6.6 Conclusions

À travers cette deuxième partie de notre thèse de doctorat, nous nous sommes intéressés au calcul des propriétés structurales, énergétiques et dynamiques de différents complexes Ag^+ et Ag(0)/polynucléotide en environnement aqueux, considéré explicitement.

Les simulations en DM de la formation des agrégats d'Ag(0) a été opérée en deux étapes : l'inclusion de trois ions Ag^+ dans les

différents brins considérés sur base expérimentale [Vos07, Ric08], puis la réduction en Ag(0) neutre. Cette approche a permis de mettre au jour la proximité des ions Ag^+ quel que soit le brin considéré, grâce à la présence systématique d'une poche de groupements phosphates chargés négativement. Lors de la réduction, cette proximité a induit la formation des agrégats d'Ag(0), en accord avec l'expérience [Vos07, Ric08].

Des énergies d'interaction moyennes et des $g(r)$ ont été calculées entre les Ag et les brins de polynucleotide, ainsi qu'avec leurs différentes sous-parties : les phosphates, les bases et les sucres. D'une manière générale, la nature des interactions des Ag^+ avec les différentes sous-parties des brins est principalement coulombienne. En outre, c'est l'attraction aux groupements phosphates qui domine systématiquement l'énergie d'interaction et qui contraint les ions Ag^+ à la proximité mutuelle. Dès que la réduction a lieu, entrainant la perte de charge de l'Ag^+, la répulsion coulombienne provoque un écartement entre les phosphates. Suite à la réduction de Ag^+ en Ag(0), les positions des sucres sont influencées par celles des phosphates, puisqu'ils y sont attachés par deux liaisons covalentes. Une tendance générale est plus difficile à distinguer dans les $g(r)$ des bases par rapport aux Ag(0), celles-ci ayant une plus grande liberté de mouvement. Concernant les groupes d'Ag^+, leur conformation varie d'un brin à l'autre, mais aussi d'une DM à l'autre pour un même brin, ce qui est compréhensible, puisque leur arrangement spatial est dépendant de la géométrie de la poche de phosphates, elle-même reliée à la fois à la nature du brin et à sa conformation. Les interactions d'Ag(0) étant faibles avec les brins considérés, leur géométrie ne varie presque pas, quelles que soient les conditions considérées.

Nous avons considéré des conformations de départ variées pour de multiples simulations des brins 7 à 9, qui n'avaient pas été décrits au préalable dans la littérature en tant que matrices hôtes. Les résultats ont montré qu'il ne peut s'y former d'agrégats d'Ag(0), puisqu'ils ne permettent pas de rapprocher les ions Ag^+. L'absence de succès dans ces essais démontre que cette incapacité à assembler les Ag^+ n'est à imputer qu'à la composition de ces brins, c'est-à-dire à la fois le nombre, l'ordre et la nature des bases nucléiques.

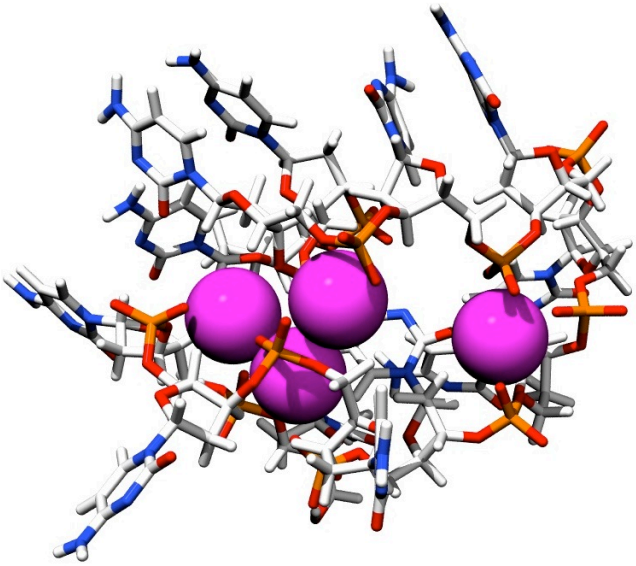
Une approche similaire aux cartes de Ramachandran pour les protéines a été appliquée à chaque étape des simulations en DM des différents brins de polynucléotide : avant l'inclusion des atomes d'argent, avec les Ag^+ d'abord, puis avec les Ag(0). Dans le cas présent, les cartes ont été dessinées par accumulation des données au cours des DMs ; elles incluent donc à la fois des informations structurales et dynamiques. Les cartes étant des signatures des conformations des brins, on observe que la géométrie de celles-ci évolue non seulement en fonction de leurs bases, mais également en fonction de l'absence ou présence d'argent, ainsi que de son étage d'oxydation. En outre, l'existence d'arrangements 3D différents pour un même brin dans des conditions de simulation identiques est confirmée par les cartes obtenues. Ceci signifie que plus d'une conformation possible permet la complexation des ions Ag^+ proches les uns des autres. La stabilité générale des différentes conformations est confirmée par la faible variation des paires d'angles de torsion, dessinant des îlots par accumulation au cours des DMs. Lorsque les îlots de points dérivent, cela correspond à des modifications de conformation dans le brin. En ce sens, les cartes peuvent donc aussi être utilisées pour distinguer les modifications conformationelles qui se produisent au cours des simulations.

Si les études expérimentales ont toujours mentionné des brins de douze bases, nous avons également étudié l'influence de la longueur du brin sur la formation des agrégats d'Ag. Des simulations en DM ont été menées pour des brins de six cytosines, mais aucune n'a permis la formation de la poche de phosphates. Il en a résulté une séparation des ions Ag^+, excluant la possibilité de former des agrégats d'Ag(0) à l'intérieur du brin. Nous en déduisons qu'une longueur minimale des brins est nécessaire pour l'agrégation des atomes d'argent.

6.7 Études en cours et perspectives

Comme mentionné au Point 6.2.2, les études de Vosch *et coll.* rapportent des agrégats de 2 à 5 atomes d'Ag(0) [Vos07, Ric08]. Les simulations de DM analysées au Point 6.5.2 ne concernant que des agrégats de 3 Ag(0), des DMs sont en cours pour modéliser la formation de groupes de 2, 4 et 5 Ag(0). À ce stade, bien qu'il soit trop tôt pour interpréter des analyses approfondies, des simulations d'Ag^+ inclus dans le brin 1 ont déjà permis d'observer des structurations intéressantes, à savoir que, sur les quatre DMs conduites sur différents systèmes avec des conformations de départ différentes, les arrangements à 4 Ag^+ sont constitués d'un groupe de 3 Ag^+ avec un quatrième Ag^+ en retrait, bien que toujours inclus dans la poche de phosphates déjà décrite au Point 6.5.2 (Figure 6-11a). Un phénomène similaire est observé avec les quatre DMs à 5 Ag^+, cette fois avec un groupe de 4 Ag^+, et le cinquième Ag^+ à l'écart (Figure 6-11b). Nous insistons sur le fait que les résultats obtenus sont encore préliminaires et que d'autres analyses devraient être nécessaires pour pouvoir tirer des conclusions sur les assemblages à 2, 4 et 5 Ag^+/Ag(0).

a)



b)

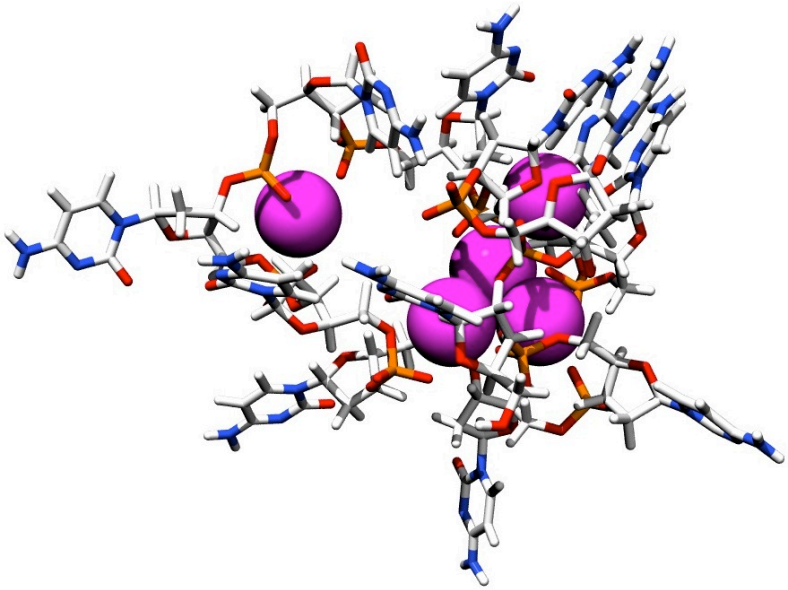
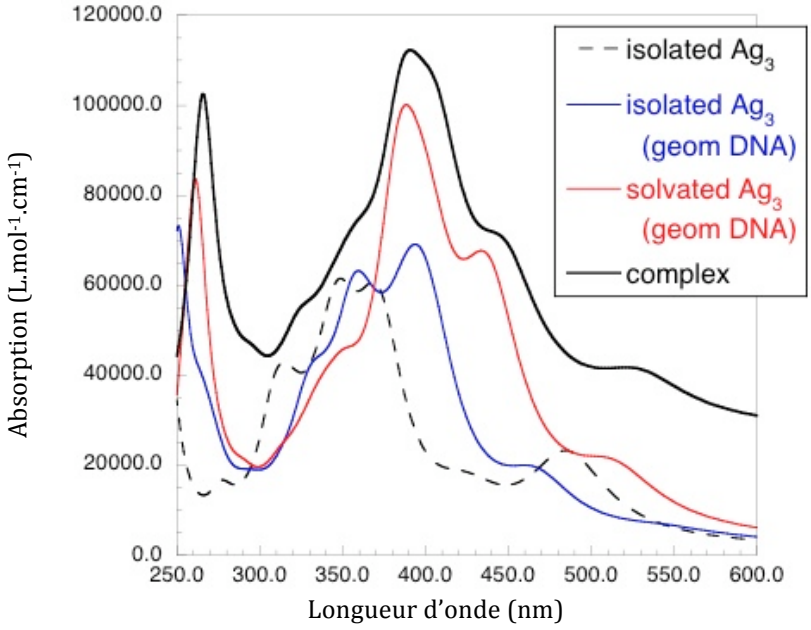


Figure 6-11 : *Snapshots* à t = 10 ns et 5,7 ns extraits de DMs du brin 1, avec (a) quatre et (b) cinq ions Ag^+, respectivement (Tinker, Dynamic, Amber). Les ions Ag^+ sont représentés en rose avec un rayon exagéré, les phosphores sont en orange et les oxygènes en rouge.

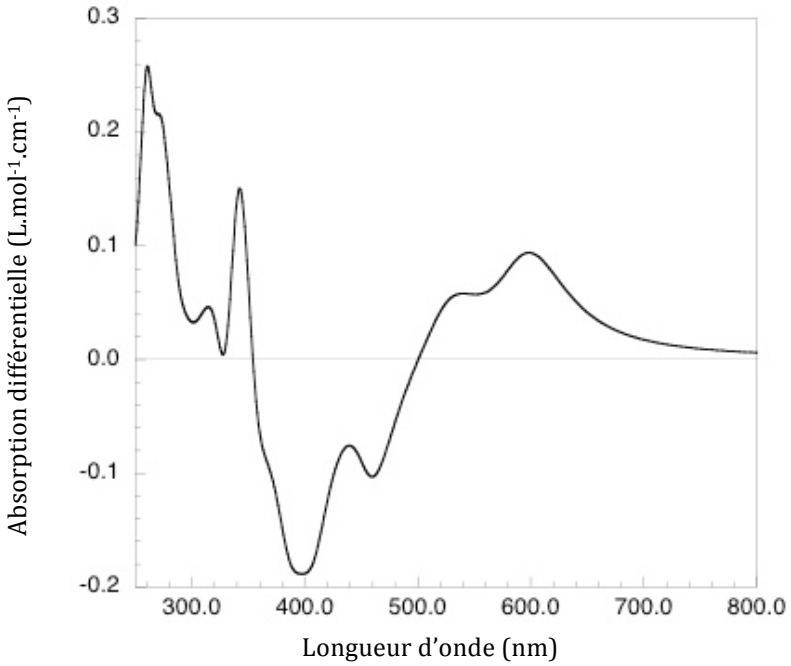
L'étude de l'influence de la longueur des brins sur la formation des agrégats d'Ag au Point 6.5.3 a permis d'établir que 6 nucléotides ne suffisaient pas, mais il serait intéressant de pourvoir simuler le processus avec des brins composés d'entre 7 et 11 bases, ainsi qu'avec des systèmes à plus de 12 bases, en particulier pour les systèmes pouvant inclure 5 atomes d'argent.

Ainsi qu'annoncé au Point 6.1, les simulations en DM présentées ici ont fait l'objet d'un échantillonnage pour le calcul de spectres optiques, en collaboration avec le Laboratoire de Chimie Théorique de l'Université de Namur. Concernant le triplet d'Ag(0) complexé dans le brin 1, E. Botek et B. Champagne ont appliqué la méthode ONIOM [Dap99, Alt08, Li10] comme suit : un triplet d'atomes Ag(0) a été considéré au moyen de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, pour *Density Functional Theory*), le brin 1 a été représenté par la méthode semi-empirique PM6 [Ste07], et l'environnement aqueux a été mimé par une solvatation implicite selon le modèle IEFPCM [Tom05]. Le spectre d'absorption UV/visible calculé du triplet d'Ag(0) complexé dans le brin 1 est présenté au Graphe 6-34, avec comparaison au triplet d'Ag(0) isolé, isolé avec la géométrie adoptée au sein du brin 1 et solvaté avec la géométrie adoptée au sein du brin 1. Le spectre de l'Ag(0) à l'intérieur du brin 1 présente un maximum à 391 nm et un épaulement à 440 nm pour la bande principale. Cet aspect n'est pas reproduit pour les spectres du triplet d'Ag(0) sans la matrice du brin 1 en l'absence de solvatation, que le triplet soit ou non dans la géométrie qu'il adopte au sein du brin 1. En revanche, le spectre de l'Ag(0) avec la géométrie adoptée au sein du brin 1 et solvaté est proche de celui du complexe. Ceci démontre l'importance de l'impact électrostatique du brin 1 sur les propriétés optiques de l'agrégat d'Ag(0). Par ailleurs, la chaîne de polynucléotide étant chirale, un effet de dichroïsme circulaire

induit est observé au Graphe 6-35 pour le triplet d'Ag(0) complexé [Sta14]. Ce spectre atteste donc que le triplet d'Ag(0) est influencé par la chiralité de la matrice hôte au sein de laquelle il est complexé.



Graphe 6-34 : Spectre d'absorption UV/visible calculé du complexe formé par le triplet d'Ag(0) dans le brin 1, comparé aux spectres calculés pour l'Ag(0) isolé, isolé avec la géométrie adoptée au sein du brin 1 et solvaté avec la géométrie adoptée au sein du brin 1 [Sta14].



Graphe 6-35 : Spectre de dichroïsme circulaire calculé du complexe formé par le triplet d'Ag(0) dans le brin 1 [Sta14].

Il serait intéressant de rassembler les informations de ces spectres sur un plus large éventail de systèmes. Ils pourraient ensuite être mis en rapport avec la composition des brins – tant la nature des bases que leur quantité – et le nombre d'Ag(0) dans les agrégats impliqués. De cette façon, il pourrait être possible de dégager des corrélations, et ainsi disposer d'un outil prédictif : par exemple, pour une longueur d'onde d'absorption désirée, il serait possible de définir la composition du brin requis.

6.8 Références

[Aik10] C.M. Aikens, The Journal of Physical Chemistry Letters **1**, 2594-2599 (2010).

[Alt08] A. Altun, S. Yokoyama, and K. Morokuma, The Journal of Physical Chemistry B **112**, 6814-6827 (2008).
[Åqv90] J. Åqvist, The Journal of Physical Chemistry **94**, 8021-8024 (1990).
[Arm03] R. Armunanto, C.F. Schwenk, and B.M. Rode, The Journal of Physical Chemistry A **107**, 3132-3138 (2003).
[Cam95] N.A. Campbell, Biologie, Éditions du Renouveau Pédagogique : Saint-Laurent, Canada (1995).
[Cor95] W.D. Cornell, P. Cieplak, C.I. Bayly, I.R. Gould, K.M. Merz, D.M. Ferguson, D.C. Spellmeyer, T. Fox, J.W. Caldwell, and P.A. Kollman, Journal of the American Chemical Society **117**, 5179-5197 (1995).
[Dap99] S. Dapprich, I. Komáromi, K.S. Byun, K. Morokuma, and M.J. Frisch, Journal of Molecular Structure (THEOCHEM) **462**, 1-21 (1999).
[Dub01] V. Dubois, P. Archirel, and A. Boutin, The Journal of Physical Chemistry B **105**, 9363-9369 (2001).
[Erk99] Ş. Erkoç and T. Yılmaz, Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures **5**, 1-6 (1999).
[Ful09] J.L. Fulton, S.M. Kathmann, G.K. Schenter, and M. Balasubramanian, The Journal of Physical Chemistry A **113**, 13976-13984 (2009).
[God92] N. Godbout, D.R. Salahub, J. Andzelm, and E. Wimmer, Revue Canadienne de Chimie **2**, 560-571 (1992).
[Har11] M. Harb, F. Rabilloud, and D. Simon, Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics **44**, 035101: 1-7 (2011).
[Kul09] A. Kulesza, R. Mitrić, and V. Bonacić-Koutecký, The Journal of Physical Chemistry A **113**, 3783-3788 (2009).
[Li08] Y. Tu, communication personnelle (2008). Méthodologie décrite dans : X. Li, Z. Rinkevicius, Y. Tu, H. Tian, and H. Ågren, The Journal of Physical Chemistry B **112**, 11347-11352 (2008).
[Li10] X. Li, L.W. Chung, H. Mizuno, A. Miyawaki, and K. Morokuma, The Journal of Physical Chemistry B **114**, 1114-1126 (2010).
[Lin99] S. Link and M.A. El-Sayed, The Journal of Physical Chemistry B **103**, 8410-8426 (1999).
[Lop10] O. Lopez-Acevedo, H. Tsunoyama, T. Tsukuda, H. Häkkinen, and C.M. Aikens, Journal of the American Chemical Society **132**, 8210-8218 (2010).

[Lyu99] A.P. Lyubartsev and A. Laaksonen, Computer Physics Communications **121-122**, 57-59 (1999).
[Mar01] P. Mark and L. Nilsson, The Journal of Physical Chemistry A **105**, 9954-9960 (2001).
[Mor09] S.M. Morton and L. Jensen, Journal of the American Chemical Society **131**, 4090-4098 (2009).
[Qiu97] D. Qiu, P.S. Shenkin, F.P. Hollinger, W.C. Still, The Journal of Physical Chemistry A **101**, 3005-3014 (1997).
[Ric08] C.I. Richards, S. Choi, J.-C. Hsiang, Y. Antoku, T. Vosch, A. Bongiorno, Y.-L. Tzeng, and R.M. Dickson, Journal of the American Chemical Society **130**, 5038-5039 (2008).
[Ros94] W.S. Ross and C.C. Hardin, Journal of the American Chemical Society **116**, 6070-6080 (1994).
[San85] M. Sandström, G.W. Neilson, G. Johansson, and T. Yamaguchi, Journal of Physics C: Solid State Physics **18**, L1115-L1121 (1985).
[Ski89] N.T. Skippert and G.W. Neilson, Journal of Physics: Condensed Matter **1**, 4141-4154 (1989).
[Sta14] N. Staelens, D.P. Vercauteren, E. Coutiño, T. Vosch, J. Hofkens, E. Botek, and B. Champagne, en préparation (2014).
[Ste07] J.J.P. Stewart, Journal of Molecular Modeling **13**, 1173-1213 (2007).
[Tab08] T. Tabarin, A. Kulesza, R. Antoine, R. Mitrić, M. Broyer, P. Dugourd, and V. Bonačić-Koutecký, Physical Review Letters **101**, 213001: 1-4 (2008).
[Tom05] J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi, Chemical Reviews **105**, 2999-3093 (2005).
[Vos07] T. Vosch, Y. Antoku, J.-C. Hsiang, C.I. Richards, J.I. Gonzalez, and R.M. Dickson, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **104**, 12616-12621 (2007).
[Wan00] J. Wang and P. Cieplak, Journal of Computational Chemistry **21**, 1049-1074 (2000).
[Wei84] S.J. Weiner, P.A. Kollman, D.A. Case, U.C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, and P. Weinerl, Journal of the American Chemical Society **106**, 765-784 (1984).
[Wei05] F. Weigend and R. Ahlrichs, Physical Chemistry Chemical Physics **7**, 3297-3305 (2005).

[WWW1] Site internet des Pôles d'Attraction Interuniversitaires n°6/27 : http://www.biw.kuleuven.be/cok/IAP (consulté le 18 février 2013).
[WWW2] Site internet des Pôles d'Attraction Interuniversitaires n°7/05 : http://www.biw.kuleuven.be/m2s/cok/iap7 (consulté le 18 février 2013).
[WWW3] Site internet de CRYSTAL : http://www.crystal.unito.it (consulté le 11 juillet 2012).
[WWW4] Page des jeux de base de l'Ag de CRYSTAL : http://www.crystal.unito.it/Basis_Sets/silver.html#Ag_extended_ruiz_2003 (consulté le 11 juillet 2012).
[WWW5] Site internet de VegaZZ : http://www.vegazz.net (consulté le 02 août 2012).
[WWW6] Site internet de OpenBabel : http://openbabel.org (consulté le 02 août 2012).
[Zho07] J. Zhou, G. Yuan, J. Liu, and C.-G. Zhan, Chemistry - A European Journal **13**, 945-949 (2007).

7 Conclusions générales

À travers notre thèse de doctorat, nous avons pu valider notre choix d'outils de chimie théorique pour pouvoir investiguer les propriétés structurales, énergétiques et dynamiques de plusieurs complexes supramoléculaires. Plus particulièrement, nous avons exploité des approches basées sur des champs de forces (FFs) dits "classiques" afin de conduire des simulations en dynamique moléculaire (DM) d'une série de complexes d'inclusion en environnement aqueux, à savoir des oligomères organiques complexés dans des cyclodextrines (CDs) et des agrégats d'argent stabilisés dans des polynucléotides (Figure 7-1).

a)

b)

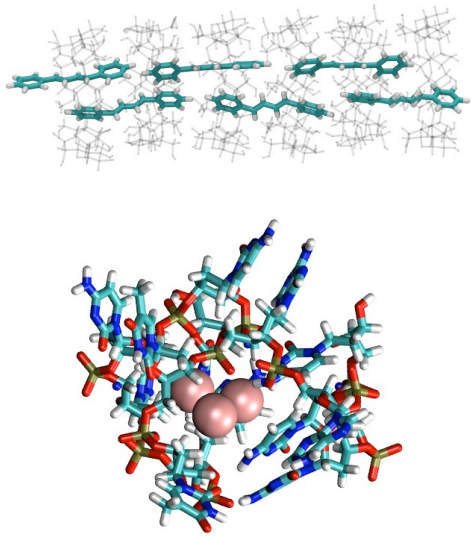
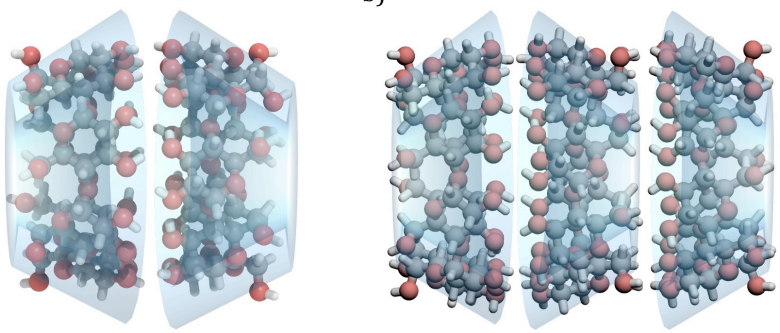


Figure 7-1 : Représentation a) de la structure moyenne d'un arrangement parallèle d'un tubule de γ-CDs/diphénylbutadiène telle que calculée par gOpenMol [WWW1] sur base des coordonnées atomiques issues de la simulation en DM (Tinker, Dynamic, MMFF94) et b) vue d'un *snapshot* à t = 10 ns extrait d'une simulation en DM d'un brin de polynucléotide 5'-CCCTTTAACCCC-3', avec un agrégat d'atomes d'Ag(0) (Tinker, Dynamic, Amber).

Les simulations et analyses conduites avec le FF MMFF94 sur les premiers systèmes d'intérêt, les complexes formés de tubules de CDs et de molécules organiques de tailles variables, trois diphénylpolyènes (DPPs), le styrène et le polystyrène, ont permis d'élucider des propriétés intéressantes.

En effet, les modes d'assemblage de tubules de β- et γ-CDs ont été établis d'abord par analyse de la base de données CSD [All02], puis par simulations en recuit simulé, ainsi qu'à travers une procédure de construction incrémentale des tubules par DM. Il en est ressorti que les β-CDs s'assemblent préférentiellement par une succession de paires **H•H** tandis que les γ-CDs adoptent le triplet **H•HT•H** pour unité répétitive (Figure 7-2), H signifiant *head* et T, *tail*. Dans ce dernier cas, les DMs permettent la formation d'un éventail d'arrangements possibles, en accord avec la plus forte attraction entre γ-CDs qu'entre β-CDs, du fait du plus grand nombre de fonctions alcools aux extrémités, permettant ainsi la formation d'un plus grand nombre de ponts-hydrogène aux jonctions entre les γ-CDs. De part le confinement apporté par l'environnement aqueux, la formation des tubules de β-CDs est stabilisée dans ce milieu en comparaison de l'état gazeux. Cependant, la plus grande solubilité dans l'eau de la γ-CD par rapport à la β-CD implique une attraction favorable des unités γ-CD à l'eau, provoquant ainsi une compétition avec les interactions entre γ-CDs, et fragilisant la construction des tubules de γ-CDs en solution plutôt qu'en phase gazeuse.

a) b)



H•H **H•HT•H**

Figure 7-2 : Modes d'assemblages tubulaires des β- et γ-CDs : a) **H•H** et b) **H•HT•H**. Le • symbolise les jonctions.

Bien que la cavité des CDs soit hydrophobe, des molécules d'eau peuvent s'y trouver, tel que noté à l'état cristallin ou par les simulations en DM conduites lors de notre travail. Si l'eau demeure aux jonctions entre les CDs en phase cristalline, c'est-à-dire à proximité des fonctions alcool, elles sont en revanche mobiles en DM et voyagent à travers les tubules, bien qu'elles résident logiquement plus souvent aux jonctions entre les CDs, où elles peuvent former des ponts-hydrogène avec les alcools. Pour cette dernière raison, le coefficient d'auto-diffusion de l'eau calculé dans les tubules est logiquement plus faible que dans l'eau pure.

La formation spontanée de tubules de β- et γ-CDs en solution aqueuse en complexant des DPPs a été observée expérimentalement, mais le nombre de molécules incluses ainsi que leur arrangement restaient inconnus [Li94, Pis98]. Afin d'élucider ces aspects, des DMs ont été conduites sur sept types d'arrangements du diphénylbutadiène (DPB), diphénylhexatriène (DPH) et diphényloctatétraène (DPO) dans des tubules de six β- ou γ-CDs, selon les modes d'assemblage des CDs déterminés au préalable, avec des variantes pour la disposition des DPPs :

mutuellement parallèles (//) ou mutuellement perpendiculaires ($^{\perp}$). D'une manière générale, l'encombrement des tubules par les dispositions ⊥ des DPPs déstabilise ces arrangements. Parmi les sept modes considérés, le plus chargé en DPP, à savoir 9 unités DPP pour 6 CDs, s'est systématiquement déstructuré. Un seul type d'arrangement, le 1//, perdure avec le DPB, que ce soit dans le tubule de β- ou γ-CDs (Figure 7-1a). En outre, seul le mode 3// ne se déforme pas au cours de la DM pour la combinaison β-CDs/DPH. Quant aux assemblages γ-CDs/DPH et DPO, plusieurs arrangements de stabilités comparables persistent. Dans ce dernier cas, il peut être postulé que l'un ou l'autre mode d'inclusion sera favorisé expérimentalement en fonction de la proportion entre γ-CD et DPH ou DPO. Cette dernière conclusion, en particulier, est une indication précieuse quant à la synthèse sélective de l'un ou l'autre des modes d'assemblage pour les complexes γ-CDs/DPH et γ-CDs/DPO.

Nos investigations sur les monomères de styrène complexés au sein de canaux de γ-CDs ont mené à la formulation d'une hypothèse nouvelle quant à l'obtention expérimentale de polystyrène atactique plutôt que isotactique [Uya06]. Celle-ci affine les conclusions des études expérimentales de polymérisation du styrène à l'intérieur des canaux cristallins de γ-CDs. Plus précisément, la production de polystyrène atactique plutôt qu'isotactique n'implique pas une polymérisation à l'extérieur des canaux, mais plutôt que la formation du polymère atactique dans les tubules cristallins de γ-CDs devrait provoquer la destruction progressive de la matrice. Les simulations de DM relatives au styrène dans les canaux de β-CDs tendent quant à elles à infirmer la possibilité de polymériser ces monomères *in situ* en raison de la tendance à une faible densité de styrène. L'inclusion d'un oligomère de polystyrène isotactique dans les

canaux de γ- et β-CDs a également été considérée. En accord avec [Uya04], le tubule de γ-CDs s'est avéré suffisamment large que pour pouvoir accueillir du polystyrène isotactique, bien que cela ne garantisse pas la faisabilité de la polymérisation *in situ* du styrène. Concernant la β-CD, l'inclusion de l'oligomère a résulté en une répulsion énergétique, confirmant l'improbabilité la formation de polystyrène à l'intérieur de ces canaux.

Pour investiguer le deuxième type de système d'intérêt, des polynucléotides complexant des agrégats de quelques atomes d'argent à l'état ionique puis neutre, nous avons employé le FF Amber, auquel nous avons apporté nos paramètres propres pour l'argent, ionique et neutre. Un protocole de DM mimant les conditions expérimentales [Vos07, Ric08] a été élaboré et validé, à savoir, *via* des DMs de six brins sans Ag, puis avec Ag^+ et enfin avec Ag(0).

Pour les six brins de polynucléotide considérés sur base de l'expérience, nous avons observé la formation d'un groupe d'ions Ag^+ proches les uns des autres, stabilisés par une poche négative formée par des groupements phosphate. Cette proximité a permis en outre l'apparition d'agrégats d'Ag(0) après l'étape de réduction (Figure 7-1b), conformément aux résultats expérimentaux.
Par ailleurs, des analyses combinant des aspects structuraux, énergétiques et dynamiques ont montré que l'attraction des ions Ag^+ avec les différentes parties des polynucléotides est principalement due au terme de Coulomb, avec une dominance de l'importance de l'interaction avec les groupements phosphate, en accord avec l'observation de la stabilisation des agrégats d'Ag^+ par une poche de phosphates. Après la réduction d'Ag^+ en Ag(0), les phosphates s'écartent les uns des autres, puisqu'il n'y a plus d'attraction vers un centre positif pour compenser leur répulsion

coulombienne mutuelle. Si la géométrie des agrégats d'Ag^+ dépend à la fois de la nature du brin et de sa conformation, elle est en revanche quasiment identique dans tous les cas pour Ag(0), puisque les interactions de ce dernier avec le brin est plus faible qu'avec Ag^+.

Des cartes de type Ramachandran ont également été produites par accumulation de données au cours des DMs, ce qui a permis de combiner des informations structurales et dynamiques. Ces cartes ont révélé que des conformations différentes pour les polynucléotides pouvaient être générées non seulement en modifiant leur nature, mais également en fonction de la présence ou absence d'Ag inclus, ainsi que de l'étage d'oxydation de ce dernier. Il est par ailleurs à noter que différentes conformations d'un même brin ont permis d'aboutir à la formation d'un agrégat d'Ag(0). La génération d'îlots au cours du temps dans les cartes de Ramachandran indique un bonne stabilité générale des conformations des polynucléotides. La dérive occasionnelle de certains îlots est en outre un indicateur d'une transition conformationelle, qu'il devient dès lors possible de repérer et caractériser.

8 Perspectives générales

Les résultats exposés dans notre thèse de doctorat quant aux deux types de systèmes supramoléculaires considérés illustrent ainsi l'intérêt prononcé des approches théoriques non seulement pour compléter et fournir des éléments d'explications quant aux résultats expérimentaux, mais très clairement aussi dans une optique prédictive.

S'il nous était permis de continuer un tel travail, ou si nous pouvions donner des conseils quant à la poursuite de notre recherche, nous irions clairement à court terme, pour comparaison et validation des résultats déjà obtenus, comme mentionné au Point 5.7, vers des simulations en DM de monomères de styrène dans un système hôte de type zéolithe de type IFR, afin de pouvoir vérifier qu'une telle matrice imposant une contrainte géométrique, plus particulièrement elliptique, sur les unités styrène permettrait une disposition favorisant une polymérisation isotactique (Figure 8-1)†.

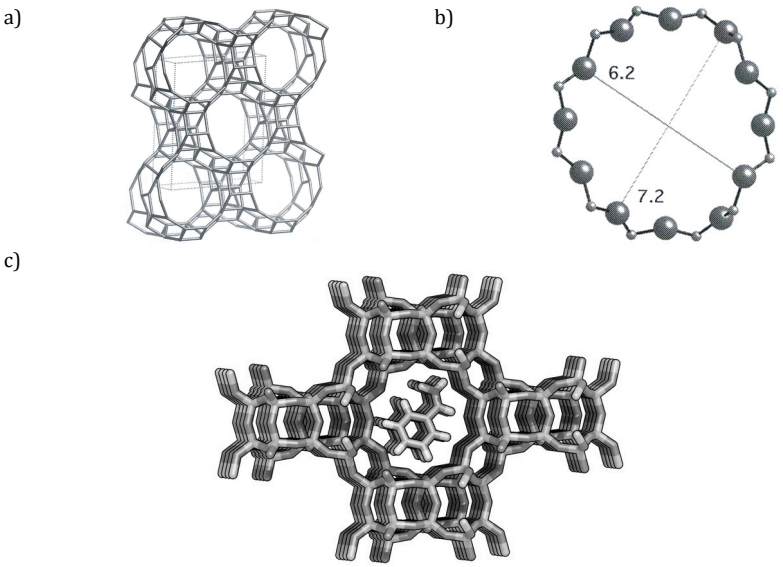


Figure 8-1 : a) Représentation 3D du réseau zéolithe de type IFR [Bae07], b) dimensions des canaux [Bae07] et c) représentation 3D de l'inclusion du styrène dans un canal.

Comme mentionné au Point 6.7, des études sont en outre en cours concernant l'effet de la variation de la taille des agrégats d'Ag dans les brins de polynucléotide. Bien qu'une première tentative

† Le FF de choix serait COMPASS [Sun98], qui a déjà été employé sur des systèmes proches [Sir06], avec le logiciel LAMMPS [WWW2].

de variation de la taille avec le brin de six cytosines se soit avérée infructueuse, des brins plus courts et plus longs pourraient être considérés. De même, il serait intéressant d'envisager une plus grande variété de modifications de la composition en bases nucléiques des brins. Le calcul de spectres optiques sur les assemblages produits permettrait ultimement de définir des corrélations entre les propriétés optiques des agrégats d'Ag obtenus, leur taille, la nature et la longueur des brins. Nous disposerions ainsi d'un outil prédictif, mettant en relation, par exemple, la longueur d'onde désirée pour un émetteur avec la structure du polynucléotide nécessaire.

À plus long terme, s'il nous était demandé de suggérer un nouveau sujet de thèse de doctorat relié à l'étude de systèmes supramoléculaires, nous proposerions d'aller vers l'étude de la formation de tubules de CDs reliées par des liens covalents à travers des simulations de DM (Figure 8-2). Ainsi, de nouvelles méthodes pourraient être envisagées, telles que l'utilisation de ReaxFF [Van01], ou bien par QM/MM [War76] ou DM Car-Parinello [Car85], pour modéliser la formation de tels assemblages supramoléculaires, incluant donc la formation de liens chimiques entre unités CD, et l'analyse de propriétés structurales, énergétiques et dynamiques de leurs complexes d'inclusion.

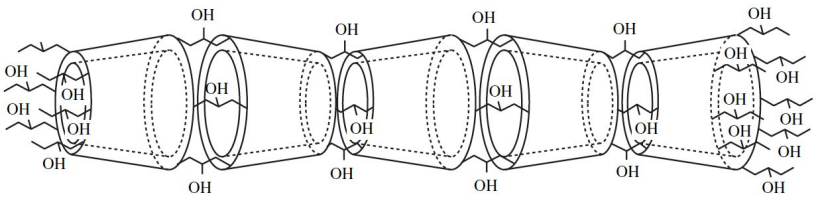


Figure 8-2 : Représentation schématique d'un tubule de CDs reliées par des liens covalents [Top03].

Références

[All02] F.H. Allen, Acta Crystallographica B **58**, 380-388 (2002).
[Bae07] C. Baerlocher, L.B. McCusker, and D.H. Olson, Atlas of Zeolite Framework Types Sixth Revised Edition, Elsevier : Amsterdam, Pays-Bas (2007).
[Car85] R. Car and M. Parrinello, Physical Review Letters **55**, 2471-2474 (1985).
[Li94] G. Li and L.B. McGown, Science **264**, 249-251 (1994).
[Pis98] G. Pistolis and A. Malliaris, The Journal of Physical Chemistry B **102**, 1095-1101 (1998).
[Ric08] C.I. Richards, S. Choi, J.-C. Hsiang, Y. Antoku, T. Vosch, A. Bongiorno, Y.-L. Tzeng, and R.M. Dickson, Journal of the American Chemical Society **130**, 5038-5039 (2008).
[Sir06] S.S. Jirapongphan, J. Warzywoda, D.E. Budil, and J. Sacco, Albert, Microporous Mesoporous Materials **94**, 358-363 (2006).
[Sun98] H. Sun, The Journal of Physical Chemistry B **102**, 7338-7364 (1998).
[Top03] I.N. Topchieva, F.A. Kalashnikov, V.V. Spiridonov, A.B. Mel'nikov, G.E. Polushina, and A.V. Lezov, Doklady Chemistry **390**, 115-118 (2003).
[Uya04] T. Uyar, M. Rusa, and A.E. Tonelli, Macromolecular Rapid Communications **25**, 1382-1386 (2004).
[Uya06] T. Uyar, H.S. Gracz, M. Rusa, I.D. Shin, A. El-Shafei, and A.E. Tonelli, Polymer **47**, 6948-6955 (2006).
[Van01] A.C.T. van Duin, S. Dasgupta, F. Lorant, and W.A. Goddard III, The Journal of Physical Chemistry A **105**, 9396-9409 (2001).
[Vos07] T. Vosch, Y. Antoku, J.-C. Hsiang, C.I. Richards, J.I. Gonzalez, and R.M. Dickson, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **104**, 12616-12621 (2007).
[War76] A. Warshel and M. Levitt, Journal of Molecular Biology **103**, 227-249 (1976).
[WWW1] Site internet de gOpenMol : http://www.csc.fi/english/pages/g0penMol (consulté le 08 janvier 2013).

[WWW2] Site internet de LAMMPS : http://lammps.sandia.gov (consulté le 10 février 2014).

Annexe 1 : Types d'atomes de Amber

Les 912 types d'atomes du FF Amber, tels que présentés dans Tinker [WWW1] pour le jeu de paramètres *Parm99* [Cor95, Wan00], sont repris à la Table A1-1, avec leurs symboles, classes et descriptions.

type	symbole	classe	description
1	N	14	Glycine N
2	CT	1	Glycine CA
3	C	2	Glycine C
4	H	29	Glycine HN
5	O	24	Glycine O
6	H1	35	Glycine HA
7	N	14	Alanine N
8	CT	1	Alanine CA
9	C	2	Alanine C
10	H	29	Alanine HN
11	O	24	Alanine O
12	H1	35	Alanine HA
13	CT	1	Alanine CB
14	HC	34	Alanine HB
15	N	14	Valine N
16	CT	1	Valine CA
17	C	2	Valine C
18	H	29	Valine HN
19	O	24	Valine O
20	H1	35	Valine HA
21	CT	1	Valine CB
22	HC	34	Valine HB
23	CT	1	Valine CG1
24	HC	34	Valine HG1
25	CT	1	Valine CG2
26	HC	34	Valine HG2
27	N	14	Leucine N
28	CT	1	Leucine CA
29	C	2	Leucine C
30	H	29	Leucine HN

type	symbole	classe	description
31	O	24	Leucine O
32	H1	35	Leucine HA
33	CT	1	Leucine CB
34	HC	34	Leucine HB
35	CT	1	Leucine CG
36	HC	34	Leucine HG
37	CT	1	Leucine CD1
38	HC	34	Leucine HD1
39	CT	1	Leucine CD2
40	HC	34	Leucine HD2
41	N	14	Isoleucine N
42	CT	1	Isoleucine CA
43	C	2	Isoleucine C
44	H	29	Isoleucine HN
45	O	24	Isoleucine O
46	H1	35	Isoleucine HA
47	CT	1	Isoleucine CB
48	HC	34	Isoleucine HB
49	CT	1	Isoleucine CG1
50	HC	34	Isoleucine HG1
51	CT	1	Isoleucine CG2
52	HC	34	Isoleucine HG2
53	CT	1	Isoleucine CD
54	HC	34	Isoleucine HD
55	N	14	Serine N
56	CT	1	Serine CA
57	C	2	Serine C
58	H	29	Serine HN
59	O	24	Serine O

60	H1	35	Serine HA
61	CT	1	Serine CB
62	H1	35	Serine HB
63	OH	22	Serine OG
64	HO	31	Serine HG
65	N	14	Threonine N
66	CT	1	Threonine CA
67	C	2	Threonine C
68	H	29	Threonine HN
69	O	24	Threonine O
70	H1	35	Threonine HA
71	CT	1	Threonine CB
72	H1	35	Threonine HB
73	OH	22	Threonine OG1
74	HO	31	Threonine HG1
75	CT	1	Threonine CG2
76	HC	34	Threonine HG2
77	N	14	Cysteine (-SH) N
78	CT	1	Cysteine (-SH) CA
79	C	2	Cysteine (-SH) C
80	H	29	Cysteine (-SH) HN
81	O	24	Cysteine (-SH) O
82	H1	35	Cysteine (-SH) HA
83	CT	1	Cysteine (-SH) CB
84	H1	35	Cysteine (-SH) HB
85	SH	27	Cysteine (-SH) SG
86	HS	32	Cysteine (-SH) HG
87	N	14	Cystine (-SS-) N
88	CT	1	Cystine (-SS-) CA
89	C	2	Cystine (-SS-) C
90	H	29	Cystine (-SS-) HN
91	O	24	Cystine (-SS-) O
92	H1	35	Cystine (-SS-) HA
93	CT	1	Cystine (-SS-) CB
94	H1	35	Cystine (-SS-) HB
95	S	26	Cystine (-SS-) SG
96	N	14	Proline N
97	CT	1	Proline CA
98	C	2	Proline C
99	O	24	Proline O
100	H1	35	Proline HA
101	CT	1	Proline CB
102	HC	34	Proline HB
103	CT	1	Proline CG
104	HC	34	Proline HG
105	CT	1	Proline CD
106	H1	35	Proline HD
107	N	14	Phenylalanine N
108	CT	1	Phenylalanine CA
109	C	2	Phenylalanine C
110	H	29	Phenylalanine HN
111	O	24	Phenylalanine O
112	H1	35	Phenylalanine HA
113	CT	1	Phenylalanine CB
114	HC	34	Phenylalanine HB
115	CA	3	Phenylalanine CG
116	CA	3	Phenylalanine CD
117	HA	33	Phenylalanine HD
118	CA	3	Phenylalanine CE
119	HA	33	Phenylalanine HE
120	CA	3	Phenylalanine CZ
121	HA	33	Phenylalanine HZ
122	N	14	Tyrosine N
123	CT	1	Tyrosine CA
124	C	2	Tyrosine C
125	H	29	Tyrosine HN
126	O	24	Tyrosine O
127	H1	35	Tyrosine HA
128	CT	1	Tyrosine CB
129	HC	34	Tyrosine HB
130	CA	3	Tyrosine CG
131	CA	3	Tyrosine CD
132	HA	33	Tyrosine HD
133	CA	3	Tyrosine CE
134	HA	33	Tyrosine HE
135	CA	3	Tyrosine CZ
136	OH	22	Tyrosine OH
137	HO	31	Tyrosine HH

138	N	14	Tryptophan N
139	CT	1	Tryptophan CA
140	C	2	Tryptophan C
141	H	29	Tryptophan HN
142	O	24	Tryptophan O
143	H1	35	Tryptophan HA
144	CT	1	Tryptophan CB
145	HC	34	Tryptophan HB
146	C*	10	Tryptophan CG
147	CW	7	Tryptophan CD1
148	H4	39	Tryptophan HD1
149	CB	9	Tryptophan CD2
150	NA	15	Tryptophan NE1
151	H	29	Tryptophan HE1
152	CN	11	Tryptophan CE2
153	CA	3	Tryptophan CE3
154	HA	33	Tryptophan HE3
155	CA	3	Tryptophan CZ2
156	HA	33	Tryptophan HZ2
157	CA	3	Tryptophan CZ3
158	HA	33	Tryptophan HZ3
159	CA	3	Tryptophan CH2
160	HA	33	Tryptophan HH2
161	N	14	Histidine (+) N
162	CT	1	Histidine (+) CA
163	C	2	Histidine (+) C
164	H	29	Histidine (+) HN
165	O	24	Histidine (+) O
166	H1	35	Histidine (+) HA
167	CT	1	Histidine (+) CB
168	HC	34	Histidine (+) HB
169	CC	5	Histidine (+) CG
170	NA	15	Histidine (+) ND1
171	H	29	Histidine (+) HD1
172	CW	7	Histidine (+) CD2
173	H4	39	Histidine (+) HD2
174	CR	8	Histidine (+) CE1
175	H5	40	Histidine (+) HE1
176	NA	15	Histidine (+) NE2
177	H	29	Histidine (+) HE2
178	N	14	Histidine (HD) N
179	CT	1	Histidine (HD) CA
180	C	2	Histidine (HD) C
181	H	29	Histidine (HD) HN
182	O	24	Histidine (HD) O
183	H1	35	Histidine (HD) HA
184	CT	1	Histidine (HD) CB
185	HC	34	Histidine (HD) HB
186	CC	5	Histidine (HD) CG
187	NA	15	Histidine (HD) ND1
188	H	29	Histidine (HD) HD1
189	CV	6	Histidine (HD) CD2
190	H4	39	Histidine (HD) HD2
191	CR	8	Histidine (HD) CE1
192	H5	40	Histidine (HD) HE1
193	NB	16	Histidine (HD) NE2
194	N	14	Histidine (HE) N
195	CT	1	Histidine (HE) CA
196	C	2	Histidine (HE) C
197	H	29	Histidine (HE) HN
198	O	24	Histidine (HE) O
199	H1	35	Histidine (HE) HA
200	CT	1	Histidine (HE) CB
201	HC	34	Histidine (HE) HB
202	CC	5	Histidine (HE) CG
203	NB	16	Histidine (HE) ND1
204	CW	7	Histidine (HE) CD2
205	H4	39	Histidine (HE) HD2
206	CR	8	Histidine (HE) CE1
207	H5	40	Histidine (HE) HE1
208	NA	15	Histidine (HE) NE2
209	H	29	Histidine (HE) HE2
210	N	14	Aspartic Acid N
211	CT	1	Aspartic Acid CA
212	C	2	Aspartic Acid C
213	H	29	Aspartic Acid HN
214	O	24	Aspartic Acid O
215	H1	35	Aspartic Acid HA

216	CT	1	Aspartic Acid CB
217	HC	34	Aspartic Acid HB
218	C	2	Aspartic Acid CG
219	O2	25	Aspartic Acid OD
220	N	14	Asparagine N
221	CT	1	Asparagine CA
222	C	2	Asparagine C
223	H	29	Asparagine HN
224	O	24	Asparagine O
225	H1	35	Asparagine HA
226	CT	1	Asparagine CB
227	HC	34	Asparagine HB
228	C	2	Asparagine CG
229	O	24	Asparagine OD1
230	N	14	Asparagine ND2
231	H	29	Asparagine HD2
232	N	14	Glutamic Acid N
233	CT	1	Glutamic Acid CA
234	C	2	Glutamic Acid C
235	H	29	Glutamic Acid HN
236	O	24	Glutamic Acid O
237	H1	35	Glutamic Acid HA
238	CT	1	Glutamic Acid CB
239	HC	34	Glutamic Acid HB
240	CT	1	Glutamic Acid CG
241	HC	34	Glutamic Acid HG
242	C	2	Glutamic Acid CD
243	O2	25	Glutamic Acid OE
244	N	14	Glutamine N
245	CT	1	Glutamine CA
246	C	2	Glutamine C
247	H	29	Glutamine HN
248	O	24	Glutamine O
249	H1	35	Glutamine HA
250	CT	1	Glutamine CB
251	HC	34	Glutamine HB
252	CT	1	Glutamine CG
253	HC	34	Glutamine HG
254	C	2	Glutamine CD
255	O	24	Glutamine OE1
256	N	14	Glutamine NE2
257	H	29	Glutamine HE2
258	N	14	Methionine N
259	CT	1	Methionine CA
260	C	2	Methionine C
261	H	29	Methionine HN
262	O	24	Methionine O
263	H1	35	Methionine HA
264	CT	1	Methionine CB
265	HC	34	Methionine HB
266	CT	1	Methionine CG
267	H1	35	Methionine HG
268	S	26	Methionine SD
269	CT	1	Methionine CE
270	H1	35	Methionine HE
271	N	14	Lysine N
272	CT	1	Lysine CA
273	C	2	Lysine C
274	H	29	Lysine HN
275	O	24	Lysine O
276	H1	35	Lysine HA
277	CT	1	Lysine CB
278	HC	34	Lysine HB
279	CT	1	Lysine CG
280	HC	34	Lysine HG
281	CT	1	Lysine CD
282	HC	34	Lysine HD
283	CT	1	Lysine CE
284	HP	38	Lysine HE
285	N3	20	Lysine NZ
286	H	29	Lysine HZ
287	N	14	Arginine N
288	CT	1	Arginine CA
289	C	2	Arginine C
290	H	29	Arginine HN
291	O	24	Arginine O
292	H1	35	Arginine HA
293	CT	1	Arginine CB

294	HC	34	Arginine HB
295	CT	1	Arginine CG
296	HC	34	Arginine HG
297	CT	1	Arginine CD
298	H1	35	Arginine HD
299	N2	19	Arginine NE
300	H	29	Arginine HE
301	CA	3	Arginine CZ
302	N2	19	Arginine NH
303	H	29	Arginine HH
304	N	14	Ornithine N
305	CT	1	Ornithine CA
306	C	2	Ornithine C
307	H	29	Ornithine HN
308	O	24	Ornithine O
309	H1	35	Ornithine HA
310	CT	1	Ornithine CB
311	HC	34	Ornithine HB
312	CT	1	Ornithine CG
313	HC	34	Ornithine HG
314	CT	1	Ornithine CD
315	HP	38	Ornithine HD
316	N3	20	Ornithine NE
317	H	29	Ornithine HE
318	N	14	MethylAlanine N
319	CT	1	MethylAlanine CA
320	C	2	MethylAlanine C
321	H	29	MethylAlanine HN
322	O	24	MethylAlanine O
323	CT	1	MethylAlanine CB
324	HC	34	MethylAlanine HB
325	N	14	Pyroglutamate N
326	CT	1	Pyroglutamate CA
327	C	2	Pyroglutamate C
328	H	29	Pyroglutamate HN
329	O	24	Pyroglutamate O
330	H1	35	Pyroglutamate HA
331	CT	1	Pyroglutamate CB
332	HC	34	Pyroglutamate HB
333	CT	1	Pyroglutamate CG
334	HC	34	Pyroglutamate HG
335	C	2	Pyroglutamate CD
336	O	24	Pyroglutamate OE
337	C	2	Formyl C
338	H	0	Formyl H
339	O	24	Formyl O
340	CT	1	Acetyl CA
341	HC	34	Acetyl HA
342	C	2	Acetyl C
343	O	24	Acetyl O
344	N	14	C-Term Amide N
345	H	29	C-Term Amide HN
346	N	14	N-MeAmide N
347	H	29	N-MeAmide HN
348	CT	1	N-MeAmide C
349	H1	35	N-MeAmide HC
350	N3	20	N-Term GLY N
351	CT	1	N-Term GLY CA
352	C	2	N-Term GLY C
353	H	29	N-Term GLY HN
354	O	24	N-Term GLY O
355	H1	35	N-Term GLY HA
356	N3	20	N-Term ALA N
357	CT	1	N-Term ALA CA
358	C	2	N-Term ALA C
359	H	29	N-Term ALA HN
360	O	24	N-Term ALA O
361	H1	35	N-Term ALA HA
362	N3	20	N-Term VAL N
363	CT	1	N-Term VAL CA
364	C	2	N-Term VAL C
365	H	29	N-Term VAL HN
366	O	24	N-Term VAL O
367	H1	35	N-Term VAL HA
368	N3	20	N-Term LEU N
369	CT	1	N-Term LEU CA
370	C	2	N-Term LEU C
371	H	29	N-Term LEU HN

372	O	24	N-Term LEU O	411	HP	38	N-Term PRO HD
373	H1	35	N-Term LEU HA	412	N3	20	N-Term PHE N
374	N3	20	N-Term ILE N	413	CT	1	N-Term PHE CA
375	CT	1	N-Term ILE CA	414	C	2	N-Term PHE C
376	C	2	N-Term ILE C	415	H	29	N-Term PHE HN
377	H	29	N-Term ILE HN	416	O	24	N-Term PHE O
378	O	24	N-Term ILE O	417	H1	35	N-Term PHE HA
379	H1	35	N-Term ILE HA	418	N3	20	N-Term TYR N
380	N3	20	N-Term SER N	419	CT	1	N-Term TYR CA
381	CT	1	N-Term SER CA	420	C	2	N-Term TYR C
382	C	2	N-Term SER C	421	H	29	N-Term TYR HN
383	H	29	N-Term SER HN	422	O	24	N-Term TYR O
384	O	24	N-Term SER O	423	H1	35	N-Term TYR HA
385	H1	35	N-Term SER HA	424	N3	20	N-Term TRP N
386	N3	20	N-Term THR N	425	CT	1	N-Term TRP CA
387	CT	1	N-Term THR CA	426	C	2	N-Term TRP C
388	C	2	N-Term THR C	427	H	29	N-Term TRP HN
389	H	29	N-Term THR HN	428	O	24	N-Term TRP O
390	O	24	N-Term THR O	429	H1	35	N-Term TRP HA
391	H1	35	N-Term THR HA	430	N3	20	N-Term HIS (+) N
392	N3	20	N-Term CYS (-SH) N	431	CT	1	N-Term HIS (+) CA
393	CT	1	N-Term CYS (-SH) CA	432	C	2	N-Term HIS (+) C
394	C	2	N-Term CYS (-SH) C	433	H	29	N-Term HIS (+) HN
395	H	29	N-Term CYS (-SH) HN	434	O	24	N-Term HIS (+) O
396	O	24	N-Term CYS (-SH) O	435	H1	35	N-Term HIS (+) HA
397	H1	35	N-Term CYS (-SH) HA	436	N3	20	N-Term HIS (HD) N
398	N3	20	N-Term CYS (-SS-) N	437	CT	1	N-Term HIS (HD) CA
399	CT	1	N-Term CYS (-SS-) CA	438	C	2	N-Term HIS (HD) C
400	C	2	N-Term CYS (-SS-) C	439	H	29	N-Term HIS (HD) HN
401	H	29	N-Term CYS (-SS-) HN	440	O	24	N-Term HIS (HD) O
402	O	24	N-Term CYS (-SS-) O	441	H1	35	N-Term HIS (HD) HA
403	H1	35	N-Term CYS (-SS-) HA	442	N3	20	N-Term HIS (HE) N
404	N3	20	N-Term PRO N	443	CT	1	N-Term HIS (HE) CA
405	CT	1	N-Term PRO CA	444	C	2	N-Term HIS (HE) C
406	C	2	N-Term PRO C	445	H	29	N-Term HIS (HE) HN
407	H	29	N-Term PRO HN	446	O	24	N-Term HIS (HE) O
408	O	24	N-Term PRO O	447	H1	35	N-Term HIS (HE) HA
409	H1	35	N-Term PRO HA	448	N3	20	N-Term ASP N
410	CT	1	N-Term PRO CD	449	CT	1	N-Term ASP CA

450	C	2	N-Term ASP C
451	H	29	N-Term ASP HN
452	O	24	N-Term ASP O
453	H1	35	N-Term ASP HA
454	N3	20	N-Term ASN N
455	CT	1	N-Term ASN CA
456	C	2	N-Term ASN C
457	H	29	N-Term ASN HN
458	O	24	N-Term ASN O
459	H1	35	N-Term ASN HA
460	N3	20	N-Term GLU N
461	CT	1	N-Term GLU CA
462	C	2	N-Term GLU C
463	H	29	N-Term GLU HN
464	O	24	N-Term GLU O
465	H1	35	N-Term GLU HA
466	N3	20	N-Term GLN N
467	CT	1	N-Term GLN CA
468	C	2	N-Term GLN C
469	H	29	N-Term GLN HN
470	O	24	N-Term GLN O
471	H1	35	N-Term GLN HA
472	N3	20	N-Term MET N
473	CT	1	N-Term MET CA
474	C	2	N-Term MET C
475	H	29	N-Term MET HN
476	O	24	N-Term MET O
477	H1	35	N-Term MET HA
478	N3	20	N-Term LYS N
479	CT	1	N-Term LYS CA
480	C	2	N-Term LYS C
481	H	29	N-Term LYS HN
482	O	24	N-Term LYS O
483	H1	35	N-Term LYS HA
484	N3	20	N-Term ARG N
485	CT	1	N-Term ARG CA
486	C	2	N-Term ARG C
487	H	29	N-Term ARG HN
488	O	24	N-Term ARG O
489	H1	35	N-Term ARG HA
490	N3	20	N-Term ORN N
491	CT	1	N-Term ORN CA
492	C	2	N-Term ORN C
493	H	29	N-Term ORN HN
494	O	24	N-Term ORN O
495	H1	35	N-Term ORN HA
496	N3	20	N-Term AIB N
497	CT	1	N-Term AIB CA
498	C	2	N-Term AIB C
499	H	29	N-Term AIB HN
500	O	24	N-Term AIB O
501	N	14	C-Term GLY N
502	CT	1	C-Term GLY CA
503	C	2	C-Term GLY C
504	H	29	C-Term GLY HN
505	O2	25	C-Term GLY OXT
506	H1	35	C-Term GLY HA
507	N	14	C-Term ALA N
508	CT	1	C-Term ALA CA
509	C	2	C-Term ALA C
510	H	29	C-Term ALA HN
511	O2	25	C-Term ALA OXT
512	H1	35	C-Term ALA HA
513	N	14	C-Term VAL N
514	CT	1	C-Term VAL CA
515	C	2	C-Term VAL C
516	H	29	C-Term VAL HN
517	O2	25	C-Term VAL OXT
518	H1	35	C-Term VAL HA
519	N	14	C-Term LEU N
520	CT	1	C-Term LEU CA
521	C	2	C-Term LEU C
522	H	29	C-Term LEU HN
523	O2	25	C-Term LEU OXT
524	H1	35	C-Term LEU HA
525	N	14	C-Term ILE N
526	CT	1	C-Term ILE CA
527	C	2	C-Term ILE C

528	H	29	C-Term ILE HN
529	O2	25	C-Term ILE OXT
530	H1	35	C-Term ILE HA
531	N	14	C-Term SER N
532	CT	1	C-Term SER CA
533	C	2	C-Term SER C
534	H	29	C-Term SER HN
535	O2	25	C-Term SER OXT
536	H1	35	C-Term SER HA
537	N	14	C-Term THR N
538	CT	1	C-Term THR CA
539	C	2	C-Term THR C
540	H	29	C-Term THR HN
541	O2	25	C-Term THR OXT
542	H1	35	C-Term THR HA
543	N	14	C-Term CYS (-SH) N
544	CT	1	C-Term CYS (-SH) CA
545	C	2	C-Term CYS (-SH) C
546	H	29	C-Term CYS (-SH) HN
547	O2	25	C-Term CYS (-SH) OXT
548	H1	35	C-Term CYS (-SH) HA
549	N	14	C-Term CYS (-SS-) N
550	CT	1	C-Term CYS (-SS-) CA
551	C	2	C-Term CYS (-SS-) C
552	H	29	C-Term CYS (-SS-) HN
553	O2	25	C-Term CYS (-SS-) OXT
554	H1	35	C-Term CYS (-SS-) HA
555	N	14	C-Term PRO N
556	CT	1	C-Term PRO CA
557	C	2	C-Term PRO C
558	O2	25	C-Term PRO OXT
559	H1	35	C-Term PRO HA
560	N	14	C-Term PHE N
561	CT	1	C-Term PHE CA
562	C	2	C-Term PHE C
563	H	29	C-Term PHE HN
564	O2	25	C-Term PHE OXT
565	H1	35	C-Term PHE HA
566	N	14	C-Term TYR N
567	CT	1	C-Term TYR CA
568	C	2	C-Term TYR C
569	H	29	C-Term TYR HN
570	O2	25	C-Term TYR OXT
571	H1	35	C-Term TYR HA
572	N	14	C-Term TRP N
573	CT	1	C-Term TRP CA
574	C	2	C-Term TRP C
575	H	29	C-Term TRP HN
576	O2	25	C-Term TRP OXT
577	H1	35	C-Term TRP HA
578	N	14	C-Term HIS (+) N
579	CT	1	C-Term HIS (+) CA
580	C	2	C-Term HIS (+) C
581	H	29	C-Term HIS (+) HN
582	O2	25	C-Term HIS (+) OXT
583	H1	35	C-Term HIS (+) HA
584	N	14	C-Term HIS (HD) N
585	CT	1	C-Term HIS (HD) CA
586	C	2	C-Term HIS (HD) C
587	H	29	C-Term HIS (HD) HN
588	O2	25	C-Term HIS (HD) OXT
589	H1	35	C-Term HIS (HD) HA
590	N	14	C-Term HIS (HE) N
591	CT	1	C-Term HIS (HE) CA
592	C	2	C-Term HIS (HE) C
593	H	29	C-Term HIS (HE) HN
594	O2	25	C-Term HIS (HE) OXT
595	H1	35	C-Term HIS (HE) HA
596	N	14	C-Term ASP N
597	CT	1	C-Term ASP CA
598	C	2	C-Term ASP C
599	H	29	C-Term ASP HN
600	O2	25	C-Term ASP OXT
601	H1	35	C-Term ASP HA
602	N	14	C-Term ASN N
603	CT	1	C-Term ASN CA
604	C	2	C-Term ASN C
605	H	29	C-Term ASN HN

606	O2	25	C-Term ASN OXT
607	H1	35	C-Term ASN HA
608	N	14	C-Term GLU N
609	CT	1	C-Term GLU CA
610	C	2	C-Term GLU C
611	H	29	C-Term GLU HN
612	O2	25	C-Term GLU OXT
613	H1	35	C-Term GLU HA
614	N	14	C-Term GLN N
615	CT	1	C-Term GLN CA
616	C	2	C-Term GLN C
617	H	29	C-Term GLN HN
618	O2	25	C-Term GLN OXT
619	H1	35	C-Term GLN HA
620	N	14	C-Term MET N
621	CT	1	C-Term MET CA
622	C	2	C-Term MET C
623	H	29	C-Term MET HN
624	O2	25	C-Term MET OXT
625	H1	35	C-Term MET HA
626	N	14	C-Term LYS N
627	CT	1	C-Term LYS CA
628	C	2	C-Term LYS C
629	H	29	C-Term LYS HN
630	O2	25	C-Term LYS OXT
631	H1	35	C-Term LYS HA
632	N	14	C-Term ARG N
633	CT	1	C-Term ARG CA
634	C	2	C-Term ARG C
635	H	29	C-Term ARG HN
636	O2	25	C-Term ARG OXT
637	H1	35	C-Term ARG HA
638	N	14	C-Term ORN N
639	CT	1	C-Term ORN CA
640	C	2	C-Term ORN C
641	H	29	C-Term ORN HN
642	O2	25	C-Term ORN OXT
643	H1	35	C-Term ORN HA
644	N	14	C-Term AIB N
645	CT	1	C-Term AIB CA
646	C	2	C-Term AIB C
647	H	29	C-Term AIB HN
648	O2	25	C-Term AIB OXT
1001	OS	23	R-Adenosine O5'
1002	CT	1	R-Adenosine C5'
1003	H1	35	R-Adenosine H5'1
1004	H1	35	R-Adenosine H5'2
1005	CT	1	R-Adenosine C4'
1006	H1	35	R-Adenosine H4'
1007	OS	23	R-Adenosine O4'
1008	CT	1	R-Adenosine C1'
1009	H2	36	R-Adenosine H1'
1010	CT	1	R-Adenosine C3'
1011	H1	35	R-Adenosine H3'
1012	CT	1	R-Adenosine C2'
1013	H1	35	R-Adenosine H2'1
1014	OH	22	R-Adenosine O2'
1015	HO	31	R-Adenosine HO'2
1016	OS	23	R-Adenosine O3'
1017	N*	18	R-Adenosine N9
1018	CB	9	R-Adenosine C4
1019	CB	9	R-Adenosine C5
1020	NB	16	R-Adenosine N7
1021	CK	12	R-Adenosine C8
1022	NC	17	R-Adenosine N3
1023	CQ	13	R-Adenosine C2
1024	NC	17	R-Adenosine N1
1025	CA	3	R-Adenosine C6
1026	H5	40	R-Adenosine H2
1027	N2	19	R-Adenosine N6
1028	H	29	R-Adenosine H61
1029	H	29	R-Adenosine H62
1030	H5	40	R-Adenosine H8
1031	OS	23	R-Guanosine O5'
1032	CT	1	R-Guanosine C5'
1033	H1	35	R-Guanosine H5'1
1034	H1	35	R-Guanosine H5'2
1035	CT	1	R-Guanosine C4'

1036	H1	35	R-Guanosine H4'
1037	OS	23	R-Guanosine O4'
1038	CT	1	R-Guanosine C1'
1039	H2	36	R-Guanosine H1'
1040	CT	1	R-Guanosine C3'
1041	H1	35	R-Guanosine H3'
1042	CT	1	R-Guanosine C2'
1043	H1	35	R-Guanosine H2'1
1044	OH	22	R-Guanosine O2'
1045	HO	31	R-Guanosine HO'2
1046	OS	23	R-Guanosine O3'
1047	N*	18	R-Guanosine N9
1048	CB	9	R-Guanosine C4
1049	CB	9	R-Guanosine C5
1050	NB	16	R-Guanosine N7
1051	CK	12	R-Guanosine C8
1052	NC	17	R-Guanosine N3
1053	CA	3	R-Guanosine C2
1054	NA	15	R-Guanosine N1
1055	C	2	R-Guanosine C6
1056	H	29	R-Guanosine H1
1057	N2	19	R-Guanosine N2
1058	H	29	R-Guanosine H21
1059	H	29	R-Guanosine H22
1060	O	24	R-Guanosine O6
1061	H5	40	R-Guanosine H8
1062	OS	23	R-Cytosine O5'
1063	CT	1	R-Cytosine C5'
1064	H1	35	R-Cytosine H5'1
1065	H1	35	R-Cytosine H5'2
1066	CT	1	R-Cytosine C4'
1067	H1	35	R-Cytosine H4'
1068	OS	23	R-Cytosine O4'
1069	CT	1	R-Cytosine C1'
1070	H2	36	R-Cytosine H1'
1071	CT	1	R-Cytosine C3'
1072	H1	35	R-Cytosine H3'
1073	CT	1	R-Cytosine C2'
1074	H1	35	R-Cytosine H2'1
1075	OH	22	R-Cytosine O2'
1076	HO	31	R-Cytosine HO'2
1077	OS	23	R-Cytosine O3'
1078	N*	18	R-Cytosine N1
1079	C	2	R-Cytosine C2
1080	NC	17	R-Cytosine N3
1081	CA	3	R-Cytosine C4
1082	CM	4	R-Cytosine C5
1083	CM	4	R-Cytosine C6
1084	O	24	R-Cytosine O2
1085	N2	19	R-Cytosine N4
1086	H	29	R-Cytosine H41
1087	H	29	R-Cytosine H42
1088	HA	33	R-Cytosine H5
1089	H4	39	R-Cytosine H6
1090	OS	23	R-Uracil O5'
1091	CT	1	R-Uracil C5'
1092	H1	35	R-Uracil H5'1
1093	H1	35	R-Uracil H5'2
1094	CT	1	R-Uracil C4'
1095	H1	35	R-Uracil H4'
1096	OS	23	R-Uracil O4'
1097	CT	1	R-Uracil C1'
1098	H2	36	R-Uracil H1'
1099	CT	1	R-Uracil C3'
1100	H1	35	R-Uracil H3'
1101	CT	1	R-Uracil C2'
1102	H1	35	R-Uracil H2'1
1103	OH	22	R-Uracil O2'
1104	HO	31	R-Uracil HO'2
1105	OS	23	R-Uracil O3'
1106	N*	18	R-Uracil N1
1107	C	2	R-Uracil C2
1108	NA	15	R-Uracil N3
1109	C	2	R-Uracil C4
1110	CM	4	R-Uracil C5
1111	CM	4	R-Uracil C6
1112	O	24	R-Uracil O2
1113	H	29	R-Uracil H3

1114	O	24	R-Uracil O4
1115	HA	33	R-Uracil H5
1116	H4	39	R-Uracil H6
1117	OS	23	D-Adenosine O5'
1118	CT	1	D-Adenosine C5'
1119	H1	35	D-Adenosine H5'1
1120	H1	35	D-Adenosine H5'2
1121	CT	1	D-Adenosine C4'
1122	H1	35	D-Adenosine H4'
1123	OS	23	D-Adenosine O4'
1124	CT	1	D-Adenosine C1'
1125	H2	36	D-Adenosine H1'
1126	CT	1	D-Adenosine C3'
1127	H1	35	D-Adenosine H3'
1128	CT	1	D-Adenosine C2'
1129	HC	34	D-Adenosine H2'1
1130	HC	34	D-Adenosine H2'2
1131	OS	23	D-Adenosine O3'
1132	N*	18	D-Adenosine N9
1133	CB	9	D-Adenosine C4
1134	CB	9	D-Adenosine C5
1135	NB	16	D-Adenosine N7
1136	CK	12	D-Adenosine C8
1137	NC	17	D-Adenosine N3
1138	CQ	13	D-Adenosine C2
1139	NC	17	D-Adenosine N1
1140	CA	3	D-Adenosine C6
1141	H5	40	D-Adenosine H2
1142	N2	19	D-Adenosine N6
1143	H	29	D-Adenosine H61
1144	H	29	D-Adenosine H62
1145	H5	40	D-Adenosine H8
1146	OS	23	D-Guanosine O5'
1147	CT	1	D-Guanosine C5'
1148	H1	35	D-Guanosine H5'1
1149	H1	35	D-Guanosine H5'2
1150	CT	1	D-Guanosine C4'
1151	H1	35	D-Guanosine H4'
1152	OS	23	D-Guanosine O4'
1153	CT	1	D-Guanosine C1'
1154	H2	36	D-Guanosine H1'
1155	CT	1	D-Guanosine C3'
1156	H1	35	D-Guanosine H3'
1157	CT	1	D-Guanosine C2'
1158	HC	34	D-Guanosine H2'1
1159	HC	34	D-Guanosine H2'2
1160	OS	23	D-Guanosine O3'
1161	N*	18	D-Guanosine N9
1162	CB	9	D-Guanosine C4
1163	CB	9	D-Guanosine C5
1164	NB	16	D-Guanosine N7
1165	CK	12	D-Guanosine C8
1166	NC	17	D-Guanosine N3
1167	CA	3	D-Guanosine C2
1168	NA	15	D-Guanosine N1
1169	C	2	D-Guanosine C6
1170	H	29	D-Guanosine H1
1171	N2	19	D-Guanosine N2
1172	H	29	D-Guanosine H21
1173	H	29	D-Guanosine H22
1174	O	24	D-Guanosine O6
1175	H5	40	D-Guanosine H8
1176	OS	23	D-Cytosine O5'
1177	CT	1	D-Cytosine C5'
1178	H1	35	D-Cytosine H5'1
1179	H1	35	D-Cytosine H5'2
1180	CT	1	D-Cytosine C4'
1181	H1	35	D-Cytosine H4'
1182	OS	23	D-Cytosine O4'
1183	CT	1	D-Cytosine C1'
1184	H2	36	D-Cytosine H1'
1185	CT	1	D-Cytosine C3'
1186	H1	35	D-Cytosine H3'
1187	CT	1	D-Cytosine C2'
1188	HC	34	D-Cytosine H2'1
1189	HC	34	D-Cytosine H2'2
1190	OS	23	D-Cytosine O3'
1191	N*	18	D-Cytosine N1

1192	C	2	D-Cytosine C2
1193	NC	17	D-Cytosine N3
1194	CA	3	D-Cytosine C4
1195	CM	4	D-Cytosine C5
1196	CM	4	D-Cytosine C6
1197	O	24	D-Cytosine O2
1198	N2	19	D-Cytosine N4
1199	H	29	D-Cytosine H41
1200	H	29	D-Cytosine H42
1201	HA	33	D-Cytosine H5
1202	H4	39	D-Cytosine H6
1203	OS	23	D-Thymine O5'
1204	CT	1	D-Thymine C5'
1205	H1	35	D-Thymine H5'1
1206	H1	35	D-Thymine H5'2
1207	CT	1	D-Thymine C4'
1208	H1	35	D-Thymine H4'
1209	OS	23	D-Thymine O4'
1210	CT	1	D-Thymine C1'
1211	H2	36	D-Thymine H1'
1212	CT	1	D-Thymine C3'
1213	H1	35	D-Thymine H3'
1214	CT	1	D-Thymine C2'
1215	HC	34	D-Thymine H2'1
1216	HC	34	D-Thymine H2'2
1217	OS	23	D-Thymine O3'
1218	N*	18	D-Thymine N1
1219	C	2	D-Thymine C2
1220	NA	15	D-Thymine N3
1221	C	2	D-Thymine C4
1222	CM	4	D-Thymine C5
1223	CM	4	D-Thymine C6
1224	O	24	D-Thymine O2
1225	H	29	D-Thymine H3
1226	O	24	D-Thymine O4
1227	CT	1	D-Thymine C7
1228	HC	34	D-Thymine H7
1229	H4	39	D-Thymine H6
1230	P	28	R-Phosphodiester P
1231	O2	25	R-Phosphodiester OP
1232	OH	22	R-5'-Hydroxyl O5'
1233	HO	31	R-5'-Hydroxyl H5T
1234	OS	23	R-5'-Phosphate O5'
1235	P	28	R-5'-Phosphate P
1236	O2	25	R-5'-Phosphate OP
1237	OH	22	R-3'-Hydroxyl O3'
1238	HO	31	R-3'-Hydroxyl H3T
1239	OS	23	R-3'-Phosphate O3'
1240	P	28	R-3'-Phosphate P
1241	O2	25	R-3'-Phosphate OP
1242	P	28	D-Phosphodiester P
1243	O2	25	D-Phosphodiester OP
1244	OH	22	D-5'-Hydroxyl O5'
1245	HO	31	D-5'-Hydroxyl H5T
1246	OS	23	D-5'-Phosphate O5'
1247	P	28	D-5'-Phosphate P
1248	O2	25	D-5'-Phosphate OP
1249	OH	22	D-3'-Hydroxyl O3'
1250	HO	31	D-3'-Hydroxyl H3T
1251	OS	23	D-3'-Phosphate O3'
1252	P	28	D-3'-Phosphate P
1253	O2	25	D-3'-Phosphate OP
2001	OW	21	TIP3P Oxygen
2002	HW	30	TIP3P Hydrogen
2003	Li+	41	Li+ Lithium Ion
2004	Na+	42	Na+ Sodium Ion
2005	K+	43	K+ Potassium Ion
2006	Rb+	44	Rb+ Rubidium Ion
2007	Cs+	45	Cs+ Cesium Ion
2008	Mg+	46	Mg+2 Magnesium Ion
2009	Ca+	47	Ca+2 Calcium Ion
2010	Zn+	48	Zn+2 Zinc Ion
2011	Cl-	49	Cl- Chloride Ion

Table A1-1 : types, symboles, classes et descriptions des atomes du FF Amber, tels que présentés dans Tinker [WWW1] pour le jeu de paramètres *Parm99* [Cor95, Wan00].

[Cor95] W.D. Cornell, P. Cieplak, C.I. Bayly, I.R. Gould, K.M. Merz Jr., D.M. Ferguson, D.C. Spellmeyer, T. Fox, J.W. Caldwell, and P.A. Kollman, Journal of the American Chemical Society **117**, 5179-5197 (1995).
[Wan00] J. Wang and P. Cieplak, Journal of Computational **21**, 1049-1074 (2000).
[WWW1] Site internet de Tinker : http://dasher.wustl.edu/tinker (consulté le 30 mars 2012).

Annexe 2 : Types d'atomes de MMFF94

La Table A2-1 reprend les 214 types d'atomes du FF MMFF94, ainsi que leurs symboles, classes et descriptions [Hal95a]. La numérotation des types d'atomes a été attribuée par nos soins lors de l'implémentation dans Tinker.

			classe et équivalences				
type	symbole	description	1ère	2ème	3ème	4ème	5ème
1	CR	ALKYL CARBON, SP3	1	1	1	1	0
2	C=C	VINYLIC CARBON, SP2	2	2	2	1	0
3	CSP2	GENERIC SP2 CARBON					
4	C=O	GENERAL CARBONYL CARBON	3	3	3	1	0
5	C=N	SP2 CARBON IN C=N					
6	CGD	GUANIDINE CARBON, DOUBLY BONDED TO N					
7	C=OR	KETONE OR ALDEHYDE CARBONYL CARBON					
8	C=ON	AMIDE CARBONYL CARBON					
10	CONN	UREA CARBONYL CARBON					
11	COO	CARBOXYLIC ACID OR ESTER CARBONYL CARBON					
12	COON	CARBAMATE CARBONYL CARBON					
13	COOO	C ARBONIC ACID OR ESTER CARBONYL CARBON					
14	C=OS	THIOESTER CARBONYL CARBON, DOUBLE BONDED TO O					
15	C=S	THIOESTER CARBON, DOUBLY BONDED TO S					
16	C=SN	THIOAMIDE, CARBON, DOUBLY BONDED TO S					
17	CSO2	CARBON IN >C=SO2					
18	CS=O	CARBON IN >C=S=O (SULFINYL GROUP)					
19	CSS	THIOCARBOXYLIC ACID OR ESTER CARBONYL CARBON					
20	C=P	CARBON DOUBLE BONDED TO PHOSPHOROUS					
21	CSP	ACETYLENIC CARBON	4	4	4	1	0
22	=C=	ALLENIC CARBON					
23	HC	H ATTACHED TO C	5	5	5	5	0
24	HSI	H ATTACHED TO SI					
25	OR	ALCOHOL OR ETHER OXYGEN	6	6	6	6	0
26	OC=O	ESTER OR CARBOXYLIC ACID -O-					
27	OC=C	ENOLIC OR PHENOLIC OXYGEN					
28	OC=N	DIVALENT OXYGEN					
29	OC=S	THIOESTER OR THIOACID -O-					
30	ONO2	DIVALENT NITRATE "ETHER" OXYGEN					
31	ON=O	DIVALENT NITRITE "ETHER" OXYGEN					
32	OSO3	DIVALENT OXYGEN ATTACHED TO SULFUR					
33	OSO2	DIVALENT OXYGEN ATTACHED TO SULFUR					
34	OSO	DIVALENT OXYGEN ATTACHED TO SULFUR					
35	OS=O	DIVALENT OXYGEN ATTACHED TO SULFOXIDE SULFUR					
36	-OS	GENERAL DIVALENT OX ATTACHED TO S					
37	OPO3	DIVALENT OXYGEN ATTACHED TO PHOSPHOROUS					
38	OPO2	DIVALENT OXYGEN ATTACHED TO PHOSPHOROUS					

39	OPO	DIVALENT OXYGEN ATTACHED TO PHOSPHOROUS					
40	-OP	DIVALENT OXYGEN ATTACHED TO PHOSPHOROUS					
41	-O-	GENERAL DIVALENT O					
42	O=C	GENERAL C=O	7	7	7	6	0
43	O=CN	CARBONYL OXYGEN, AMIDES					
44	O=CR	CARBONYL OXYGEN, ALDEHYDES AND KETONES					
45	O=CO	CARBONYL OXYGEN, CARBOXYLIC ACIDS AND ESTERS					
46	O=N	NITROSO OXYGEN					
47	O=S	O=S IN SULFOXIDES					
48	O=S=	O=S ON SULFUR DOUBLY BONDED TO, E.G., CARBON					
49	NR	NITROGEN IN ALIPHATIC AMINES	8	8	8	8	0
50	N=C	NITROGEN IN IMINES	9	9	9	8	0
51	N=N	NITROGEN IN AZO COMPOUNDS					
52	NC=O	NITROGEN IN AMIDES	10	10	10	8	0
53	NC=S	NITROGEN IN N-C=S, THIOAMIDE					
54	NN=C	NITROGEN IN N-N=C					
55	NN=N	NITROGEN IN N-N=N					
56	F	FLUORINE	11	11	11	11	0
57	CL	CHLORINE	12	12	12	12	0
58	BR	BROMINE	13	13	13	13	0
59	I	IODINE	14	14	14	14	0
60	S	SULFUR IN THIOETHERS AND MERCAPTANS	15	15	15	15	0
61	S=C	TERMINAL SULFUR DOUBLY BONDED TO CARBON	16	16	16	15	0
62	S=O	SULFUR IN SULFOXIDES	17	17	17	15	0
63	>S=N	SULFUR, TRICOORD, DOUBLY BONDED TO N					
64	SO2	SULFUR IN SULFONES	18	18	18	15	0
65	SO2N	SULFUR IN SULFONAMIDES					
66	SO3	SULFONATE SULFUR					
68	SO4	SULFATE SULFUR					
69	=SO2	SULFONE SULPHER DOUBLY BONDED TO CARBON					
70	SNO	SULFUR IN NITROGEN ANALOG OF A SULFONE					
71	SI	SILICON	19	19	19	19	0
72	CR4R	CARBON IN 4-MEMBERED RINGS	20	20	1	1	0
73	HOR	HYDROGEN IN ALCOHOLS	21	21	21	5	0
74	HO	GENERAL H ON OXYGEN					
75	HOM	HYDROGEN IN HYDROXIDE ANION					
76	CR3R	CARBON IN A 3-MEMBERED RING	22	22	22	1	0
77	HNR	H-N(SP3)	23	23	23	5	0
78	H3N	H-N(SP3), AMMONIA					
79	HPYL	H-N IN PYRROLE					
80	HNOX	H-N IN IN A N-OXIDE					
81	HNM	H ON DICOORD, NEGATIVELY CHARGED NITROGEN					
82	HN	GENERAL H ON NITROGEN					
83	HOCO	H-O IN CARBOXYLIC ACIDS	24	24	24	5	0
84	HOP	HYDROGEN ON OXYGEN ATTACHED TO PHOSPHOROUS					
85	PO4	PHOSPHOROUS IN PHOSPHATES AND PHOSPHODIESTERS	25	25	25	25	0
86	PO3	TETRACOORDINATE P WITH THREE ATTACHED OXYGENS					
87	PO2	TETRACOORDINATE P WITH TWO ATTACHED OXYGENS					
88	PO	TETRACOORDINATE P WITH ONE ATTACHED OXYGEN					
89	PTET	GENERAL TETRACOORDINATE PHOSPHORUS					
90	P	TRICOORDINATE P, AS IN PHOSPHINES	26	26	26	25	0
91	HN=N	AZO HYDROGEN	27	27	28	5	0
92	HN=C	IMINE HYDROGEN					

93	HNCO	AMIDE HYDROGEN	28	28	28	5	0
94	HNCS	THIOAMIDE HYDROGEN					
95	HNCC	H-N IN ENAMINES					
96	HNCN	H-N IN H-N-C=N					
97	HNNC	H-N IN H-N-N=C					
98	HNNN	H-N IN H-N-N=N					
99	HNSO	H-N IN SULFONAMIDE					
100	HNPO	H-N IN PHOSPHONAMIDE					
101	HNC%	HYDROGEN ON N ATTACHED TO TRIPLY BONDED CARBON					
102	HSP2	GENERAL H ON SP2 NITROGEN					
103	HOCC	H-O IN ENOLS AND PHENOLS	29	29	29	5	0
104	HOCN	H-O IN HO-C=N					
105	CE4R	OLEFINIC CARBON IN 4-MEMBERED RINGS	30	30	2	1	0
106	HOH	HYDROGEN IN H2O	31	31	31	31	0
107	O2CM	OXYGEN IN CARBOXYLATE ANION	32	32	7	6	0
108	OXN	N-OXIDE OXYGEN					
109	O2N	NITRO OXYGEN					
110	O2NO	NITRO-GROUP OXYGEN IN NITRATE					
111	O3N	NITRATE ANION OXYGEN					
112	O-S	SINGLE TERMINAL OXYGEN ON TETRACOORD SULFUR					
113	O2S	TERMINAL O-S IN SULFONES AND SULFONAMIDES					
114	O3S	TERMINAL O IN SULFONATES					
115	O4S	TERMINAL O IN SO4(-3)					
116	OSMS	TERM O IN THIOSULFINATE ANION - FORMAL CHARGE=-0.5					
117	OP	TERMINAL O IN PHOSPHOXIDES					
118	O2P	TERMINAL O IN PHOSPHINATES					
119	O3P	TERMINAL OXYGEN IN PHOSPHONATES					
120	O4P	TERMINAL OXYGEN IN PHOSPHATES AND PHOSPHODIESTERS					
121	O4CL	OXYGEN IN CLO4(-) ANION - FORMAL CHARGE=-0.25					
122	HOS	H ON OXYGEN ATTACHED TO SULFUR	33	33	21	5	0
123	NR+	QUATERNARY NITROGEN, SP3, POSITIVELY CHARGED	34	34	8	8	0
124	OM	ALKOXIDE OXYGEN, NEGATIVELY CHARGED	35	35	6	6	0
125	OM2	OXIDE OXYGEN ON SP2 CARBON, NEGATIVELY CHARGED					
126	HNR+	H ON QUATERNARY NITROGEN	36	36	36	5	0
127	HIM+	H ON IMIDAZOLIUM-TYPE NITROGEN					
128	HPD+	H ON PROTONATED PYRIDINE NITROGEN					
129	HNN+	H ON AMIDINIUM-TYPE NITROGEN					
130	HNC+	H ON PROTONATED IMINE NITROGEN					
131	HGD+	H ON GUANIDINIUM-TYPE NITROGEN					
132	HN5+	H ON N5+, N5A+ OR N5B+					
133	CB	CARBON AS IN BENZENE, PYRROLE	37	37	2	1	0
134	NPYD	NITROGEN, AS IN PYRIDINE	38	38	9	8	0
135	NPYL	NITROGEN, AS IN PYRROLE	39	39	10	8	0
136	NC=C	NITROGEN ON N-C=C	40	40	10	8	0
137	NC=N	NITROGEN IN N-C=N					
138	NC=P	NITROGEN IN N-C=P					
139	NC%C	NITROGEN ATTACHED TO C-C TRIPLE BOND					
140	CO2M	CARBOXYLATE ANION CARBON	41	41	3	1	0
141	CS2M	CARBON IN THIOCARBOXYLATE ANION					
142	NSP	NITROGEN, TRIPLE BONDED	42	42	42	8	0
143	NSO2	NITROGEN IN SULFONAMIDES	43	43	10	8	0
144	NSO3	NITROGEN IN SULFONAMIDES, THREE O'S ON S					

145	NPO2	NITROGEN IN PHOSPHONAMIDES					
146	NPO3	NITROGEN IN PHOSPHONAMIDES, THREE O'S ON P					
147	NC%N	NITROGEN ATTACHED TO CYANO GROUP					
148	STHI	SULFUR AS IN THIOPHENE	44	44	16	15	0
149	NO2	NITRO GROUP NITROGEN	45	45	10	8	0
150	NO3	NITRATE GROUP NITROGEN					
151	N=O	NITROSO NITROGEN	46	46	9	8	0
152	NAZT	TERMINAL NITROGEN IN AZIDO OR DIAZO GROUP	47	47	42	8	0
153	NSO	DIVALENT NITROGEN REPLACING MONOVALENT O IN SO2 GROUP	48	48	9	8	0
154	O+	POSITIVELY CHARGED OXONIUM (TRICOORDINATE) OXYGEN	49	49	6	6	0
155	HO+	HYDROGEN ON O+ OXYGEN	50	50	21	5	0
156	O=+	POSITIVELY CHARGED OXENIUM (DICOORDINATE) OXYGEN	51	51	7	6	0
157	HO=+	HYDROGEN ON OXENIUM OXYGEN	52	52	21	5	0
158	=N=	NITROGEN IN C=N=N OR -N=N=N	53	53	42	8	0
159	N+=C	POSITIVELY CHARGED IMINIUM NITROGEN	54	54	9	8	0
160	N+=N	POSITIVELY CHARGED NITROGEN DOUBLE-BONDED TO N					
161	NCN+	N IN +N=C-N RESONANCE STRUCTURES - FORMAL CHARGE=1/2	55	55	10	8	0
162	NGD+	GUANIDINIUM-TYPE NITROGEN - FORMAL CHARGE=1/3	56	56	10	8	0
163	CGD+	GUANIDINIUM CARBON	57	57	2	1	0
164	CNN+	C IN +N=C-N RESONANCE STRUCTURES					
165	NPD+	PYRIDINIUM-TYPE NITROGEN - FORMAL CHARGE=1	58	58	10	8	0
166	OFUR	AROMATIC OXYGEN AS IN FURAN	59	59	6	6	0
167	C%	ISONITRILE CARBON	60	60	4	1	0
168	NR%	ISONITRILE NITROGEN [FC = 0] OR DIAZO NITROGEN [FC = 1]	61	61	42	8	0
169	NM	DEPROTONATED SULFONAMIDE N-; FORMAL CHARGE=-1	62	62	10	8	0
170	C5A	ALPHA CARBON IN 5-MEMBERED HETEROAROMATIC RING	63	63	2	1	0
171	C5B	BETA CARBON IN 5-MEMBERED HETEROAROMATIC RING	64	64	2	1	0
172	N5A	ALPHA AROM HETEROCYCLIC 5-RING NITROGEN	65	65	9	8	0
173	N5B	BETA AROM HETEROCYCLIC 5-RING NITROGEN	66	66	9	8	0
174	N2OX	SP2-HYDRIDIZED N-OXIDE NITROGEN	67	67	9	8	0
175	N3OX	SP3-HYDRIDIZED N-OXIDE NITROGEN	68	68	8	8	0
176	NPOX	PYRIDINE N-OXIDE NITROGEN	69	69	9	8	0
177	OH2	OXYGEN ON WATER	70	70	70	70	0
178	HS	H ATTACHED TO DIVALENT, DICOORDINATE S	71	71	5	5	0
179	HS=N	H ATTACHED TO TETRAVALENT, TRICOODR S DBL BONDED TO N					
180	HP	H ATTACHED TO TRI- OR TETRACOORDINATE PHOSPHORUS					
181	S-P	TERMINAL SULFUR BONDED TO PHOSPHORUS	72	72	16	15	0
182	S2CM	TERMINAL SULFUR IN THIOCARBOXYLATE ANION					
183	SM	TERMINAL SULFUR - FORMAL CHARGE=-1					
184	SSMO	TERMINAL SULFUR IN THIOSULFINATE GROUP					
185	SO2M	SULFUR IN NEGATIVELY CHARGED SULFINATE GROUP	73	73	18	15	0
186	SSOM	TRICOORD SULFUR IN THIOSULFINATE GROUP					
187	=S=O	SULFINYL SULFUR, EG. IN C=S=O	74	74	17	15	0
188	-P=C	PHOSPHOROUS DOUBLY BONDED TO CARBON	75	75	26	25	0
189	N5M	NEGATIVELY CHARGED N IN, E.G, TRI- OR TETRAZOLE ANION	76	76	9	8	0
190	CLO4	CHLORINE IN PERCHLORATE ANION, CLO4(-)	77	77	12	12	0
191	C5	GENERAL CARBON IN 5-MEMBERED HETEROAROMATIC RING	78	78	2	1	0
192	N5	GENERAL NITROGEN IN 5-MEMBERED HETEROCYCLIC RING	79	79	9	8	0
193	CIM+	C IN N-C-N IN IMIDAZOLIUM ION	80	80	2	1	0
194	NIM+	IMIDAZOLIUM-TYPE NITROGEN - FORMAL CHARGE=1/2	81	81	10	8	0
195	N5A+	POSITIVE N5A NITROGEN - FORMAL CHARGE=1					

196	N5B+	POSITIVE N5B NITROGEN - FORMAL CHARGE=1					
197	N5+	POSITIVE N5 NITROGEN - FORMAL CHARGE=1					
198	N5AX	N-OXIDE NITROGEN IN 5-RING ALPHA POSITION	82	82	9	8	0
199	N5BX	N-OXIDE NITROGEN IN 5-RING BETA POSITION					
200	N5OX	N-OXIDE NITROGEN IN GENERAL 5-RING POSITION					
201	FE+2	IRON +2 CATION	87	87	87	87	0
202	FE+3	IRON +3 CATION	88	88	88	88	0
203	F-	FLUORIDE ANION	89	89	89	89	0
204	CL-	CHLORIDE ANION	90	90	90	90	0
205	BR-	BROMIDE ANION	91	91	91	91	0
206	LI+	LITHIUM CATION	92	92	92	92	0
207	NA+	SODIUM CATION	93	93	93	93	0
208	K+	POTASSIUM CATION	94	94	94	94	0
209	ZINC	DIPOSITIVE ZINC	95	95	95	95	0
210	ZN+2	DIPOSITIVE ZINC					
211	CA+2	DIPOSITIVE CALCIUM	96	96	96	96	0
212	CU+1	MONOPOSITIVE COPPER	97	97	97	97	0
213	CU+2	DIPOSITIVE COPPER	98	98	98	98	0
214	MG+2	DIPOSITIVE MAGNESIUM CATION	99	99	99	99	0

Table A2-1 : types, symboles, descriptions, classes et la succession des dégénérescences de classes possibles des atomes du FF MMFF94 [Hal96a].

[Hal96a] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 490-519 (1996).

Annexe 3 : Particularités de MMFF94

La présente annexe représente un extrait de notre mémoire de DEA [Sta07].

A3.1. Bond, Angle, Stretch-Bend et Torsion Type

MMFF94 emploie un système dit de *Bond Type* (BT) [Hal96c] qui permet, par exemple, de différencier les liaisons simples et multiples dans une séquence alternée telle que . Sachant que les deux carbones sont hybridés sp^2, le FF ne peut pas « deviner » l'absence de double liaison entre ces deux atomes. Le système de BT permet de résoudre cette ambiguïté ; pour chaque liaison du système moléculaire, il faut définir si la liaison peut ou pas être multiple. S'il s'agit d'une liaison simple qui pourrait (en fonction des classes atomiques) être multiple, alors elle a un BT de 1. Autrement, le BT sera de 0. Par exemple, si l'on a deux atomes hybridés sp^2 liés par une simple liaison, le BT sera égal à 1, parce qu'il *pourrait* y avoir une double liaison entre deux atomes de ce type. Ceci est illustré à la Figure A3-1.

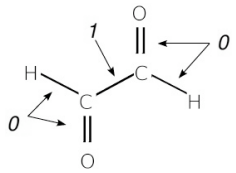


Figure A3-1 : Illustration de l'assignation des BTs.

Similairement, il y a lieu de définir un *Angle Type* (AT) (Table A3-1) et un *Stretch-Bend Type* (SBT) (Table A3-2) pour l'angle de valence *i-j-k*, ainsi qu'un *Torsion Type* (TT) (Table A3-3) pour l'angle de torsion *i-j-k-l* [Hal96c, Hal96d].

$AT_{i\text{-}j\text{-}k}$	
0	L'angle *i-j-k* est un angle de valence "normal"
1	Le lien *i-j* ou *j-k* a un BT de 1 (somme des BT = 1)
2	Les liens *i-j* et *j-k* ont tous les deux un BT de 1 (somme des BT = 2)
3	L'angle est inclus dans un cycle à trois pièces
4	L'angle est inclus dans un cycle à quatre pièces
5	L'angle est inclus dans un cycle à trois pièces, et la somme des BT est de 1
6	L'angle est inclus dans un cycle à trois pièces, et la somme des BT est de 2
7	L'angle est inclus dans un cycle à quatre pièces, et la somme des BT est de 1
8	L'angle est inclus dans un cycle à quatre pièces, et la somme des BT est de 2

Table A3-1 : Schéma d'attribution des AT pour un angle de valence *i-j-k* [Hal96c].

$SBT_{i\text{-}j\text{-}k}$	$AT_{i\text{-}j\text{-}k}$	$BT_{i\text{-}j}$	$BT_{j\text{-}k}$
0	0	0	0
1	1	1	0
2	2	0	1
3	2	1	1
4	4	0	0
5	3	0	0
6	5	1	0
7	5	0	1
8	6	1	1
9	7	1	0
10	7	0	1
11	8	1	1

Table A3-2 : Schéma d'attribution des SBT pour un angle de valence *i-j-k* [Hal96c].

$TT_{i\text{-}j\text{-}k\text{-}l}$	
0	L'angle *i-j-k-l* est un angle dièdre "normal"
1	Le lien *j-k* a un BT de 1
2	Les liens *i-j* et/ou *k-l* ont un BT de 1, mais *j-k* a un BT de 0 et est une liaison simple†
4	L'angle est inclus dans un cycle à quatre pièces
5	L'angle est inclus dan un cycle à cinq pièces, et au moins un des atomes est un carbone hybridé sp^3

Table A3-3 : Schéma d'attribution des TT pour un angle de torsion *i-j-k-l* [Hal96d].

On voit à la Table A3-1 que l'AT est défini sur base des BTs des deux paires d'atomes liés, mais aussi sur l'appartenance (ou non) à un cycle de 3 ou 4 pièces. À la différence de l'AT (dont il dépend), le SBT diffère selon que ce soit le lien *i-j* ou le lien *j-k*

† La nécessité que la liaison centrale *j-k* soit simple ne fait pas partie des conditions énoncées par l'auteur de MMFF94, mais a été déduite à travers la *Validation suite* (*cf.* Point 5.3.3). Dans la pratique, cette condition est vérifiée à travers les variables "mltb" et "sbmb", des propriétés des classes d'atomes développées au Point A3.3.

dont le BT est de 1 (Table A2-2). Le TT est construit sur base des BTs de ses liens et d'autres caractéristiques, telles que l'appartenance à un cycle à 4 ou 5 pièces et les classes atomiques (Table A3-3). On notera que le TT n'est jamais égal à 3 ; il s'agit d'un choix de l'auteur du FF, permettant de faire correspondre un cycle à 4 pièces avec un TT de 4 et un cycle à 5 pièces avec un TT de 5.

Ainsi, les paramètres du FF ne sont pas classés exclusivement en fonction d'une séquence de classes d'atomes, mais également en fonction du BT, AT, SBT et TT, pour les termes énergétiques correspondants.

A3.2. Attribution des paramètres

Comme pour la plupart des FFs, les paramètres de chaque terme énergétique de MMFF94 (*cf.* Point 2.1.3) sont rangés en fonction de la suite de classes d'atomes, mais aussi, comme indiqué au Point A3.1, en fonction des BT, AT, SBT et TT.

Cependant, ces listes de paramètres ne sauraient être exhaustives ; c'est pourquoi MMFF94 inclut des procédures d'attribution des paramètres manquant. Ces procédures s'appliquent graduellement, de sorte que le FF essaie d'abord d'attribuer des paramètres de remplacement les plus rigoureux possibles, mais si cette tentative échoue, une suite d'autres attributions, moins rigoureuses mais plus générales, sera encore envisageable.

Ces processus diffèrent d'un terme énergétique à l'autre ; d'une manière générale, en cas de manque de paramètres pour un terme énergétique et une suite d'atomes donnés, le FF commencera par rechercher dans les tables des paramètres voisins de ceux

manquants en modifiant, ou "dégénérant", les classes d'atomes selon une règle d'*Atom Class Equivalency* (ACE) [Hal96a]. Par exemple, un atome de type « HYDROGEN IN ALCOHOLS » (classe 21, type 73) pourra être transformé en un « H ATTACHED TO C » (classe 5, type 23, *cf.* Annexe 2). Cette procédure n'est employée que pour les termes énergétiques de déformation d'angle de valence, de torsion d'angle dièdre et de déformation hors du plan ; la succession des substitutions de classes atomiques est présentée en Annexe 2. Seuls les atomes périphériques voient leurs classes atomiques "dégénérées". Autrement dit, le FF ne change ni la classe de l'atome central dans un angle de valence ou dans un angle hors-plan, ni celle des deux atomes centraux dans un angle de torsion. À la cinquième tentative de dégénérescence, une classe d'atome 0 est attribuée. Elle renvoie vers des paramètres généraux de la liste, quand ils existent. Si la procédure d'ACE n'a pas permis de suppléer les paramètres manquant dans les tables, un système d'attribution de paramètres par défaut propre à chaque terme énergétique prend le relais [Hal96e]. Les termes énergétiques sont détaillés ci-dessous.

- Les élongations de liaison

Deux paramètres sont nécessaires pour caractériser une liaison *i-j* : la constante de force k_{ij} (mdyn.Å^{-1}) et la longueur de liaison de référence r_{0ij} (Å) (*cf.* Point 2.1.3).

En l'absence de ces paramètres, la longueur de liaison de référence est définie selon :

$$r_{0ij} = r_{0i} + r_{0j} - c\left|\chi_i - \chi_j\right|^{1,4} \qquad \text{[éq. A3-1]}$$

où r_{0i} et r_{0j} (Å) sont les rayons covalents et χ_i et χ_j sont les électronégativités de Pauling (telles que définies par Allred *et al.* [All58]) des éléments *i* et *j*. r_{0i} et r_{0j} sont tabulés par l'auteur en

fonction des classes atomiques de *i* et *j*, mais χ_i et χ_j sont tabulées en fonction du numéro atomique de *i* et *j*. La constante de proportionnalité *c* vaut 0,085 Å, sauf si *i* ou *j* est un hydrogène ; elle vaudra alors 0,050 Å. En réalité, cette formule de calcul n'est pas celle décrite par l'auteur de MMFF94. Dans la référence [Hal96e], une autre formule est proposée, sur base d'une plus ancienne, développée par Blom *et al.* [Blo85]. Lors de la validation de MMFF94 à l'aide d'une *Validation suite* (*cf.* Point 5.3.3), nous nous sommes aperçus que la règle de l'auteur du FF ne permettait pas de reproduire les résultats de la *Validation Suite*, alors que celle de Blom *et al.* convenait parfaitement ; c'est donc cette dernière que nous avons retenue.

La constante de force est alors calculée par :

$$k_{ij} = k_{ij}^0 \left(r_{0ij}^0 / r_{0ij}\right) \qquad \text{[éq. A3-2]}$$

où k_{ij}^0 (mdyn.Å^{-1}) et r_{0ij}^0 (Å) sont la constante de force et la longueur de liaison de référence standards tabulées en fonction des numéros atomiques de *i* et *j*.

- Les déformations d'angles de valence

L'angle de valence α pour le triplet d'atomes *i-j-k* réfère à une constante de force k_α (mdyn.Å.rad^{-2}) et une amplitude de référence θ_0 (rad).

À nouveau, si ces paramètres font défaut, la valeur de θ_0 est définie selon l'organigramme de la Figure A3-2 et k_α est donnée par :

$$k_\alpha = \frac{\mu J_i L_j J_k}{\left[\left(r_{0ij} + r_{0jk}\right)\theta_0^2 \times e^{2W}\right]} \qquad \text{[éq. A3-3]}$$

où $W = (r_{0ij} - r_{0jk})^2/(r_{0ij} + r_{0jk})^2$, μ est un facteur d'échelle valant d'ordinaire 1,75, mais qui est réduit de 85% si *i*-*j*-*k* est inclus dans un cycle à 4 pièces et de 5% s'il s'agit d'un cycle à 3 pièces. J et L (dont les unités globales du produit $J_iL_jJ_k$ sont en mdyn.Å^2 à l'éq. A3-3) sont des paramètres tabulés par l'auteur et ne dépendent que des numéros atomiques de *i*, *j* et *k*.

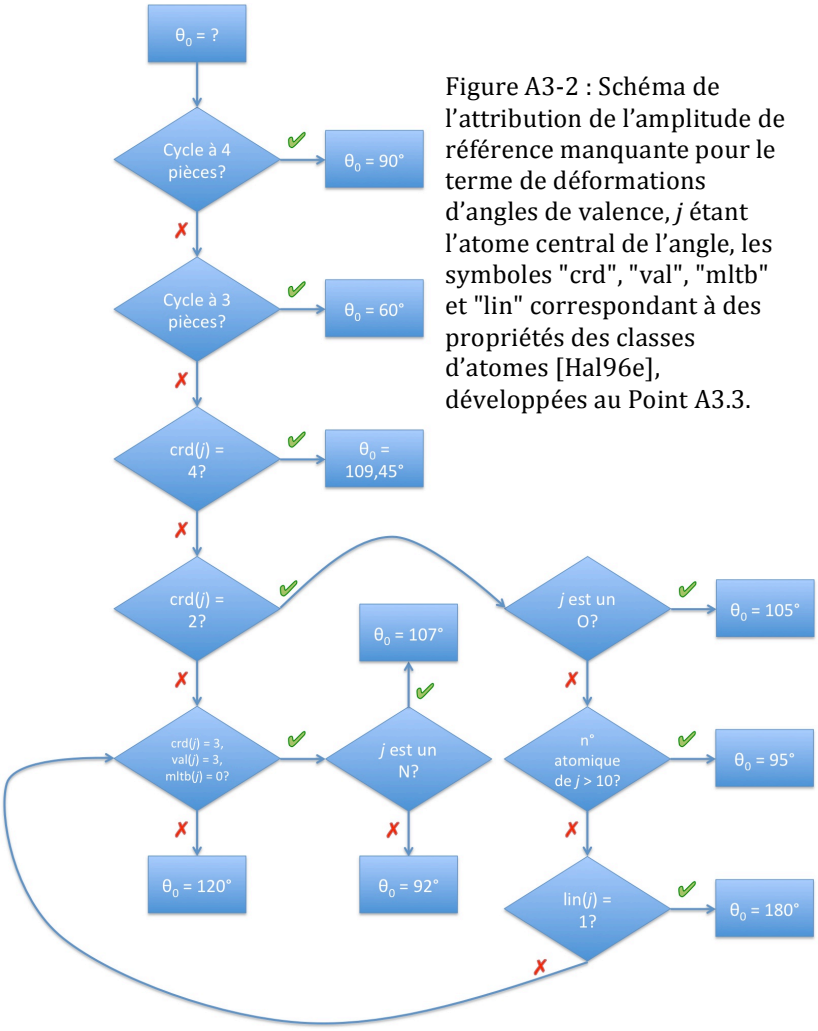


Figure A3-2 : Schéma de l'attribution de l'amplitude de référence manquante pour le terme de déformations d'angles de valence, *j* étant l'atome central de l'angle, les symboles "crd", "val", "mltb" et "lin" correspondant à des propriétés des classes d'atomes [Hal96e], développées au Point A3.3.

- Les couplages d'élongation de liaison et de déformation d'angle de valence

En cas de nécessité, les deux constantes de force spécifiques à ce terme énergétique peuvent être suppléées par des valeurs tabulées par l'auteur du FF en fonction de la période (dans le tableau de Mendeleïev) des atomes impliqués dans l'angle.

- Les déformations hors du plan

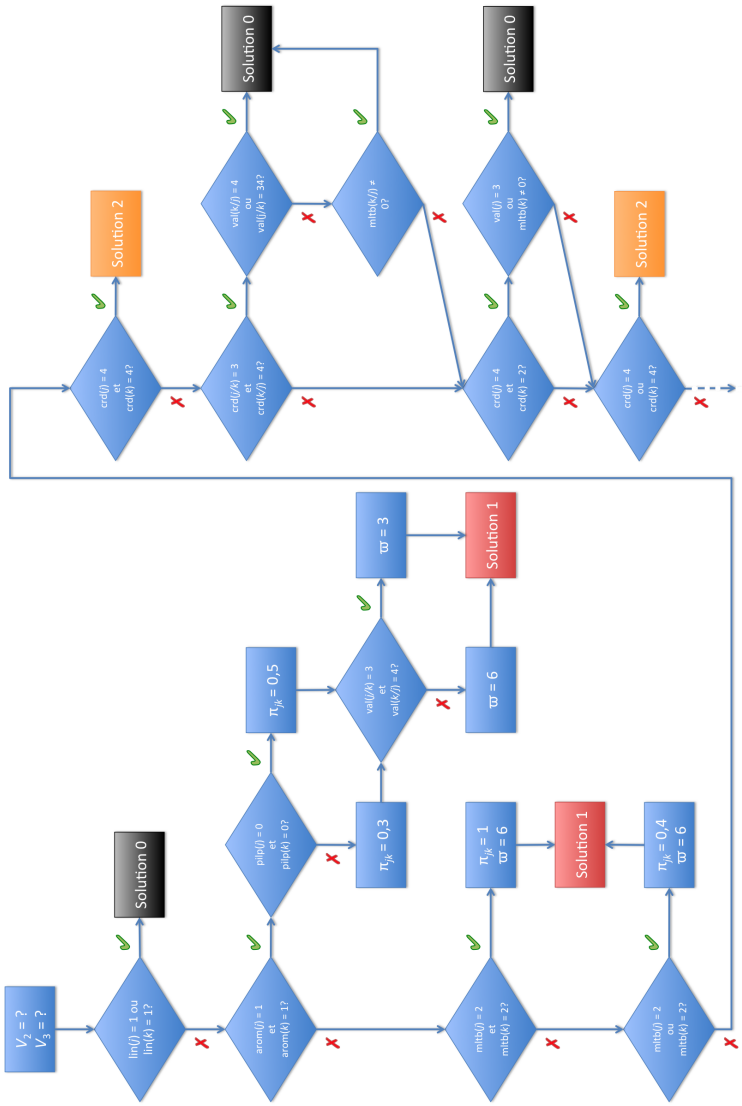
Aucune stratégie particulière n'est nécessaire pour trouver les paramètres manquants pour le terme de déformations hors du plan, sachant que la règle d'ACE suffit pour attribuer ces paramètres, quel que soit le cas envisagé.

- Les déformations d'angles dièdres

Les constantes de torsion manquantes V_2 et V_3 (kcal.mol^{-1}) pour l'angle dièdre *i-j-k-l* sont suppléées selon la procédure présentée à la Figure A3-3. V_1 vaudra systématiquement 0. Dans la Figure A3-3, la solution 0 correspond à l'annulation des constantes. Les solutions 1 à 3 correspondent aux jeux d'équations A3-4 à 6, respectivement :

Solution 1	Solution 2	Solution 3
$V_2 = 0$	$V_2 = 0$	$V_2 = -\sqrt{\varphi_j \varphi_k}$
$V_3 = \varpi \pi_{jk} \sqrt{U_j U_k}$	$V_3 = \frac{\sqrt{O_j O_k}}{\{[\mathrm{crd}(j)-1]\times[\mathrm{crd}(k)-1]\}}$	$V_3 = 0$
[éq. A3-4]	[éq. A3-5]	[éq. A3-6]

où ϖ est un facteur d'échelle (Figure A3-3), π_{jk}, φ_j et φ_k sont des constantes empiriques adaptées en fonction de l'organigramme (Figure A3-3), et les paires U_j et U_k, O_j et O_k (kcal.mol^{-1}) sont des paramètres tabulés par l'auteur, dépendant du numéro atomique des atomes centraux *j* et *k*. Le symbole "crd" correspond à des propriétés des classes d'atomes [Hal96e], développées au Point A3.3.


V_2 = ?
V_3 = ?
lin(j) = 1 ou lin(k) = 1?
Solution 0
arom(j) = 1 et arom(k) = 1?
pilot(j) = 0 et pilot(k) = 0?
π_{jk} = 0,3
π_{jk} = 0,5
val(k) = 3 val(j) = 4?
ϖ = 3
Solution 1
ϖ = 6
mitb(j) = 2 et mitb(k) = 2?
π_{jk} = 1 ϖ = 6
Solution 1
mitb(j) = 2 ou mitb(k) = 2?
π_{jk} = 0,4 ϖ = 6
crd(j) = 4 et crd(k) = 4?
Solution 2
crd(k) = 3 et crd(j) = 4?
val(k) = 4 ou val(j) = 34?
Solution 0
mitb(k(j)) ≠ 0?
crd(j) = 4 et crd(k) = 2?
val(j) = 3 ou mitb(k) ≠ 0?
Solution 0
crd(j) = 4 ou crd(k) = 4?
Solution 2

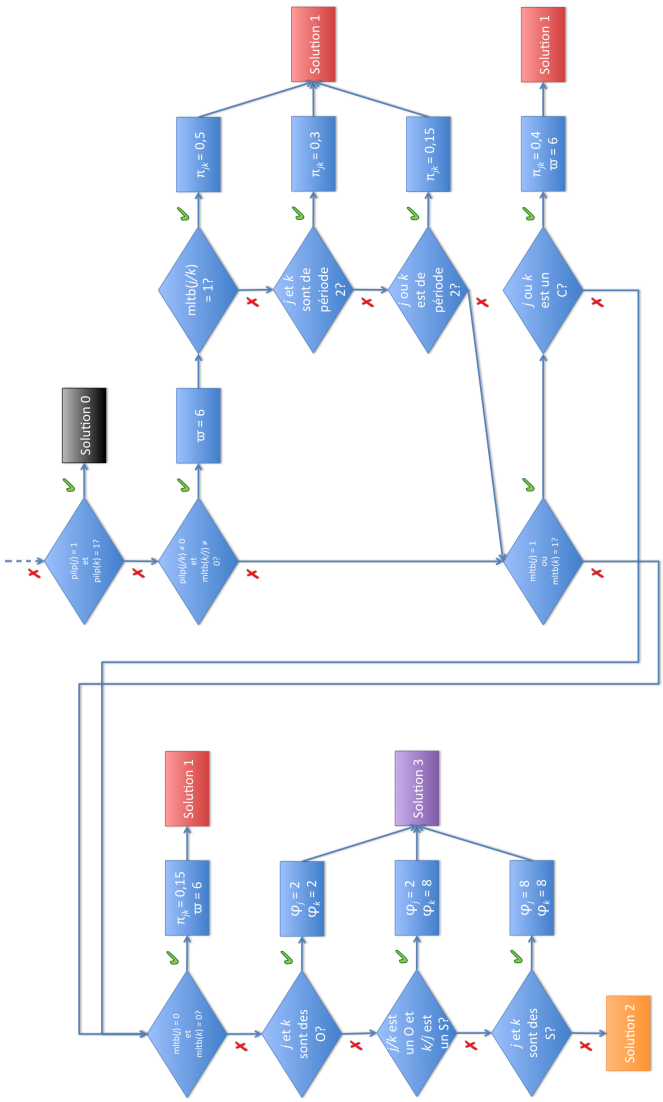


Figure A3-3 : Schéma de l'attribution des constantes de torsion manquantes pour le terme de déformations d'angles dièdres, *j* et *k* étant les atomes centraux de l'angle, les symboles "crd", "val", "mltb", "arom", "pilp" et "lin" correspondant à des propriétés des classes d'atomes [Hal96e], développées au Point A3.3. Les différentes solutions (0-3) sont explicitées dans le texte.

- Les interactions de van der Waals

Les paramètres du terme énergétique de van der Waals étant définis pour chaque classe d'atome, il n'y a besoin d'aucune alternative.

- Les interactions coulombiennes

D'une manière générale, les charges ponctuelles q_i et q_j (C) attribuées à une paire d'atomes *i* et *j* sont toujours assemblées par addition de *Bond-Charge Increments* (BCI) $\aleph_{ki}$ (C), sommées sur tous les voisins liés *k*, avec la charge atomique formelle q_i^0 (C) de l'atome (généralement nulle) selon :

$$q_i = q_i^0 + \sum_k \aleph_{ki} \qquad \text{[éq. A3-7]}$$

Ce système de construction des charges ponctuelles en fonction des voisins liés permet de rendre compte de la polarité des liens *i*-*k* et le BCI de l'atome *k* vers l'atome *i* sera l'opposé de celui de l'atome *i* vers l'atome *k*, soit $\aleph_{ki} = -\aleph_{ik}$. On notera que les charges atomiques formelles q_i^0 ne sont pas tabulées en fonction des classes atomiques, mais bien des types d'atomes.

Toujours au sujet des q_i^0, l'éq. A3-7 s'étoffe lorsqu'elles sont négatives : on a alors un partage des q_k^0 des atomes voisins liés *k*, en plus des $\aleph_{ki}$. On obtient ainsi :

$$q_i = [1 - \mathrm{crd}(i)\beth_i]q_i^0 + \beth_k \sum_k q_k^0 + \sum_k \aleph_{ki} \qquad \text{[éq. A3-8]}$$

où $\beth_i$ et $\beth_k$ sont des facteurs d'ajustement de charge formelle tabulés par l'auteur de MMFF94 en fonction des classes

atomiques. Le symbole "crd" correspond à des propriétés des classes d'atomes [Hal96e], développées au Point A3.3.

Lorsqu'un BCI $\aleph_{ki}$ est manquant, il peut être construit à partir de *Partial Bond Charge Increments* λ_i (C) définis pour chaque classe d'atome par l'auteur, selon :

$$\aleph_{ki} = \lambda_i - \lambda_k \qquad \text{[éq. A3-9]}$$

On notera que, lorsque cette règle sera employée, la charge atomique sera calculée avec la formule habituellement réservée aux types d'atomes possédant une q_i^0 négative (éq. A3-8).

A3.3. Propriétés associées aux classes atomiques

À chaque classe d'atome, le FF MMFF94 assigne une série de propriétés structurales et électroniques qui sont mises à contribution dans les règles d'attribution de TT et de paramètres manquants. Celles-ci sont tabulées par l'auteur dans la référence [Hal96e], sous la série d'abréviations suivante :

- "crd" est le nombre de voisins liés chimiquement,
- "val" est la valence (lorsque deux chiffres sont renseignés, par exemple 34, cela signifie que la valence peut être aussi bien de 3 que de 4),
- "pilp" est la présence de paires libres (0 = pas de paire libre, 1 = une ou plusieurs paire(s) libre(s)),
- "mltb" est l'indicateur de liaisons multiples (2 = double, 3 = triple, 0 = simple, 1 = simple liaison raccourcie par une forte délocalisation sur un atome voisin),
- "arom" est l'indicateur d'aromaticité (0 = classe d'atome n'intervenant pas dans des cycles aromatiques, 1 = classe d'atome intervenant dans des cycles aromatiques),

- "lin" est l'indicateur de linéarité (0 = atome non-linéaire, 1 = atome di-coordiné linéaire),
- "sbmb" est l'indicateur de *Single Bond / Multiple Bond*, c'est-à-dire des classes atomiques qui, pour sbmb = 1, peuvent former soit une liaison multiple soit une liaison simple délocalisée avec un voisin hybridé *sp* ou sp^2 (tels que les carbones centraux d'un butadiène). Dans tous les autres cas, sbmb vaut 0.

A3.4. Références

[All58] A.L. Allred and E.G. Rochow, Journal of Inorganic Nuclear Chemistry **5**, 264-268 (1958).

[Blo85] R. Blom and A. Haaland, Journal of Molecular Structure **128**, 21-27 (1985).

[Hal96a] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 490-519 (1996).

[Hal96c] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 553-586 (1996).

[Hal96d] T.A. Halgren and R.B. Nachbar, Journal of Computational Chemistry **17**, 587-615 (1996).

[Hal96e] T.A. Halgren, Journal of Computational Chemistry **17**, 616-641 (1996).

[Sta07] N. Staelens, Étude de la formation de tubules organiques non-covalents par des méthodes de la chimie théorique, Mémoire de DEA, Université de Namur : Namur, Belgique (2007).

Annexe 4 : Nombre de paires et triplets et possibilités de nouvelles jonctions par l'ajout d'une CD dans les assemblages successifs de β- et γ-CDs sans et avec eau (Tables A4-1 à A4-6)

Pour un tubule de 6 CDs dans l'eau, la longueur de la boîte périodique, 48 Å, implique l'apparition d'une jonction par les PBCs (*cf.* Point 5.5.1.2) entre le début/la fin du tubule et la fin/le début de l'image produite par les PBCs, notée entre crochets "[…]" (Tables A4-2 et 4). Il en résulte ainsi un tubule virtuellement infini.

Dans certains cas, une même jonction H•H fait partie de deux triplets H•HT•H – c'est-à-dire le motif H•TH•HT•H. Ces derniers sont notés "1 (2)" (Table A4-3 et 4).

β-CD sans eau					
# CDs	tubules	# H•H	# H•T	# T•T	# H•HT•H
2	H•H	1	–	–	–
3	H•HT•H	1	1	–	1

Table A4-1 : Nombre de paires et triplets dans les assemblages successifs de β-CDs tels qu'obtenus sans eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

β-CD dans l'eau					
# CDs	tubules	# H•H	# H•T	# T•T	# H•HT•H
2	H•H	1	–	–	–
	H•T	–	1	–	–
3	H•HT•H	1	1	–	1
4	H•HT•TH•H	2	–	1	–
6	H•HT•TH•HT•TH•H[T•T]	3	–	3	–

Table A4-2 : Nombre de paires et triplets dans les assemblages successifs de β-CDs tels qu'obtenus dans l'eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

γ-CD sans eau					
# CDs	tubules	# H•H	# H•T	# T•T	# H•HT•H
2	H•H	1	–	–	–
	H•T	–	1	–	–
	T•T	–	–	1	–
3	H•HT•H	1	1	–	1
4	H•HT•HT•H	1	2	–	1
	H•HT•HT•T	1	1	1	1
	H•TH•HT•H	1	2	–	1 (2)
	T•TH•HT•H	1	1	1	1
5	H•HT•HT•HT•H	1	3	–	1
	H•HT•HT•HT•T	1	2	1	1
	H•HT•HT•TH•T	1	2	1	1
	H•TH•HT•HT•H	1	3	–	1 (2)
	H•TH•HT•HT•T	1	2	1	1 (2)
6	H•HT•HT•HT•HT•H	1	4	–	1
	H•HT•HT•HT•HT•T	1	3	1	1
	H•HT•HT•HT•TH•H	2	2	1	1
	H•HT•HT•HT•TH•T	1	3	1	1
	H•HT•HT•TH•HT•H	2	2	1	2
	H•HT•HT•TH•TH•H	2	2	1	2
	H•TH•HT•HT•HT•H	1	4	–	1
	H•TH•HT•HT•HT•T	1	3	1	1 (2)
	H•TH•TH•HT•HT•H	1	4	–	1 (2)
	H•TH•TH•TH•TH•T	–	5	–	–
	T•HT•HT•TH•TH•T	–	4	1	–
	T•TH•HT•HT•HT•H	1	3	1	1

Table A4-3 : Nombre de paires et triplets dans les assemblages successifs de γ-CDs tels qu'obtenus sans eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

γ-CD dans l'eau					
# CDs	tubules	# H•H	# H•T	# T•T	# H•HT•H
2	H•H	1	–	–	–
	H•T	–	1	–	–
3	H•HT•H	1	1	–	1
4	H•HT•HT•H	1	2	–	1
	H•HT•HT•T	1	1	1	1
	H•HT•TH•H	2	–	1	–
	H•TH•HT•H	1	2	–	1 (2)
5	H•HT•HT•HT•H	1	3	–	1
	H•HT•HT•HT•T	1	2	1	1
	H•TH•HT•HT•H	1	3	–	1 (2)
	H•TH•HT•HT•T	1	2	1	1 (2)
	T•TH•HT•HT•H	1	2	1	1
6	H•HT•HT•TH•HT•H[T•T]	2	2	2	2
	H•TH•HT•HT•HT•H[T•T]	1	4	1	1 (2)
	H•TH•HT•HT•HT•T[H•T]	1	4	1	1 (2)
	T•TH•HT•HT•HT•H[T•H]	1	4	1	1
	T•TH•HT•HT•HT•T[H•H]	2	2	2	1
	T•TH•TH•HT•HT•T[H•H]	2	2	2	1 (2)

Table A4-4 : Nombre de paires et triplets dans les assemblages successifs de γ-CDs tels qu'obtenus dans l'eau (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

γ-CD sans eau				
		Possibilité de nouvelles jonctions par l'ajout d'une CD		
# CDs	tubules	H•H	H•T	T•T
3	H•HT•H	✗	✓	✓
4	H•HT•HT•H	✗	✓	✓
	H•HT•HT•T	✓	✓	✓
	H•TH•HT•H	✗	✓	✓
	T•TH•HT•H	✓	✓	✓
5	H•HT•HT•HT•H	✗	✓	✓
	H•HT•HT•HT•T	✓	✓	✓
	H•HT•HT•TH•T	✓	✓	✓
	H•TH•HT•HT•H	✗	✓	✓
	H•TH•HT•HT•T	✓	✓	✓

Table A4-5 : Possibilités de nouvelles jonctions par l'ajout d'une CD dans les assemblages successifs de γ-CDs sans eau en DM (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

γ-CD dans l'eau				
# CDs	tubules	Possibilité de nouvelles jonctions par l'ajout d'une CD		
		H•H	H•T	T•T
3	H•HT•H	✗	✓	✓
4	H•HT•HT•H	✗	✓	✓
	H•HT•HT•T	✓	✓	✓
	H•HT•TH•H	✗	✓	✓
	H•TH•HT•H	✗	✓	✓
5	H•HT•HT•HT•H	✗	✓	✓
	H•HT•HT•HT•T	✓	✓	✓
	H•TH•HT•HT•H	✗	✓	✓
	H•TH•HT•HT•T	✓	✓	✓
	T•TH•HT•HT•H	✓	✓	✓

Table A4-6 : Possibilités de nouvelles jonctions par l'ajout d'une CD dans les assemblages successifs de γ-CDs dans l'eau en DM (Tinker, Dynamic, MMFF94). Le • symbolise les jonctions.

Annexe 5 : Représentation des arrangements parallèles et perpendiculaires moyennés sur les DMs de production avant déformation des tubules de CDs/DPP

Dans les Figures A5-1 à 5, nous présentons les structures moyennes de chacun des assemblages CDs/DPP lors des DMs, sur la durée de stabilité des tubules, telle que rapportée à la Table 5-9. Les structures moyennes ont été calculées par gOpenMol [WWW] sur base des coordonnées atomiques issues des DMs de production.

Si la disposition des DPPs évolue par rapport à l'arrangement de départ (Figures 5-15 et 5-17) dans la plupart des cas, on remarque cependant aux Figures A5-1 et 3 que l'arrangement $1^{//}$ n'évolue pas pour le DPB, indépendamment du type de CD. Il en va de même pour le DPH dans le tubule de β-CDs, ainsi qu'illustré à la Figure A5-2. Concernant les arrangements γ-CDs/DPH (Figure A5-4), ce sont les modes $2^{//}$ et $6^{//}$ qui demeurent intacts. Si la conformation de $5^{//}$ évolue par rapport aux coordonnées de départ, il est intéressant de remarquer que $5^{\perp}$ prend la disposition initialement donnée à son homologue parallèle, cette dernière faisant ainsi figure d'agencement métastable. En revanche, aucune conservation des arrangements de départ n'est observée pour les combinaisons γ-CDs/DPO (Figure A5-5).

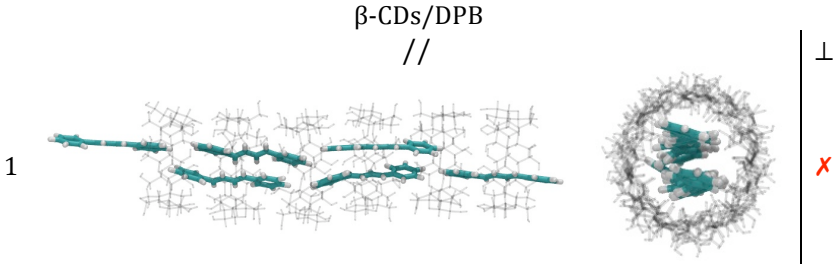


Figure A5-1 : Représentation de la structure moyenne de l'arrangement 1 parallèle sur la DM de production du tubule de β-CDs/DPB (Tinker, Dynamic, MMFF94). La ✗ signifie que la perte de l'aspect tubulaire s'est produite durant l'étape d'équilibrage.

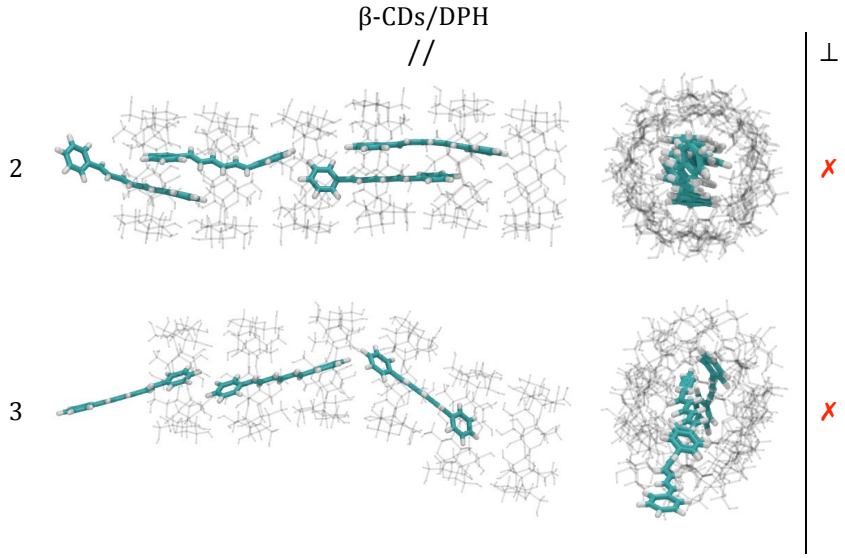


Figure A5-2 : Représentation de la structure moyenne des arrangements 2 et 3 parallèles sur la DM de production du tubule β-CDs/DPH (Tinker, Dynamic, MMFF94). La ✗ signifie que la perte de l'aspect tubulaire s'est produite durant l'étape d'équilibrage.

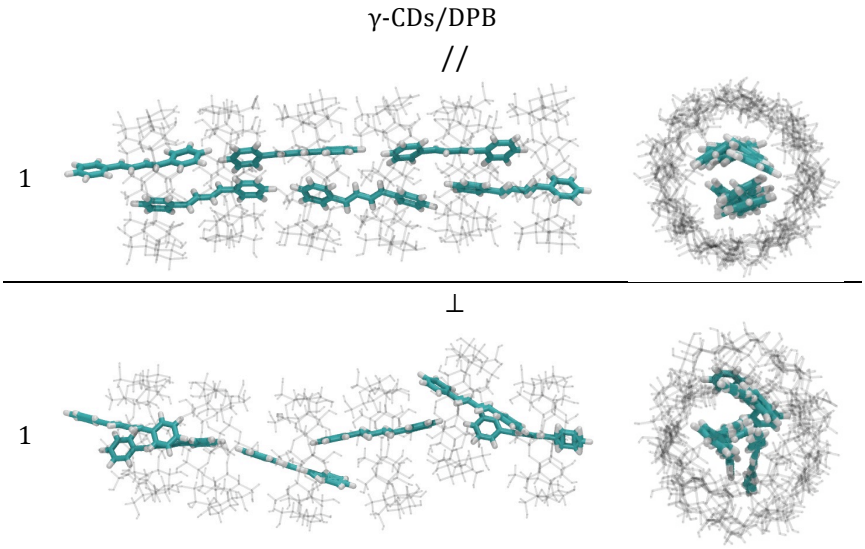
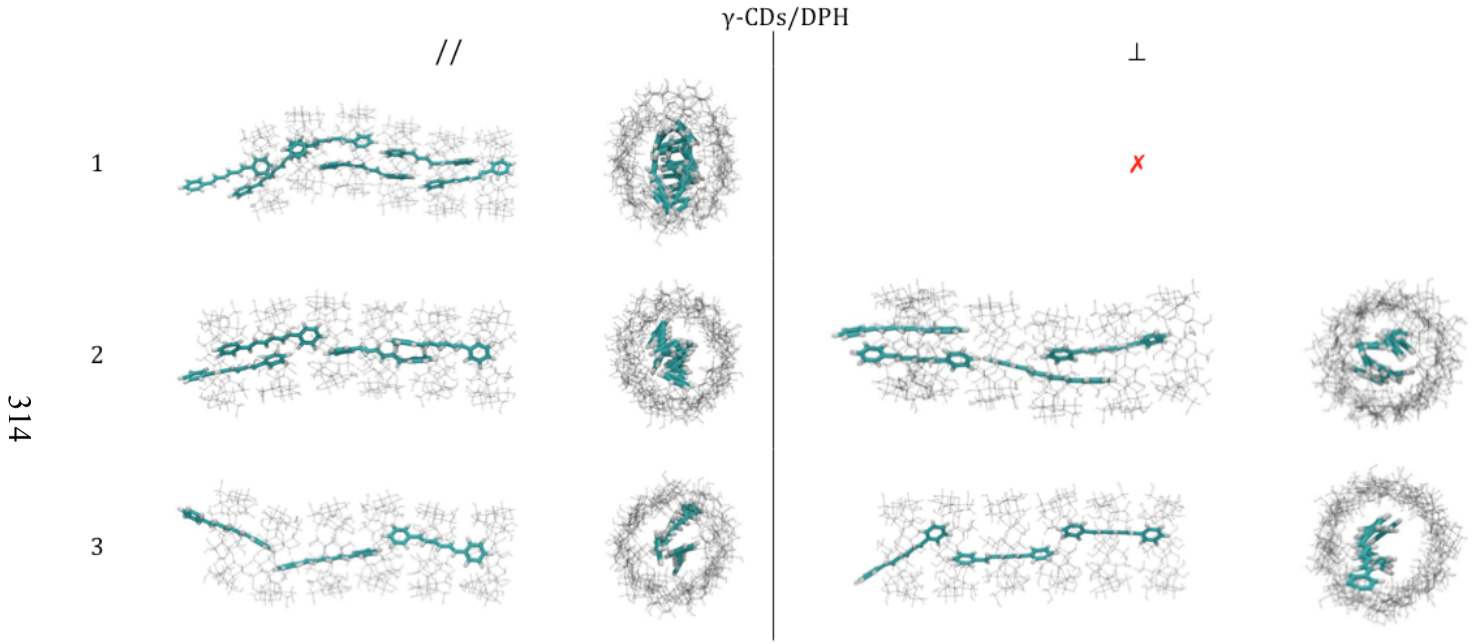


Figure A5-3 : Représentation de la structure moyenne des arrangements 1 parallèle et perpendiculaire sur la DM de production du tubule de γ-CDs/DPB (Tinker, Dynamic, MMFF94).


γ-CDs/DPH
//
⊥
1
2
3
✗

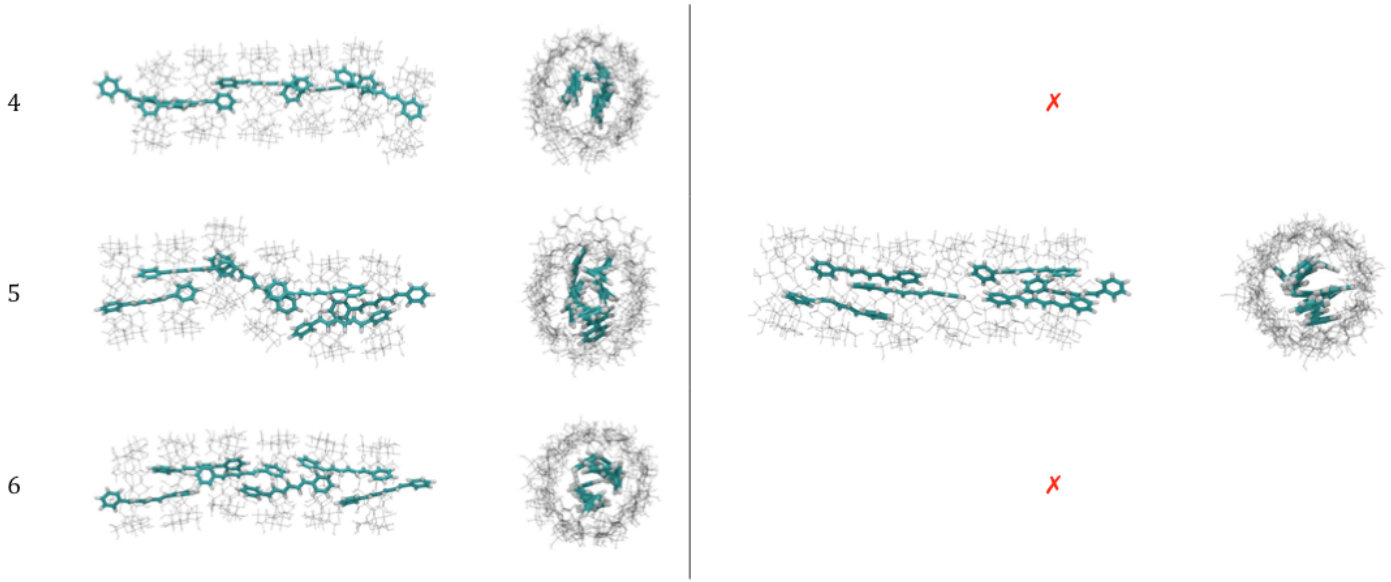
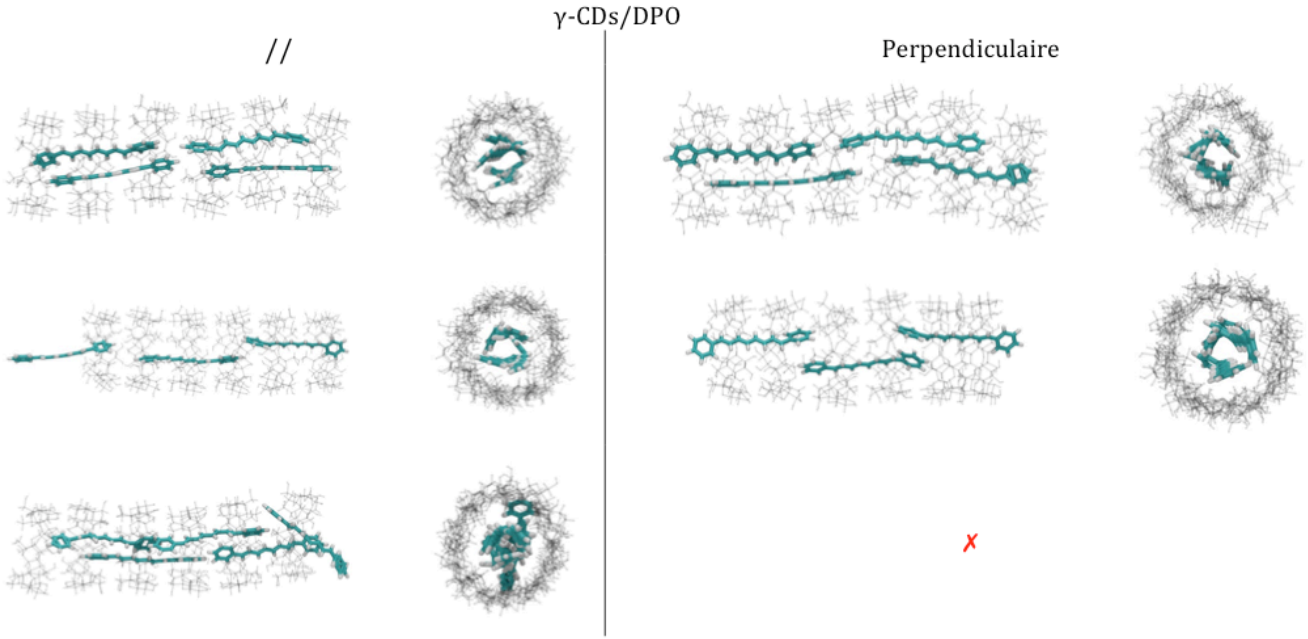


Figure A5-4 : Représentation de la structure moyenne des arrangements 1 à 6 parallèles et perpendiculaires sur la DM de production du tubule de γ-CDs/DPH (Tinker, Dynamic, MMFF94). La ✗ signifie que la perte de l'aspect tubulaire s'est produite durant l'étape d'équilibrage.


γ-CDs/DPO
//
Perpendiculaire
2
3
4
✗

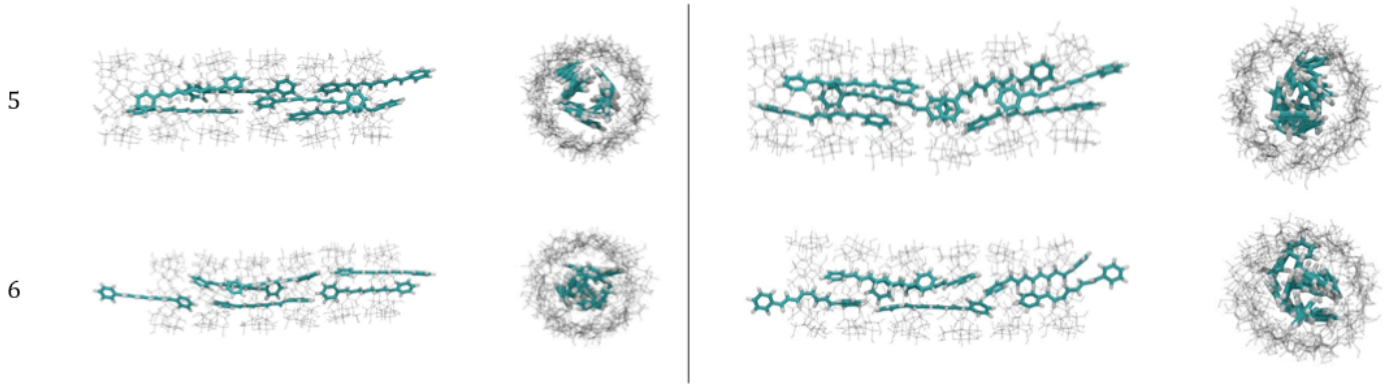


Figure A5-5 : Représentation de la structure moyenne des arrangements 2 à 6 parallèles et perpendiculaires sur la DM de production du tubule de γ-CDs/DPO (Tinker, Dynamic, MMFF94). La ✗ signifie que la perte de l'aspect tubulaire s'est produite durant l'étape d'équilibrage.

Référence

[WWW] Site internet de gOpenMol :
http://www.csc.fi/english/pages/g0penMol (consulté le 08 janvier 2013).

Annexe 6 : Analyse approfondie du blocage conformationnel résultant en une répulsion des ions Ag^+ avec trois des douze bases lors de la dynamique moléculaire B du brin 1

Lors des analyses énergétiques des DM des différents brins de polynucléotide avec les ions Ag^+, nous avons observé que l'énergie d'interaction moyenne des ions Ag^+ est légèrement négative avec les bases nucléiques, à l'exception de la DM B du brin 1 (*cf.* Point 6.5.2.1). Afin d'élucider cette anomalie, des analyses conformationelles et énergétiques approfondies ont été menées.

L'énergie d'interaction positive des bases nucléiques du brin 1, composé de douze unités cytosine, avec les ions Ag^+ à la DM B (Graphe 6-12) est due à la contribution de trois bases sur douze. Ces cytosines sont situées au milieu du brin, et nous y ferons référence par la suite à travers les appellations base 4, base 5 et base 6, en rapport avec leur position dans la chaîne nucléique.

Au cours de cette DM, toutes les bases nucléiques ont des énergies d'interaction avec les ions Ag^+ limitées entre -10 et 10 $kcal.mol^{-1}$, à l'exception de trois d'entre elles. Les énergies d'interaction moyennes avec les ions Ag^+ de celles-ci sont rapportées à la Table A6-1. Concernant les bases 4 et 6, leur énergie d'interaction avec les ions Ag^+ varie au cours de la DM entre -0,27 et 18,77 $kcal.mol^{-1}$ et entre -27,66 et 22,22 $kcal.mol^{-1}$, respectivement.

	Einter totale	Einter Coulomb	Einter vdW
Base 4	8,49	8,77	-0,28
Base 5	28,18	35,01	-6,82
Base 6	6,99	9,33	-2,34

Table A6-1 : Énergies d'interaction moyennes totales, de Coulomb et de vdW du triplet d'ions Ag^+ avec les bases 4, 5 et 6 du brin 1, en $kcal.mol^{-1}$. Les valeurs représentent des moyennes sur la DM B, de 10 ns. (Tinker, Dynamic, Amber).

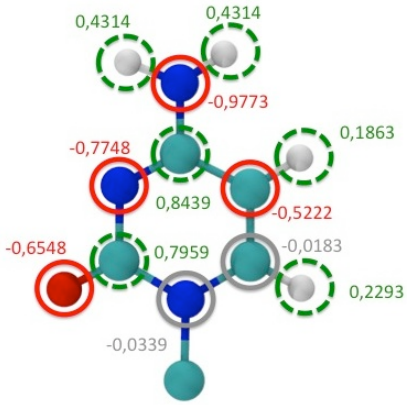


Figure A6-1 : Distribution des charges ponctuelles sur les atomes de la cytosine, selon le FF Amber (*Parm99*) [Wan00]. Les charges positives sont notées en vert et les négatives en rouge. Les charges inférieures à 0,1 sont notées en gris afin d'insister sur leur plus faible importance. Les atomes de carbone sont en vert, l'azote en bleu, l'hydrogène en blanc et l'oxygène en rouge.

Il ressort des valeurs de la Table A6-1 que le terme de Coulomb domine les interactions Ag^+-bases. Ceci est à mettre en parallèle avec l'orientation et la proximité des bases par rapport au triplet d'ions Ag^+. En effet, une observation systématique des cytosines dans les DM A-D du brin 1 avec Ag^+ a révélé que ces bases s'orientent préférentiellement avec l'atome d'oxygène dirigé vers les ions Ag^+. En revanche, les bases 4-6 dans la DM B ont, au plus souvent, leurs atomes d'hydrogène tournés vers le triplet d'Ag^+. Sachant que l'O porte une charge partielle négative alors que les atomes d'H ont une charge partielle positive (Figure A6-1), la répulsion coulombienne provient donc en partie de l'orientation des bases par rapport aux ions Ag^+. L'importance de ce facteur dépend aussi de la proximité des bases aux ions Ag^+. La fréquence de distribution des distances entre le COM de l'agrégat d'Ag^+ et du COM de chaque base nucléique a donc été calculée sur base de la trajectoire issue de la DM B du brin 1 (Figure A6-2).

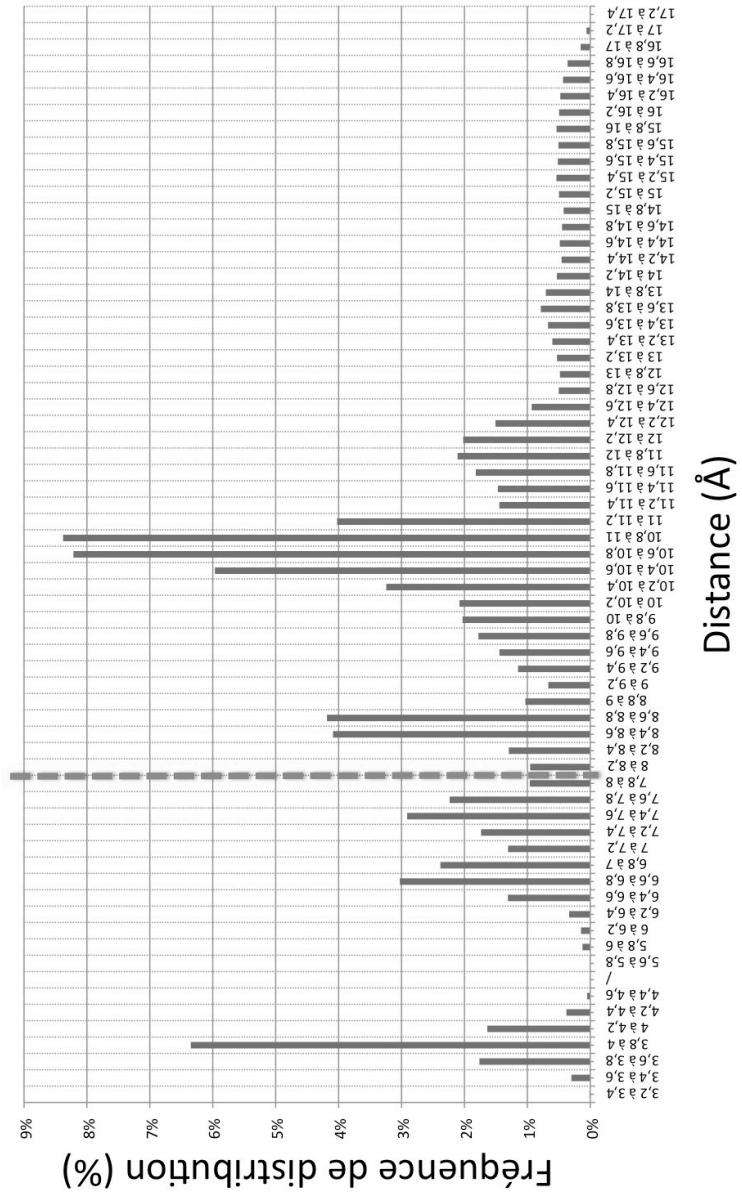


Figure A6-2 : Fréquence de distribution des distances entre le COM de l'agrégat d'Ag^+ et le COM de chaque base nucléique pour la DM B du brin 1 (Tinker, Dynamic, Amber).

Le trait discontinu à la Figure A6-2 marque la séparation entre les domaines de distance explorés, à gauche, par les bases 4-6, et à droite, par les autres bases lors de la DM B du brin 1. Les bases 4-6 sont donc effectivement plus proches des ions Ag^+ que les autres bases. On remarquera en particulier le pic pour la catégorie "3,8 à 4,4 Å", dans lequel s'inscrit la distance moyenne entre le COM du triplet d'ions Ag^+ et le COM de la base 5, 3,91 Å, c'est-à-dire la cytosine dont l'énergie d'interaction positive est la plus importante avec les Ag^+ (Table A6-1). Ces distances moyennes sont respectivement de 7,65 et 6,77 Å pour les bases 4 et 6.

Afin de démontrer que cette proximité et ces orientations énergétiquement défavorables des bases 4-6 par rapport aux Ag^+ lors de la DM B ont été provoquées par le reploiement du brin 1, une série d'optimisations de géométrie ont été entreprises dans différentes conditions. De la trajectoire issue de la DM B du brin 1 avec Ag^+, les trois fichiers de coordonnées atomiques présentant les énergies d'interaction les plus défavorables pour les bases 4-6 ont été extraits. Dans un premier temps, une optimisation de géométrie a été conduite sur chacune de ces structures, au cours de laquelle seules les coordonnées des atomes de la base concernée (4, 5 ou 6) ont pu varier (conditions A). Ensuite, en repartant des fichiers de coordonnées extraits de la trajectoire de la DM, tous les atomes ont été supprimés, à l'exception de ceux de la base concernée, de l'atome de C auquel la base est attachée et des ions Ag^+. Nous avons alors procédé à une nouvelle optimisation de géométrie, en figeant les Ag^+ et l'atome de C auquel la base est attachée (conditions B). Pour chaque cas, nous présentons à la Table A6-2 les énergies d'interaction entre le triplet d'Ag^+ et la base concernée avant et après chaque type d'optimisation, pour les trois fichiers de coordonnées.

	Fichier de coordonnées	Avant optimisation	Optimisation selon les conditions A	Optimisation selon les conditions B
Base 4	A	17,41	14,41	-74,94
	B	18,20	13,32	-89,86
	C	18,77	11,83	-85,15
Base 5	D	41,40	33,92	-110,50
	E	42,35	31,67	-110,37
	F	41,33	33,53	-128,76
Base 6	G	22,22	9,57	-21,22
	H	21,94	9,75	-10,30
	I	21,88	7,54	-20,19

Table A6-2 : Énergies d'interaction, en $kcal.mol^{-1}$, du triplet d'ions Ag^+ avec les bases 4, 5 et 6 du brin 1pour les fichiers de coordonnées présentant les énergies d'interaction les plus défavorables. Les valeurs sont renseignées avant et après optimisation de géométrie, selon les conditions A et B (Tinker, Dynamic, Minimize, Amber).

Dans tous les cas considérés à la Table A6-2, seule l'optimisation de géométrie selon les conditions B a abouti à des énergies d'interaction négatives entre le triplet d'ions Ag^+ et la base observée. Ceci confirme l'hypothèse formulée plus haut selon laquelle les interactions répulsives sont provoquées par les conformations générées par le reploiement du brin 1 dans la DM B. En effet, dans les conditions A, la disposition des groupements qui environnent les bases 4-6 limite les possibilités de réorientation de ces dernières. Ainsi, les valeurs d'énergie d'interaction entre le triplet d'ions Ag^+ et les bases 4-6 après optimisation selon les conditions A demeurent positives (Table A6-2). Cet effet est en outre illustré à la Figure A6-3 pour le fichier de coordonnées F et la base 5.

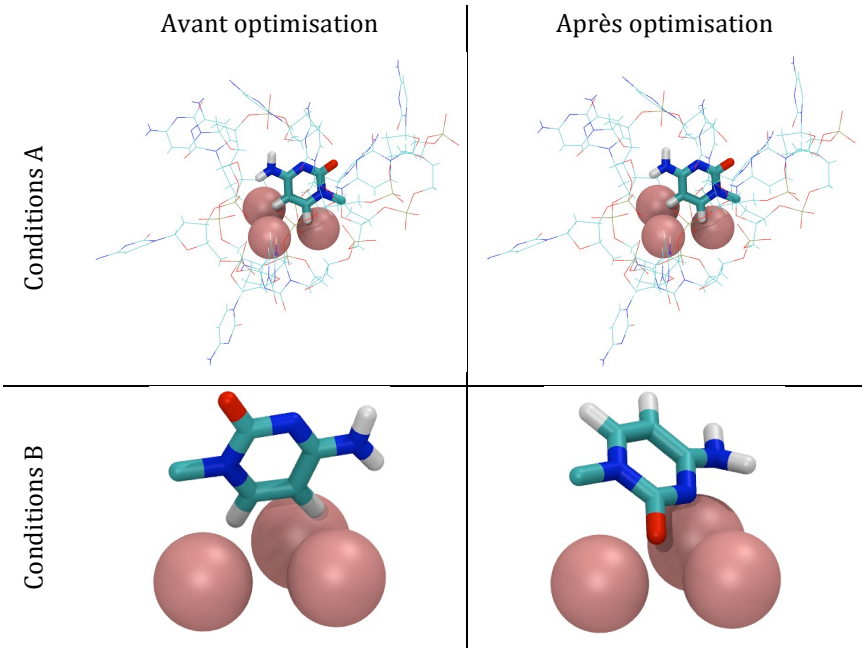


Figure A6-3 : Schématisation des structures avant et après optimisation de géométrie de la base 5 dans le fichier de coordonnées F, selon les conditions A et B (Tinker, Minimize, Amber).

Le mouvement de la base 5 lors de l'optimisation de géométrie selon les conditions A est de très faible amplitude, reflétant le faible changement d'énergie d'interaction entre cette base et le triplet d'ions Ag^+ (Table A6-2). En revanche, il y a un grand changement avec les conditions B : alors que les H porteurs d'une charge partielle positive (Figure A6-1) pointent vers les Ag^+ avant l'optimisation, c'est l'O, partiellement chargé négativement, qui se rapproche des ions Ag^+ pendant l'optimisation (Figure A6-3).

Références

[Wan00] J. Wang and P. Cieplak, Journal of Computational Chemistry **21**, 1049-1074 (2000).