

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
*Université Ibn Khaldoun – TIARET*



*Faculté des Sciences de la Matière*  
*Département de chimie*

## **Mémoire**

*Présenté par :*

*Melle BOUABDELLI MOKHTARIA*

*Pour obtenir le diplôme de*

### **Master**

**Filière : Chimie**

**Spécialité : Chimie Physique des Matériaux**

**Sujet :**

**Etude théorique d'un dipeptide Ala Met par deux méthodes théoriques : semi empirique et Ab -initio.**

**Soutenu le : 30 Mai 2015**

**Devant le jury :**

• Mme SOUALMI	MCA	Président
• Mr ADJADJ.A	MAA	Examineur
• Mr CHADLI	MAA	Examineur
• Mme. DRISSI. M	MCB	Encadreur

# Remerciement

*Avant tout, louange à "Allah", notre créateur et mètre de l'univers, de toutes ces boutés, s'avoir envoyé à nous tous le prophète "Mohamed" (I) qui doit être notre premier éducateur, puis de nous avoir donné tout le courage pour terminer ce travail de recherche.*

*Je tien tout d'abord à remercier notre encadreur **M Drissi Mokhtar**, pour la confiance qu'elle m'a accordé en me proposant ce thème. De plus, son enthousiasme, son encouragement, sa disponibilité au cours de ce travail et ses conseils judicieux,*

*Je tiens aussi à remercier.*

*🌸 Je remercie chaleureusement ma famille pour toute l'aide et soutien, moral et économique, qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études. J'espère être à la hauteur de leurs espérances et me montrer dignes de leurs confiances et de leurs encouragements.*

*🌸 J'adresse mes remerciements chaleureux à tous les professeurs en générale du CPM et en particulier, Boucabcha Nourdin et MEGROUSS Youcef et qui m'ont enseigné au cours du cursus universitaire.*

*🌸 Et bien sûr, merci à tous mes amis avec qui j'ai gardé des souvenirs très agréables des bons moments vécus ensemble.*

*🌸 En fin, mes vifs remerciements aux membres de jury et à son président avec qui je vais soutenir ce mémoire et juger de sa qualité.*

*Et pour finir, un dernier remerciement à tous nos collègues et amis de la promotion CPM 2015-2016 de l'université Ibn Khaldoun, pour leur soutien et aide et tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail tout en leurs souhaitons un avenir plein de réussite.*

**Bouabdelli Mokhtar**

# *œ Dédicace œ*

*Au nom de dieu et par sa volonté et son aide qui enrichit mes savoirs.  
Ces savoirs qui m'ont mené à réaliser ce travail, dont  
j'en suis comblé et fier.*

*La science consiste à oublier ce qu'on croit savoir, et la sagesse  
à ne pas s'en soucier.*

*Rien n'est aussi beau à offrir que le fruit d'un labour qu'on dédie du  
fond du cœur à ceux qu'on aime en exprimant  
la gratitude et la reconnaissance.*

*Je remercie DIEU qui a bien voulu me donner le courage, la force, la  
volonté, et la patience pour effectuer ce modeste travail.  
Je dédie ce modeste travail à :*

*Ma mère et mon père qui ont gouvernés mes premiers pas et ont fait de  
moi ce qui je suis.*

*Pour toutes les souffrances qu'ils ont endurées et de leur Jeunesse  
sacrifiée pour me permettre, un grand merci pour mes parent.*

*A tous ceux qui ont par leurs égards contribué à parfaire mon objectif et  
qui me font l'éminent honneur avec différence, je tien à dédier ce  
travail :*

*A mes chères frères et sœurs,*

*A mes très chers amis HAKIM, ZOZOU , ASMAA et MOKHTAR*

*A toute la promotion CPM sortante (2015/2016)*

*Bouabdelli mokhtaria*



***Liste d'Abréviation***

<b><i>DRX</i></b> :	diffraction des rayons X
<b><i>RMN</i></b> :	résonance magnétique nucléaire
<b><i>MM</i></b> :	mécanique moléculaire
<b><i>MQ</i></b> :	mécanique quantique
<b><i>HF</i></b> :	Hartree fock
<b><i>DFT</i></b> :	Density functional Theory
<b><i>TDDFT</i></b> :	Time-Dependent Density Functional Theory
<b><i>STO</i></b> :	les orbitales de type Slater
<b><i>CNDO</i></b> :	Complete Neglect of Differential Overlap
<b><i>INDO</i></b> :	Intermediate Neglect of Differential Overlap
<b><i>MNDO</i></b> :	Modified Neglect of Diatomic Overlap
<b><i>MINDO/3</i></b> :	Modified INDO
<b><i>AM 1</i></b> :	Austrin Model 1
<b><i>PM 3</i></b> :	Parametric Method 3
<b><i>SAM 1</i></b> :	Semi-ab-initio Model 1
<b><i>PDB</i></b> :	Protéine Data Bank
<b><i>G03</i></b> :	Gaussian03
<b><i>PCB</i></b> :	Conditions Limitées Périodiques
<b><i>ADMP</i></b> :	Atom Centered Density Matrix Propagation
<b><i>IR</i></b> :	infra rouge
<b><i>IRC</i></b> :	Coordonnées de Réaction Intrinsèques
<b><i>L-ALA L-MET</i></b> :	L-Alanine L-Méthionine
<b><i>A</i></b> :	Accepteur d'électrons
<b><i>D</i></b> :	Donneur d'électrons
<b><i>HOMO</i></b> :	highest occupied molecular orbital
<b><i>BV</i></b> :	Basse Vacante
<b><i>LUMO</i></b> :	lowest unoccupied molecular orbital
<b><i>HO</i></b> :	Haute Occupée
<b><i>OM</i></b> :	orbitale moléculaire

---

*Liste des figures*

<b>Figure I-1</b>	Représentation mécanique d'une structure moléculaire.	<b>09</b>
<b>Figure II.1</b>	Formule développée d'une protéine de n acides aminés. Les Ri désignent les différentes chaînes latérales des résidus.	<b>24</b>
<b>Figure II.2</b>	Représentation d'une chaîne d'acides aminés où sont montrés les différents types d'interactions intervenant dans le remplissage de la chaîne .	<b>26</b>
<b>Figure II.3</b>	A gauche : schéma d'une liaison hydrogène. L'interaction entre l'atome d'hydrogène et l'accepteur est représentée en ligne pointillée. A droite : Paramètres géométriques d'une liaison d'hydrogène. $\phi$ représente l'angle D-H...A, $\phi'$ représente l'angle D...A-D'.	<b>28</b>
<b>Figure II.4</b>	A gauche : liaison H double (lignes pointillées). A droite : liaison H bifurquée.	<b>29</b>
<b>Figure II.5</b>	Structures d'un acide aminé et d'une chaîne polypeptidique de trois acides aminés.	<b>30</b>
<b>Figure II.6</b>	Représentation de la structure des protéines : de la structure primaire à la structure tridimensionnelle.	<b>32</b>
<b>Figure II.7</b>	Gauche : Hélice $\alpha$ sans chaînes latérales. Droite : Avec chaînes latérales. Le N-terminal est en bas, le C-terminal est en haut. Les liaisons hydrogène entre les unités peptidiques sont affichées en lignes pointillées (données structurales venant de l'Aldose Réductase).	<b>33</b>
<b>Figure II.8</b>	Liaisons hydrogène dans une hélice $\alpha$ . Les liaisons H sont représentées en bleu.	<b>34</b>
<b>Figure II.9</b>	Feuillets $\beta$ , parallèles et antiparallèles. Les liaisons hydrogène sont dessinées en rouge.	<b>34</b>
<b>Figure II.10</b>	Différents types de coudes $\beta$ .	<b>35</b>
<b>Figure II.11</b>	Structure générale de l'acide aminé.	<b>39</b>
<b>Figure II.12</b>	Deux configurations des acides aminés.	<b>40</b>
<b>Figure II.13</b>	Structure des acides L- $\alpha$ -aminés. A gauche, forme neutre, à droite, forme zwitterionique. Cette dernière est présente aux valeurs de pH physiologiques. R correspond aux différentes chaînes latérales.	<b>40</b>
<b>Figure II.14</b>	Structure géométrique de Alanine .	<b>41</b>
<b>Figure II.15</b>	Structure géométrique de Méthionine.	<b>42</b>
<b>Figure II.16</b>	La combinaison entre L- Alanine et L-Méthionine.	<b>43</b>
<b>Figure III.1</b>	Structure géométrique d'une dipeptide L- Alanine-L-Méthionine (ALAMET).	<b>48</b>
<b>Figure III.2</b>	Représentation des distances interatomiques.	<b>51</b>

<b>Figure III.3</b>	Géométrie moléculaire en représentant des différentes longueurs des liaisons obtenues par DRX	<b>52</b>
<b>Figure III.4</b>	Géométrie moléculaire en représentant des différentes longueurs des liaisons obtenues par PM6	<b>53</b>
<b>Figure III.5</b>	Géométrie moléculaire en représentant des différentes longueurs des liaisons obtenues par HT	<b>53</b>
<b>Figure III.6</b>	Représentation des angles de valence.	<b>54</b>
<b>Figure III.7</b>	Géométrie moléculaire en représentant les différents angles de valence obtenus par DRX.	<b>55</b>
<b>Figure III.8</b>	Géométrie moléculaire en représentant les différents angles de valence obtenus par HT.	<b>56</b>
<b>Figure III.9</b>	Géométrie moléculaire en représentant les différents angles de valence obtenus par PM6	<b>56</b>
<b>Figure III.10</b>	Schéma descriptif d'un angle de torsion.	<b>57</b>
<b>Figure III.11</b>	Visualisation des liaisons hydrogènes possibles.	<b>59</b>
<b>Figure III.12</b>	Empilement des molécules dans la maille élémentaire.	<b>60</b>
<b>Figure III.13</b>	Spectre de l'infrarouge de la molécule ALA-MET.	<b>61</b>
<b>Figure III.14</b>	Mode de vibration d'élongation N-H.	<b>61</b>
<b>Figure III.15</b>	Mode de vibration à $3428.42 \text{ Cm}^{-1}$ .	<b>62</b>
<b>Figure III.16</b>	Mode de vibration de déformation angulaire symétrique.	<b>62</b>
<b>Figure III.17</b>	Mode de vibration de déformation angulaire en dehors du plan, symétrique.	<b>63</b>
<b>Figure III.18</b>	Mode de vibration de déformation hors du plan.	<b>63</b>
<b>Figure III.19</b>	Mode de vibration de déformation hors du plan (torsion).	<b>64</b>
<b>Figure III.20</b>	Mode de vibration de déformation hors du plan.	<b>64</b>
<b>Figure III.21</b>	Mode de vibration de déformation hors du plan.	<b>65</b>
<b>Figure III.22</b>	Mode de vibration de déformation hors du plan.	<b>65</b>
<b>Figure IV.1</b>	Densité de déformation électronique dans le groupe des atomes N2, C2, O1 et H8. Pas de contours = $0.05 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ .	<b>77</b>
<b>Figure IV.2</b>	Densité de déformation électronique dans le groupe des atomes dans le groupe des atomes H1, H2, H3. La déformation est dans un plan (X, Y).	<b>77</b>
<b>Figure IV.3</b>	Densité de déformation électronique dans le plan formé par les atomes C1, C2 et N2. Pas de contours = $0.05 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ .	<b>78</b>
<b>Figure IV.4</b>	Densité de déformation électronique dans le plan formé par les	<b>78</b>

	atomes N1, C4 et C3. Pas de contours = $0.05 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ .	
<b>Figure IV.5</b>	Carte de répartition de la densité électronique autour de l'atome d'oxygène. Pas de contours = $0.05 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ .	<b>79</b>
<b>Figure IV.6</b>	Densité électronique théorique illustrée par le programme Gaussian.	<b>79</b>
<b>Figure IV.7</b>	orientation des moments dipolaires de ALA MET.	<b>80</b>
<b>Figure IV.8</b>	Potentiel électrostatique théoriquement de déformation de la densité électronique dans la molécule ALAMET. Pas de contours = 2 Kcal/mole.	<b>82</b>
<b>Figure IV.9</b>	Potentiel électrostatique expérimentalement de déformation de la densité électronique dans la molécule ALAMET. Pas de contours = 2 Kcal/mole	<b>83</b>
<b>Figure IV.10</b>	Distribution électronique des orbitales frontières HOMO et LUMO de la molécule Ala –Met.	<b>84</b>

---



## *Liste des tableaux*

<b>Tableau I-1</b>	Organigramme de la structure moléculaire .....	05
<b>Tableau III-1</b>	Paramètres cristallographiques et conditions expérimentaux ...	51
<b>Tableau III-2</b>	Paramètres des positions atomiques du composé Ala-Met déterminer par deux méthodes : la diffraction des rayons X et le calcul théorique Ab- initio.....	52
<b>Tableau III-3</b>	Valeurs des longueurs de liaisons (Å) de C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S obtenues par : DRX, Ab intio (HF, DFT) et calculs semi-empiriques.....	54
<b>Tableau III-4</b>	Valeurs des angles de valence (°) de C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S obtenues par : DRX, Ab intio (HF, DFT) et calculs semi-empiriques .....	57
<b>Tableau III-5</b>	Valeurs des angles de torsion (°) de C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S obtenues par : DRX, Ab intio (HF, DFT) et calculs semi-empiriques.....	59
<b>Tableau III-6</b>	Liaisons hydrogènes .....	61
<b>Tableau IV-1</b>	Facteurs de confiance.....	75
<b>Tableau IV-2</b>	Facteurs de confiance.....	76
<b>Tableau IV-3</b>	Charges nettes des différents atomes de la molécule ALA – MET.....	77
<b>Tableau IV-4</b>	Facteurs de confiance .....	78
<b>Tableau IV-5</b>	Les coefficients de population de valence et les coefficients de contraction-dilatation K à l'issu de cet affinement.....	79
<b>Tableau IV-6</b>	Moment dipolaire moléculaire dans un système cristallin .....	84

---

# Sommaire

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : MODELISATION MOLECULAIRE</b>	
I.1.Introduction : .....	3
I.2.Modélisation moléculaire : .....	6
I.2.1. Mécanique moléculaire.....	7
I.2.2. Dynamique moléculaire :.....	9
I.2.3. Mécanique quantique :.....	10
I.3. Etude structurale par les calculs de la chimie quantique :.....	10
I.3.1. Approximations fondamentales .....	13
I.3.1.a. Approximation adiabatique (Born Oppenheimer) .....	13
I.3.1.b. Approximation orbitalaire : .....	16
I.3.2. Bases théoriques : .....	16
I.3.2.a. Méthode de Hartree-Fock : .....	17
I.3.2.b. Théorie de la fonctionnelle de la densité .....	17
I.3.2.c. Signification de quelques bases gaussiennes .....	18
I.3.2.d. Méthode du champ auto-cohérent : .....	19
I.3.3. Méthodes de calculs : .....	20
I.3.3. a. Méthodes semi-empiriques .....	19
I.3.3. b. Méthode ab-initio :.....	22
<b>CHAPITRE II : GENERALITE SUR LES PROTEINES</b>	
II.1. Introduction : .....	23
II.2. Liaison peptidique : .....	23
II.3. Classification suivant la nature des chaînes latérales :.....	24
II.4. Description de la liaison hydrogène :.....	27
II. 5. Structure des protéines .....	29
II.5.1 La structure primaire : .....	30
II.5.2 Structure secondaire : .....	30
II.5.3 Structure tertiaire :.....	31
II.5.4 Structure quaternaire : .....	31

---

II.6. Motifs de structure secondaire .....	32
II.6.1 Hélices $\alpha$ .....	32
II.6.2 Feuillet $\beta$ : .....	34
II.6.3. Coudes et boucles :.....	35
II.7. Rôle biologique des protéines .....	35
II.8. Différents effets influençant la stabilité de la structure native : .....	36
II.8.1. Interactions électrostatiques : .....	36
II.8.2. Effets hydrophobes et solvation .....	37
II.8.3. Ponts disulfure :.....	38
II.9. Acide Amine : .....	38
II.9.1 Fonction de l'acide amine .....	39
II.9.2 Polarité de la chaîne latérale R .....	39
II.9.3 Propriétés acido-basiques :.....	40
II.9.4. Alanine (Ala).....	41
II.9.5. Méthionine (Met) .....	41

### ***CHAPITRE III : ANALYSE STRUCTURALE DE $C_8 H_{16} N_2 O_3 S$***

III.1. Introduction .....	44
III.2. Outils informatique .....	45
III.2.1. Gaussain .....	45
III.2.2. Gauss View .....	47
III.3. Donnés Cristallographiques et condition expérimentales : .....	47
III.4. Optimisation géométrique .....	50
III.4.1 Paramètres positionnelles.....	50
III.4.2. Longueurs des liaisons chimiques .....	51
III.4.3. Angles de valence .....	54
III.4.4. Angles de torsion .....	57
III.4.5. Liaison hydrogènes .....	58
III.4.6. Empilement moléculaire cristallin : .....	59
III.5. Analyse vibrationnel de la molécule :.....	60

### ***CHAPITRE IV :Propriété électrostatique***

---

IV.1. Introduction .....	66
IV.2. Généralité MOPRO .....	66
IV.2.1. Source du programme .....	67
IV.2.2. Contexte d'utilisation du logiciel .....	68
IV.2.3. Transfert des paramètres multipolaires de la banque de données.....	68
IV.3. Affinement de la structure .....	70
IV.3.1. Affinement par le modèle des atomes sphériques .....	70
IV.3.2. Affinement kappa .....	72
IV.3.3. Affinement multipolaire .....	73
IV.4. Densité électronique de déformation .....	75
IV.4.1 Densité de déformation sur le long des liaisons de la molécule :.....	76
IV.4.2. Densité électronique autour de l'atome O .....	78
IV.5. Moment dipolaire moléculaire .....	79
IV. 6 Potentiel électrostatique :.....	81
IV.7. Orbitales frontières HOMO -LUMO :.....	83
<b>CONCLUSION</b> .....	85
<b>ANNEXE</b> .....	86
<b>Bibliographies</b> .....	98

---



**INTRODUCTION  
GÉNÉRALE**

# *Introduction générale*

Le présent travail se situe dans un contexte d'étude de modélisation moléculaire des protéines, C'est un domaine scientifique pluridisciplinaire à m'expliquer des domaines comme (biologie, chimie et la physique), de la chimie et de la physique et qui vise à déterminer et analyser la structure protéique grâce à un calcul théorique. Il s'agit d'un domaine à part entière puisque les méthodes utilisées sont adaptées à la nature de l'échantillon (les protéines). Ces macromolécules biologiques comptent des milliers d'atomes et nécessitent un maniement précautionna, étant sensibles à la température, au pH et à d'autres paramètres.

En 1958, La première structure protéique a été déterminée par la méthode de la diffraction des rayons X. Le fait que 35 ans ont dû s'écouler depuis les premières analyses structurales de modèles obtenus par la méthode de diffraction sur un monocristal reflète la complexité des protéines. En effet, avant d'effectuer l'analyse de la structure d'une protéine, de nombreuses étapes sont nécessaires : par exemple la production, la purification, la cristallisation, la collecte et le traitement des données expérimentales que représentent autant d'étapes difficiles et chronophages.

Le laboratoire CRM2 est spécialisé dans le domaine de la densité de charge et de son extension aux macromolécules biologiques. Une banque de données (ELMAM) y a été développée, permettant de transférer les paramètres d'un modèle asphérique de densité électronique sur une structure protéique. La densité électronique découlent de nombreuses propriétés, comme le potentiel électrostatique ou le moment dipolaire qui deviennent ainsi accessibles à l'expérimentateur. De plus, une analyse topologique de la densité électronique peut révéler des informations précieuses sur les interactions entre différents atomes, comme par exemple les liaisons hydrogène.

Ce travail porte sur l'application de ces méthodes aux protéines, plus précisément, il traite des propriétés structurales des protéines. La compréhension de ces propriétés est essentielle à l'éclaircissement du fonctionnement des protéines puisque leur structure est reliée à leur fonction et leurs propriétés électrostatiques permettent de comprendre la réactivité.

Dans cette étude, l'intérêt s'est porté pour la détermination la structure cristalline en utilisant des méthodes calculs de la chimie quantique sur : L-Alanine-L-Méthionine (L-Ala-L-Met) de formule chimique  $C_8H_{16}N_2O_3S$ . Ce composé se trouve dans un système cristallin monoclinique avec un groupe de symétrie  $P2_1/c$ , donc il est centrosymétrique. L'objectif de ce travail est l'étude des propriétés structurales et électroniques (transfert de charge).

Ce manuscrit se divise en quatre chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à des rappels théoriques sur la modélisation moléculaire et les différentes bases utilisées pour effectuer cette analyse structurale.
- Le deuxième chapitre contient la généralité sur les protéines avec la description de la structure d'une protéine et se focalise sur les motifs de structure secondaire.
- Le troisième chapitre est consacrée à l'analyse les propriétés structurales de la molécule en déterminant : les distances entre les atomes, les angles de valences et de torsion et aussi les longueurs des liaisons hydrogène du L-Alanine-L-Méthionine par les méthodes semi empirique et Ab initio.
- Dans le quatrième chapitre, nous allons décrire quelles des propriétés électroniques de ce composé, tels que la distribution de charge et visualisation du potentiel électrostatique pour expliquer le caractère de transfert de charge et aussi déterminer le moment dipolaire moléculaire en utilisant les deux méthodes semi empirique et ab initio en comparant avec celle obtenu par la méthode de la diffraction des rayons X. Et nous terminerons bien sur par une conclusion générale.







***CHAPITRE I :***  
***MODÉLISATION***  
***MOLÉCULAIRE***

## I.1.Introduction :

Toute recherche théorique est sous-tendue par deux motivations essentielles : la compréhension et la prévision, c'est-à-dire la compréhension de ce qui a déjà été fait et la prévision de ce qui éventuellement réalisable. La prévision répond à des questions du type : “*Que se passerait-il si... ?*” ou “*Est-ce qu'on pourrait faire... ?*” ou encore “*Quelle serait la valeur de... ?*”. La réponse traditionnelle serait de faire l'expérience. Mais à une époque où le temps des calculs par ordinateur baisse continuellement, tandis que celui des produits chimiques, des appareils, de la main-d'œuvre qualifiée, etc. ne cesse de croître, il est de plus en plus intéressant d'exploiter les modèles théoriques de toutes sortes afin d'aider à la conception de nouvelles espèces chimiques [1].

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.

L'interaction entre la théorie et l'expérience est, dans le domaine de la chimie des complexes des métaux de transition, une relation complexe et délicate, et avec la venue des méthodes numérique de calculs de plus en plus sophistiquées et les ressources de computation plus accessibles, la chimie par ordinateur est maintenant acceptée comme un outil de plus en plus utile à la fois pour l'industrie et le milieu académique.

L'ambition d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou réinterpréter l'expérience à l'aide de la modélisation moléculaire. En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques jouent en faveur de la chimie théorique, et son champ d'application.

Le développement important au cours de ces dernières années des moyens informatiques (mémoire plus importante, infographie plus conviviale, ordinateurs plus puissants, échange d'informations grâce à l'Internet, etc.) a permis de regrouper et analyser un nombre croissant d'informations. La détermination par le calcul de la

structure d'une molécule s'est considérablement développée et a permis de mieux comprendre la théorie de la structure moléculaire. Elle implique l'utilisation des méthodes des calculs théoriques (mécanique quantique ou semi empirique ou empirique).

Autrefois, principalement à cause de la faible puissance des ordinateurs, la modélisation moléculaire ne permettait que l'étude des petits systèmes moléculaires. Aujourd'hui, comme les ordinateurs sont de plus en plus puissants, nous travaillons d'une part sur des systèmes contenant plus d'atomes (molécules de solvant explicite pouvant atteindre des dizaines de milliers d'atomes, grandes surfaces moléculaires, protéines) et d'autre part des équations théoriques moins simplifiées. De ce fait, les temps de simulations se sont nettement allongés (de l'ordre de la nanoseconde) et un phénomène de compétition entre la taille des systèmes moléculaires et la puissance des ordinateurs est apparu. La naissance de logiciels plus conviviaux ces dernières années, l'augmentation de la puissance des ordinateurs ont apporté une aide significative au développement de la modélisation moléculaire. Contrairement à ses débuts, la modélisation moléculaire est aujourd'hui mieux reconnue. [2]

#### **a) Approche expérimentale :**

Il y a plusieurs méthodes physiques qui fournissent les éléments indispensables à la connaissance de la géométrie moléculaire et la plus utilisée est : La diffraction des RX fournit les paramètres de base (positions atomiques : longueurs et angles de liaison, angles dièdres) correspondant à la conformation en milieu solide. Construite à partir de ces données, la structure peut être affinée par une minimisation par calculs de Mécanique Quantique.

#### **b) Approche par Modélisation Moléculaire**

A partir d'une structure quelconque du système étudié, le calcul de l'énergie est réalisé par mécanique moléculaire ou par mécanique quantique, les deux types de calcul pouvant être couplés. La minimisation de l'énergie permet une représentation probable. Celle-ci est obtenue indépendamment de toute interaction extérieure au système donc considérée dans le vide. Il est cependant possible par des techniques plus ou moins sophistiquées de tenir compte du milieu extérieur (constante diélectrique du milieu, interactions avec les molécules de solvant, ...).

## Approches de la structure moléculaire

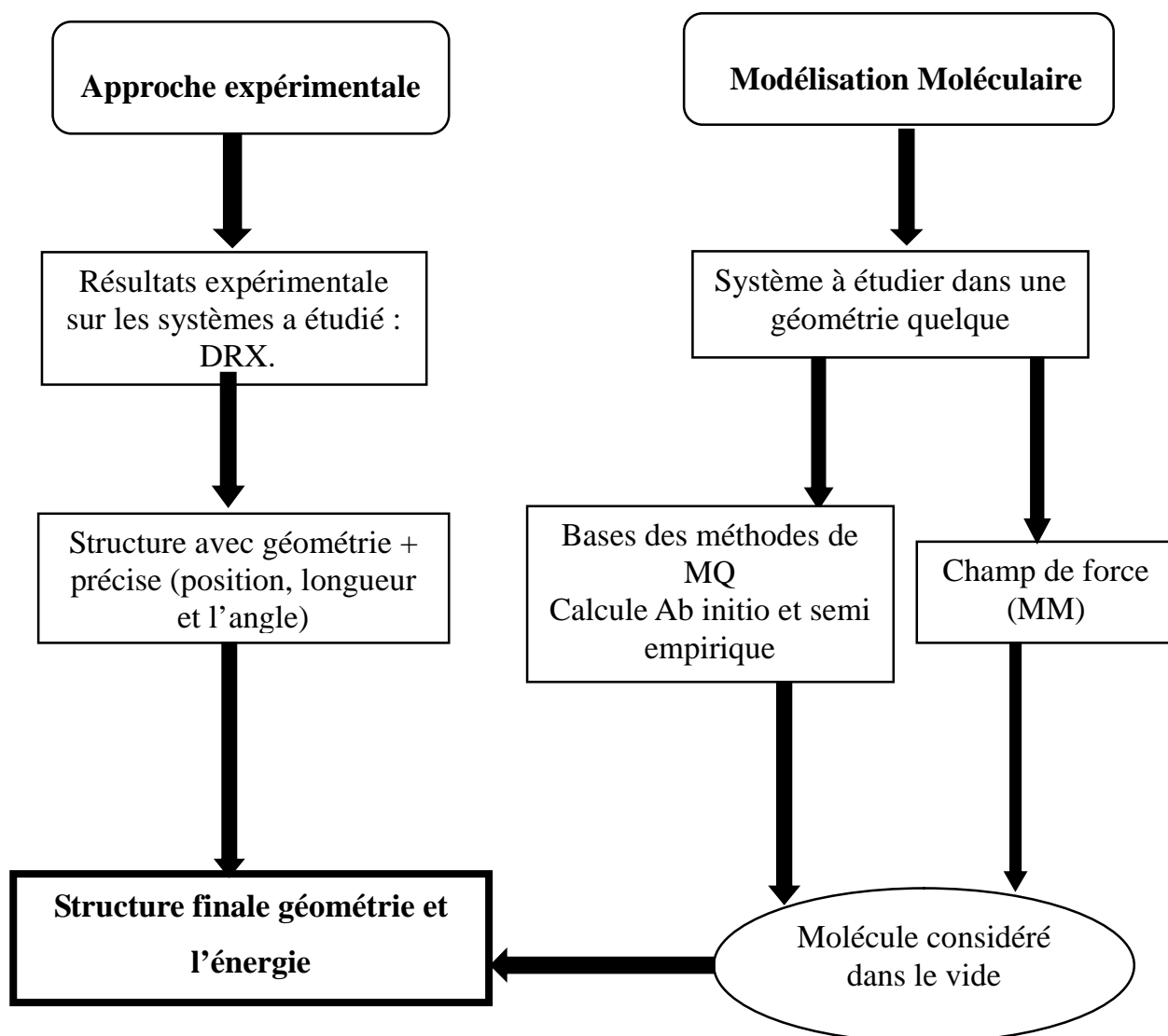


Tableau I.1 : Organigramme de la structure moléculaire [3]

## c) Tests de validité du modèle

Il est important de valider le résultat des calculs par une comparaison des données structurales du modèle obtenu (angles et longueurs de liaison) avec les données expérimentales RX et RMN propres au système lorsque l'on dispose de ces données.

Si le modèle est validé, on peut admettre une bonne adaptation de la méthode de calculs utilisée au problème étudié et appliquer celle-ci à l'étude de structures analogues (hypothétiques ou dont on ne possède pas de données expérimentales).

**I.2. Modélisation moléculaire :**

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [4]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire, elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un superordinateur. En plus ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de données numériques en quelques représentations graphiques facilement interprétables [4].

La modélisation par ordinateur d'une molécule implique généralement une présentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes de la molécule suivie de l'application d'une méthode théorique, comme la mécanique quantique ou la mécanique moléculaire, pour évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule à l'étude. [4]

Les fondements de la modélisation moléculaire prennent leurs sources dans les sciences déjà existantes notamment :

- La mécanique moléculaire
- La mécanique quantique

La stabilité de la structure tridimensionnelle d'une molécule est déterminée par les interactions intramoléculaires et les interactions avec le milieu extérieur (solvant). La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer les minimas de l'énergie globale d'interaction. Cette énergie peut être calculée par des méthodes quantiques ou semi empiriques généralement longues et onéreuses. Pour faciliter les calculs, on considère généralement que le terme variable de cette énergie dépend de la construction de la molécule et de l'arrangement de ses atomes : c'est le principe des méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire). La recherche d'une conformation consiste alors à faire une minimisation de l'énergie intramoléculaire. Cette énergie potentielle est fractionnée en un certain nombre de termes additifs indépendants.

Chacun de ces termes est représenté par une fonction analytique simple justifiée par des calculs quantiques et incluant des paramètres empiriques [5].

L'interprétation de la réactivité ou des propriétés physiques d'une molécule nécessite la connaissance de sa géométrie et de diverses caractéristiques énergétiques (énergie des liaisons, énergie de contrainte stérique, énergie électronique...).

La diffraction des rayons X est la principale méthode de détermination des structures moléculaires à l'état solide, la spectroscopie par micro-onde et la diffraction électronique permettant d'obtenir la structure de molécules à l'état gazeux. Diverses techniques de la thermochimie permettent quant à elles de déterminer quelques caractéristiques énergétiques des molécules.

### I.2.1. Mécanique moléculaire

Les techniques de modélisation basées sur la mécanique quantique souffrent d'un inconvénient majeur : elles sont très coûteuses en terme de temps de calcul et ne sont dès lors applicables qu'à des systèmes moléculaires de taille restreinte. Au final, le temps nécessaire au traitement d'un système par les méthodes *ab-initio* est environ proportionnel à la quatrième puissance du nombre d'électrons qu'il contient.

Par contre, la mécanique moléculaire [6] considère l'énergie d'un système uniquement en fonction de ses positions atomiques. Cette approximation repose elle aussi sur les travaux de Born et Oppenheimer. En effet, l'approximation de Born-Oppenheimer, en découplant les mouvements des noyaux et des électrons d'une molécule, postule que ces derniers peuvent s'adapter de manière quasi instantanée à la position des noyaux qui sont donc implicitement traités. Le fait d'ignorer les mouvements des électrons épargne ainsi un temps de calcul considérable.

L'expression "*Mécanique moléculaire*" désigne actuellement une méthode de calcul largement utilisée qui permet, a priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. L'idée générale de cette méthode a été développée depuis 1930 par Andrews [7], où les forces régissant les interactions entre atomes liés et non liés ont une forme simple, facilement calculable. Ensuite, Westheimer en 1956 [8] grâce au développement des ordinateurs accomplit avec succès les premiers calculs par mécanique moléculaire, puis d'importants développements ont été apportés entre autres par Hendrikson [9], Schleyer [10] et Allinger [11].

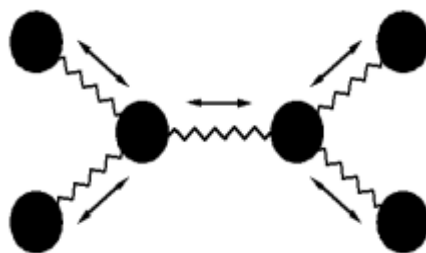
Le concept est apparu, à un moment où la théorie quantique de la liaison chimique était déjà reconnue depuis longtemps, et où les premiers calculs quantiques de molécules organiques par ordinateurs étaient réalisés. C'est que la MM n'est pas une méthode de chimiste théoricien mais a été mise au point par la communauté des spectroscopies, à un moment où il devenait admis que la fréquence d'absorption IR pouvait correspondre à la vibration d'une liaison particulière, d'une molécule à l'autre [12].

La mécanique moléculaire (MM), appelée parfois "*calcul par champ de force empirique*" [6,12], qui est un outil informatique mis à la disposition du chimiste pour étudier la structure 3D des molécules et les propriétés physico-chimiques associées. C'est une méthode non quantique résultante de l'ajustement de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples [6].

En particulier, la mécanique moléculaire permet d'étude d'une gamme étendue de propriétés en décrivant l'énergie d'une somme d'une série de contributions rendant compte des interactions intra et intermoléculaire. Pour chacune des contributions, des pénalités énergétiques sont appliquées lorsqu'une variable (par exemple, une longueur de liaison ou un angle de valence), s'écarte de sa valeur de référence. Ces variables du calcul sont alors les coordonnées internes du système :

Longueur de liaison, angle de valence, angle dièdre et distance entre atomes non liés. Chaque coordonnée est définie par la disposition des atomes, et chaque fonction énergétique qui détermine la contribution d'un écart dépend d'une distance ou d'un angle. Un calcul MM aboutit à une disposition des atomes tels que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernent surtout la géométrie et l'énergie du système.

La MM est une méthode empirique où les atomes (noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces.



**Figure I.1 :** Représentation mécanique d'une structure moléculaire [2].

Les valeurs de ces forces proviennent de données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des RX ou de valeurs obtenues par les méthodes *ab initio*. Le calcul de l'ensemble de ces forces, selon les règles établies pour les oscillateurs harmoniques, permet d'obtenir l'énergie moléculaire et de déterminer la structure tridimensionnelle. Aujourd'hui, la MM est utilisée pour interpréter les données de RMN.

L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le « champ de force », qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. Ce modèle dépend étroitement des propriétés expérimentales retenues, selon que l'on cherche à calculer la géométrie, la chaleur de formation, les fréquences vibrationnelles ou, même, la réactivité d'une entité moléculaire. Par conséquent, les solutions proposées par divers auteurs dont les objectifs diffèrent, ne sont pas convergentes bien que la méthodologie soit la même. Ainsi, il n'existe pas encore de modèle unique permettant de simuler tous les aspects du comportement moléculaire, mais un ensemble de modèles. [2]

### **I.2.2. Dynamique moléculaire :**

On sait que les structures ne sont pas figées aux températures auxquelles on veut les étudier. On va simuler le mouvement des atomes d'une molécule en intégrant les équations de Newton  $F = ma$  ( $F$  vecteur force,  $a$  : vecteur accélération).

Les atomes sont alors modélisés par des « boules de mousse en mouvement électrostatiques et reliées par des ressorts ». Pour un système de milliers d'atomes, on calcule les forces sur chaque atome, puis leur accélération, et enfin leur vitesse, leurs nouvelles positions, et donc les nouvelles forces. Vu que les forces changent suivant



les positions des atomes, il faut calculer avec des pas petits (pas d'intégration) : on prend des pas de 1 femto seconde ( $10^{-15}$  seconde), si on prenait des pas plus grands, la simulation serait plus fautive, car les forces auraient réellement changé pendant le pas d'intégration, et ce changement n'aurait pas été pris en compte. Exemple : modèle de Karplus : Hémoglobine, l'atome d'oxygène est piégé et ne peut pas sortir ou entrer dans le site de l'hème. Karplus a trouvé par des calculs de dynamique moléculaire un canal par lequel l'oxygène peut passer, ce canal est ouvert ou fermé.

Applications : Pharmacologie (Drug design), enzymologie [13].

### I.2.3. Mécanique quantique :

La Mécanique Quantique (MQ) basée sur la résolution d'une équation différentielle fonction des seules coordonnées électroniques du système (équation de Schrödinger). Le principe de ces calculs est d'exprimer les orbitales moléculaires comme combinaisons d'orbitales atomiques ou "bases". La méthode de Huckel et la méthode de Hartree-Fock (calculs semi-empiriques et *ab initio*) mettent en jeu différentes approximations correspondant à différentes "méthodes". La méthode de la fonctionnelle de densité (DFT) calcule l'énergie du système à partir de la densité et non plus des orbitales moléculaires. Cette dernière méthode demande moins de calculs pour des résultats similaires.

Le choix du type de calcul dépendra donc du problème étudié (degré de liberté du système et précision souhaitée du calcul) et évidemment des ressources de calculs (puissance de l'ordinateur) :

- Limitation du nombre d'atomes par le potentiel de calcul de la machine
- Coût en temps (et donc en argent) : pour  $n$  orbitales, il y a  $n^4$  calculs *ab initio* et  $n^2$  ou  $n^3$  calculs semi-empiriques suivant les approximations admises ; le nombre de calcul varie linéairement avec le nombre d'atomes en mécanique moléculaire.

### I.3. Etude structurale par les calculs de la chimie quantique :

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger, et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique

quantique. L'application des principes de cette mécanique aux systèmes chimiques (molécules) a donné naissance à une nouvelle discipline, appelée aujourd'hui, chimie quantique.

La chimie quantique décrit la structure moléculaire comme une série de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons. Elle s'appuie sur la résolution de l'équation de Schrödinger décrivant les interactions électroniques à l'intérieur d'une structure moléculaire.

L'équation de Schrödinger contient l'essence de toute la chimie. Pour citer Dirac : *“Les lois physiques fondamentales nécessaires pour la théorie mathématique d'une grande partie de la physique et de la totalité de la chimie sont complètement connues ainsi.”* [14].

L'un des principaux avantages de la mécanique quantique, par rapport aux autres techniques de modélisation moléculaire, est qu'elle ne fait appel qu'à un nombre minimal d'approximations et considère de manière explicite les électrons de la molécule étudiée. Cela permet le calcul *ab-initio* (c'est-à-dire à partir des fondements de la mécanique quantique) de propriétés importantes telles que les charges atomiques, la topologie et l'énergie des orbitales frontières, les populations de recouvrement interatomiques ou encore le potentiel électrostatique moléculaire.

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde  $\Psi$ . Celle-ci n'a pas de signification physique en tant que telle, mais son carré caractérise la probabilité de trouver un électron dans un volume donné.

En résolvant l'équation de Schrödinger [15], on peut accéder à la fonction d'onde  $\Psi$  associée à un système stationnaire (indépendant du temps) ainsi qu'à son énergie  $E$ .

$$H\Psi(r, R) = E\Psi(r, R) \quad (\text{I.1})$$

L'hamiltonien  $H$  total d'une molécule comportant  $N$  noyaux et  $n$  électrons, agissant sur la fonction d'onde correspond, dans sa forme complète défini par la somme de cinq termes rendent compte le terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme potentiel de répulsion électron-électron, terme potentiel de répulsion noyau-noyau et terme potentiel d'attractions électron-noyau. Malheureusement, on ne peut résoudre exactement l'équation de Schrödinger que dans le cas de systèmes très

simples tels que l'atome d'hydrogène ou les ions hydrogènoïdes. Pour les systèmes polyélectroniques, différentes approximations doivent être introduites afin d'estimer des valeurs approchées des fonctions d'onde et des énergies qui y sont associées. [16,17]

$$H = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_a^N \frac{1}{m_a} \Delta a - \frac{1}{2} \frac{\hbar^2}{m_i} \sum_i^n \Delta i - \sum_{i < a}^n \sum_a^N \frac{Z a_e e^2}{r_{ia}} + \sum_{i < j}^n \sum_j^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{a < b}^N \sum_b^N \frac{Z a Z b e^2}{r_{ab}} \quad (\text{I.2})$$

$\Psi$  : Fonction d'onde totale dépendant de 3N coordonnées nucléaires et de 3n coordonnées électroniques

**E** : énergie totale du système de N noyaux et n électrons

$r_{ia}$  : interdistance entre l'électron i et le noyau a

$r_{ab}$  : interdistance entre les noyaux a et b

$r_{ij}$  : interdistance entre les électrons i et j

$M_a$  et  $m_i$  : masse du noyau a et de l'électron i

$\Delta$  : opérateur Laplacien

$\mathbf{r}$  : ensemble des coordonnées électroniques

$\mathbf{R}$  : ensemble des coordonnées nucléaires

L'équation de Schrödinger peut s'écrire également sous la forme :

$$[T_n(\mathbf{R}) + T_e(\mathbf{r}) + V_{en}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) + V_{ee}(\mathbf{r}) + V_{nn}(\mathbf{R})] \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{I.3})$$

Avec :

$T_n(\mathbf{R})$  : opérateur cinétique relatif aux noyaux

$T_e(\mathbf{r})$  : opérateur cinétique relatif aux électrons

$V_{ee}(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  : terme d'attraction noyaux-électrons

$V_{nn}(\mathbf{R})$  : terme de répulsion noyaux-noyau

Les méthodes de calcul de la chimie quantique permettent de calculer l'énergie totale de ce système mais la résolution exacte de cet Hamiltonien est un possible, mis à

part pour des systèmes mono-électronique donc il faut ajouter des approximations nécessaires telles que l'approximation orbitale et l'approximation de Born-Oppenheimer. [3]

### I.3.1. Approximations fondamentales

Trois approximations sont le plus souvent utilisées pour calculer la fonction d'onde d'une molécule. Il s'agit de l'approximation de Born-Oppenheimer, de l'approximation orbitalaire et de la théorie LCAO.

#### I.3.1.a. Approximation adiabatique (Born Oppenheimer)

Compte tenu de la valeur élevée de la masse  $M_A$ , le mouvement des noyaux ne peut pas être affecté par le mouvement individuel de chaque électron. Nous pouvons donc séparer le mouvement des noyaux de celui des électrons et considérer que les électrons sont en mouvement dans un champ de noyaux fixes.

L'hamiltonien électronique  $H_e$  comportera deux contributions, l'une  $H_1$  relative aux termes monoélectroniques et l'autre  $H_2$  relative à l'interaction entre deux électrons, soit :

$$H_e = H_1 + H_2 \quad (\text{I.4})$$

$$\text{avec } H_1 = \sum_i^N \left( \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \frac{h^2}{8\pi^2 m} \nabla_i^2 \right) \quad (\text{I.5})$$

$$\text{et } H_2 = \sum_{i < j} \sum \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{I.6})$$

L'énergie électronique de la molécule peut alors être donnée par l'expression suivant[18]

$$\begin{aligned} E_e &= \frac{\int \psi_e \cdot H_e \cdot \psi_e^* \cdot d\tau_e}{\int \psi_e \cdot \psi_e^* \cdot d\tau_e} \\ &= \frac{\int \psi_e \cdot H_1 \cdot \psi_e^* \cdot d\tau_e + \int \psi_e \cdot H_2 \cdot \psi_e^* \cdot d\tau_e}{\int \psi_e \cdot \psi_e^* \cdot d\tau_e} \end{aligned} \quad (\text{I.7})$$

où la fonction d'onde électronique  $\Psi_e$  représente le produit des orbitales moléculaires  $\Psi_i$  et correspond à un déterminant de Slater, soit :

$$\Psi_e(\dots, r_i, \dots) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \psi_1^\alpha(r_1) \cdot \psi_2^\beta(r_1) & \dots & \dots & \psi_1^\alpha(r_N) \cdot \psi_2^\beta(r_N) \\ \vdots & \dots & \dots & \vdots \\ \vdots & \dots & \dots & \vdots \\ \psi_{N-1}^\alpha(r_1) \cdot \psi_N^\beta(r_1) & \dots & \dots & \psi_{N-1}^\alpha(r_N) \cdot \psi_N^\beta(r_N) \end{vmatrix} \quad (\text{I.8})$$

où  $\psi_\mu^\alpha$  représente l'orbitale moléculaire  $\psi_\mu$  contenant un électron de spin  $\alpha$  et  $\psi_\mu^\beta$  celle contenant un électron de spin  $\beta$ .

Selon l'approximation de la théorie de la combinaison linéaire d'orbitales atomiques (L.C.A.O.), chaque électron peut être décrit par une orbitale moléculaire  $\psi_i$  donnée par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques  $\psi_v$ .

Du fait que les liaisons de la molécule se forment uniquement à partir du recouvrement des électrons de valence, nous nous limiterons aux orbitales atomiques de valence. La base restreinte choisie pour les atomes de la deuxième période sera donc composée d'une orbitale du type  $s$  et de trois orbitales du type  $p$  ( $p_x$ ,  $p_y$ ,  $p_z$ ). Les orbitales moléculaires s'expriment alors par [19].

$$\psi_i = \left( \frac{1}{\sqrt{N_i}} \right) \sum_v C_{vi} \cdot \phi_v \quad (\text{I.9})$$

Les coefficients  $C_{vi}$  sont déterminés à partir de l'équation de Hall-Roothaan [20,21]

$$\sum_v (F_{\mu\nu} - E_i \cdot \delta_{\mu\nu}) C_{vi} = 0 \quad (\text{I.10})$$

Dans laquelle les termes  $E_i$  sont les valeurs propres des orbitales moléculaires  $\Psi_i$  et  $\delta_i$  est le symbole de Kronecker. Les éléments de la matrice de Fock  $F_{\mu\nu}$  sont donnés par la somme de I 'hamiltonien monoélectroniques  $H_{\mu\nu}$  et un terme relatif à l'interaction entre deux électrons :

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \sum_\lambda \sum_\sigma P_{\lambda\sigma} \cdot \left[ \langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \frac{1}{2} \cdot \langle \mu\lambda | \nu\sigma \rangle \right] \quad (\text{I.11})$$

$P_{\lambda\sigma}$  est un élément de la matrice de l'ordre de liaison (matrice densité) donné par:

$$P_{\lambda\sigma} = \sum_i \frac{n_i}{N_i} C_{\lambda i} \cdot C_{\sigma i} \quad (\text{I.12})$$

Où  $n_i$  est le nombre d'électron par l'orbitale moléculaire  $i$ .

L'énergie électronique devient alors :

$$E_e = \frac{1}{2} \cdot \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \cdot (H_{\mu\nu} + F_{\mu\nu}) \quad (\text{I.13})$$

Supposons maintenant que les orbitales atomiques  $\Psi_{\mu}$  et  $\Psi_{\nu}$  et sont centrées sur l'atome A et  $\Psi_{\lambda}$  et  $\Psi_{\sigma}$  sont centrées sur l'atome B, les éléments de la matrice de Fock seront donnés dans cette notation par :

$$\begin{aligned} F_{\mu\mu} &= U_{\mu\mu} + \sum_B V_{\mu\mu,B} + \sum_{\nu}^A P_{\mu\mu} \left[ \langle \mu\mu | \nu\nu \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\nu | \mu\nu \rangle \right] + \sum_B \sum_{\lambda,\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle \mu\mu | \lambda\sigma \rangle \\ F_{\mu\nu} &= \sum_B V_{\mu\nu,B} + \frac{1}{2} P_{\mu\nu} [2 \langle \mu\nu | \mu\nu \rangle - \langle \mu\mu | \nu\nu \rangle] + \sum_B \sum_{\lambda,\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle \mu\mu | \lambda\sigma \rangle \\ F_{\mu\lambda} &= \beta_{\mu\lambda} - \frac{1}{2} \sum_{\nu}^A \sum_{\sigma}^B P_{\nu\sigma} \langle \mu\mu | \lambda\sigma \rangle \end{aligned} \quad (\text{I.14})$$

Les termes qui apparaissent dans la matrice de Fock sont les suivants :

- $U_{\mu\mu}$  l'énergie de l'électron autour de son noyau définie par la somme de l'énergie cinétique de l'électron dans l'orbitale atomique  $\Psi_{\nu}$  d'un atome A et de l'énergie potentielle due à l'attraction de son noyau

- l'interaction de deux électrons d'un même noyau représentée par les intégrales de Coulomb (répulsion entre deux électrons)  $\langle \mu\mu | \nu\nu \rangle = g_{\mu\nu}$  et l'intégrale d'échange  $\langle \mu\nu | \mu\nu \rangle = h_{\mu\nu}$

- l'intégrale de résonance  $\beta_{\mu\lambda}$  représentant l'interaction entre un électron et deux noyaux

- le terme  $V_{\mu\nu,B}$  relatif à l'attraction entre un électron de l'atome A dans la distribution  $\Psi_{\mu} \Psi_{\nu}$  et le noyau de l'atome B

• et la répulsion  $\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle$  entre deux électrons appartenant à deux atomes différents A et B.

L'énergie totale  $E_{\text{tot}}$  de la molécule est définie par la somme de l'énergie électronique ( $E_e$ ) et les termes qui représentent la répulsion entre les noyaux des atomes A et B ( $E_{AB}$ ), soit :

$$E_{\text{tot}} = E_e + \sum_A \sum_B E_{AB}^{\text{coeur}} \quad (\text{I.15})$$

Dans une méthode semi-empirique, les intégrales à deux orbitales atomiques centrées sur le même noyau sont considérés comme des paramètres et peuvent être évalués à partir de divers résultats expérimentaux. Ces intégrales sont au maximum de cinq types :  $\langle ss | ss \rangle$ ,  $\langle ss | pp \rangle$ ,  $\langle sp | sp \rangle$ ,  $\langle pp | pp \rangle$  et  $\langle pp | p' p' \rangle$  où p et p' sont deux orbitales atomiques différentes de type p.

### I.3.1.b. Approximation orbitalaire :

Cette approximation suggère d'écrire la fonction d'onde à  $n$  électrons comme un produit de  $n$  orbital spatial à un électron. Cette approximation est valable pour un modèle de particules indépendantes dans lequel la répulsion inter-électronique est omise dans l'hamiltonien. De cette manière l'équation de Schrödinger à  $n$  électrons peut se séparer en  $n$  équations mono-électroniques. Cependant, la fonction d'onde ainsi obtenue ne satisfait plus le principe de Pauli. Ce problème est alors résolu en écrivant la fonction d'onde comme un *déterminant de Slater* construit sur la base de  $n$  spin-orbitales (où  $n/2$  orbitales spatiales sont combinées à deux fonctions de spin possibles). Le problème réside alors dans l'obtention des meilleures spin-orbitales pour obtenir la fonction d'onde du système à  $n$  électrons [3].

### I.3.2. Bases théoriques :

Les méthodes de base de la chimie quantique peuvent actuellement déterminer avec une grande précision (Mieux que  $0.002\text{\AA}$  pour les longueurs de liaison et que  $0.1^\circ$  pour les angles) la conformation d'une molécule isolée [3].

La théorie de ces notions est basée sur les considérations suivantes :

- les interactions électroniques sont traitées de manière explicite et quantique,

- les interactions des noyaux sont calculées de manière classique (énergie d'interaction coulombienne).

### **I.3.2.a. Méthode de Hartree-Fock :**

La méthode de Hartree-Fock (HF) consiste à négliger les corrélations électroniques. Les équations de HF [3] peuvent donc être considérées comme étant des équations de Schrödinger décrivant un électron se déplaçant dans un potentiel moyen créé par les noyaux et les autres électrons restant. Les valeurs propres seront les énergie mono-électronique associées aux fonctions d'ondes qui correspondent dans ce cas à des orbitales. Cependant, ces équations ne sont pas réellement de type valeurs propres /vecteurs propres car les fonctions sont développées sur une base de dimension finie.

La fonction d'onde totale est le produit de fonctions mono-électronique et chaque fonction mono-électronique est-elle même le produit d'une fonction de spin orbital.

Une solution numérique des équations de HF conduisant à l'obtention d'orbitales atomiques est possible pour les atomes à cause de leur symétrie sphérique (le champ de potentiel étant considéré comme sphérique) ; cependant sa résolution pour des systèmes poly atomiques requiert des développements supplémentaires.

### **I.3.2.b. Théorie de la fonctionnelle de la densité :**

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, sigle pour *Density unctional Theory*) est une méthode de calcul quantique permettant l'étude de la structure électronique, en principe de manière exacte. Au début du XXI<sup>e</sup> siècle, il s'agit de l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques aussi bien en physique de la matière condensée qu'en chimie quantique en raison de son application possible à des systèmes de tailles très variées, allant de quelques atomes à plusieurs centaines.

Les méthodes traditionnelles dans les théories de la structure électronique de la matière, en particulier la théorie Hartree-Fock et les méthodes dérivées de ce formalisme, se fondent sur une fonction d'onde multiélectronique. L'objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde



multiélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de  $3N$  variables (où  $N$  est le nombre total de particules du système), la densité est seulement fonction de trois variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter tant mathématiquement que conceptuellement. Le principe de la DFT consiste en une reformulation du problème quantique à  $N$  corps en un problème monocorps (ou, à la rigueur, bi-corps si l'on considère les problèmes de spin) avec pour paramètre la densité électronique. L'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables, comme l'énergie.

La DFT a été à l'origine principalement développée dans le cadre de la théorie quantique non-relativiste (équation de Schrödinger indépendante du temps) et dans l'approximation de Born-Oppenheimer. La théorie fut par la suite étendue au domaine de la mécanique quantique dépendante du temps (on parle alors de TDDFT pour *Time-Dependent Density Functional Theory*) et au domaine relativiste. La DFT est également utilisée pour la description thermodynamique des fluides classiques.

### I.3.2.c. Signification de quelques bases gaussiennes

Il existe un grand nombre de bases de gaussiennes possibles. Les plus communément utilisées sont celles qui ont été développées par Pople & al. La plus simple est la base STO-3G, aussi appelée « base minimale ». Le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Le niveau suivant développé par Pople comprend les bases split-valence telles que 3-21G, 4-31G et 6-31G, où le premier chiffre représente le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur. Les orbitales de valence  $y$  sont représentées par deux fonctions qui sont composées du nombre de gaussiennes indiqué dans la seconde partie de la dénomination de la base. Ainsi la base 6-31G du carbone, par exemple, utilisera six gaussiennes pour représenter l'orbitale 1s, trois gaussiennes pour l'orbitale 2s et 1 gaussienne pour représenter les orbitales 2p.

Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de polarisation. La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question

(par exemple 6-31G\*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d). La base 6-31G\* ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions **d** a été ajouté à tous les atomes (Sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G\*\* ou 6-31G (p, d) signifie qu'un jeu de fonctions **p** été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions **d** ont été ajoutées aux autres atomes [3].

#### I.3.2.d. Méthode du champ auto-cohérent :

Pour calculer la matrice densité, il est nécessaire de connaître les composantes de la matrice de Fock, or comme nous l'avons vu auparavant, la matrice de Fock est à son tour définie à partir de la matrice densité. Pour résoudre ce problème, une matrice densité diagonale est utilisée au départ ayant chaque élément égal au rapport de la charge atomique sur le nombre d'orbitales atomique. Le résultat obtenu après une itération sert de nouveau à la détermination d'une nouvelle matrice densité et ainsi de suite jusqu'à la convergence.

Le programme GAUSSIAN effectue les calculs *ab initio* et semi empirique à niveau de Hartree Fock. Ce programme a été utilisé dans un premier temps pour optimiser la structure et le calcul des charges nettes des différents atomes ainsi que le moment dipolaire de la molécule. Après avoir ces paramètres nous nous intéresserons à déterminer les propriétés électrostatiques de la molécule. Et pour la visualisation de la distribution de la charge électronique de la molécule nous allons travailler avec le logiciel GaussView 09 qui utilise les résultats de calculs *ab initio*. [22]

#### I.3.3. Méthodes de calculs :

##### I.3.3. a. Méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont exclusivement basées sur l'expérience. Elles sont dérivées des méthodes *ab-initio* dont elles reprennent le principe en ne considérant que les électrons de la couche de valence de chaque atome et en négligeant certaines intégrales rendant compte du recouvrement des orbitales entre elles. Ces approximations sont alors compensées par la mise en jeu de grandeurs physiques expérimentales [23,24].

Les méthodes semi empiriques sont généralement utilisées pour traiter de grosses molécules, afin d'obtenir une première description de ses propriétés moléculaires (structure, réactivité). On distingue plusieurs variantes :

- **CNDO** : (Complete Neglect of Differential Overlap) 1ère méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.
- **INDO** : (Intermediate Neglect of Differential Overlap) proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Méthode considérablement exempte des défauts de la CNDO. Elle permet de distinguer entre les états singlets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- **MINDO/3** : (Modified INDO) proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats *ab-initio*, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.
- **MNDO** : (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- **AM 1** : (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO. Ce modèle était la prochaine théorie semi-empirique produite par le groupe de Dewar. AM1 a été conçu pour éliminer les problèmes avec MNDO qui ont été considérés pour résulter d'une tendance aux répulsions d'évaluation d'excédent entre les atomes séparés par des distances approximativement égales à la somme de leurs rayons de Van-der-Waals. La stratégie adoptée était de modifier le terme de répulsion noyau-noyau en utilisant des fonctions gaussiennes. Des fonctions gaussiennes attrayantes et répulsives ont été utilisées ; les gaussiennes attrayantes ont été conçus pour

surmonter la répulsion directement et ont été centrés dans la région où les répulsions étaient trop grandes. Des fonctions gaussiennes répulsives ont été centrées aux petites séparations internucléaires.

- **PM 3** : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites de paramétrisation de chacune d'elles. PM3 est également basée sur MNDO (le nom dérive du fait que c'est la troisième paramétrisation de MNDO, AM1 étant considérée la seconde). L'Hamiltonien de PM3 contient essentiellement les mêmes éléments que celui pour AM1 mais les paramètres pour le modèle PM3 ont été dérivés en utilisant une procédure de paramétrisation automatisée conçue par J. J. P. Stewart. En revanche, beaucoup des paramètres dans AM1 ont été obtenus en appliquant la connaissance et l'intuition chimiques. Par conséquent, certains des paramètres ont significativement différentes valeurs dans AM1 et PM3 quoique les deux méthodes utilisent la même forme fonctionnelle et prévoient de diverses propriétés thermodynamiques et structurales approximativement au même niveau de l'exactitude. Quelques problèmes demeurent avec PM3. Un des plus importants de ces derniers est la barrière de rotation de la liaison d'amide qui est beaucoup trop basse et dans certains cas presque inexistants. Ce problème peut être corrigé par l'utilisation d'un potentiel de torsion empirique. Il reste discussion considérable au-dessus des mérites relatifs de AM1 et PM3 s'approche à la paramétrisation.
- **SAM 1** : (Semi-ab-initio Model 1) la méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique. Le nom a été choisi pour refléter la croyance du Dewar que les méthodes comme AM1 offrent un perfectionnement significatif au-dessus des méthodes semi-empiriques plutôt que CNDO/2 qu'elles devraient être données un nom générique différent. SAM1 concerne à évaluer les intégrales de répulsion électronique ; l'inspection approfondie des résultats d'AM1 et MNDO a suggéré que l'effet stérique ait été surestimé en raison de la manière de laquelle les intégrales de répulsion électronique ont été calculées. Les intégrales résultantes ont été alors mesurées,

partiellement à rendre certains effets de la corrélation électronique d'être incluses et pour compenser partiellement l'utilisation d'un ensemble minimal de fonctions de base. Les termes gaussiens dans la répulsion noyau-noyau ont été maintenues à fin-accordent le modèle. Le nombre de paramètres dans SAM1 n'est pas plus grand que dans AM1 et moins que dans PM3. Cela prend plus longtemps (jusqu'à deux ordres de grandeur) bien qu'on l'ait estimé qu'avec les améliorations dans le matériel d'ordinateur une telle augmentation était acceptable [2].

### I.3.3. b. Méthode *ab-initio* :

Les méthodes *ab-initio* prennent en compte la totalité des électrons mis en jeu par chaque atome et calculent explicitement tous les éléments de l'équation de Schrödinger dans le cadre de l'approximation de Hartree-Fock. Avec ces méthodes toutes les intégrales sont évaluées, c'est pourquoi ces méthodes sont limitées aux petits systèmes (moins de dix atomes lourds en général) et exigent des ordinateurs puissants [25]. L'énergie de la structure moléculaire est alors calculée à partir des orbitales moléculaires définies comme la somme des orbitales atomiques. Les méthodes *ab-initio* donnent une information rigoureuse et de haute qualité sur les propriétés de la molécule.



***CHAPITRE II :***  
***GÉNÉRALITÉ SUR LES***  
***PROTÉINES***

## II.1. Introduction :

Au début du 19<sup>ème</sup> siècle, le chimiste hollandais, G.J. Mulder avait étudié les albumines. Les résultats de ses travaux montrèrent que ces composés étaient constitués de carbone, d'oxygène, d'hydrogène et d'azote. En 1838, le chimiste suédois, J.J. Berzelius suggéra à Mulder d'appeler ces albumines « protéines », du grec prôtos, premier, car il leur attribuait un rôle dominant parmi les composés biologiques [26].

Les protéines sont des composés biologiques qui constituent un composant essentiel pour tous les êtres vivants. Leurs fonctions sont très diverses : par exemple, elles transportent les substances primordiales dans les organismes, catalysent des réactions chimiques, régulent la transcription génétique et fabriquent d'autres protéines.

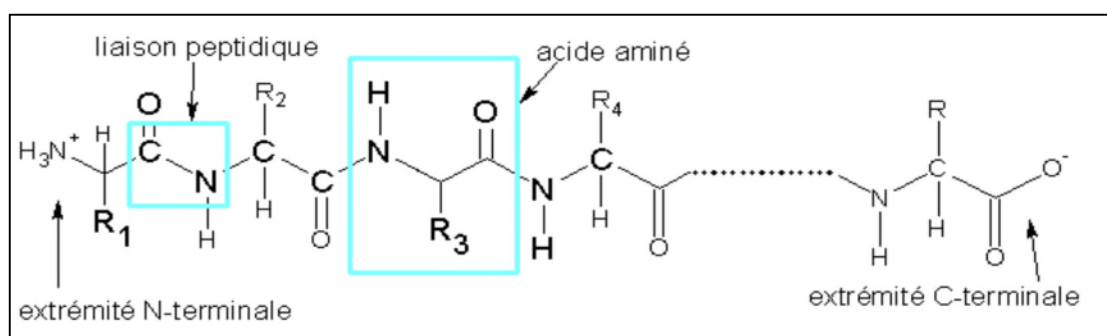
Une protéine est une macromolécule constituée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques qui se replient et qui ont ainsi une structure tridimensionnelle particulière. La structure détermine les propriétés fonctionnelles de la protéine et explique sa spécificité. Par conséquent, c'est un défi de comprendre comment les protéines se replient et acquièrent leur propriété bien définies. De plus, il est intéressant d'éclaircir la fonction biologique des protéines pour mieux comprendre leurs mécanismes d'action et pour pouvoir ainsi modifier leurs activités ou leurs spécificités afin de synthétiser des catalyseurs biologiques ou créer des médicaments. [27]

## II.2. Liaison peptidique :

Les chaînes peptidiques sont le produit de la polymérisation covalente des aminoacides par une **liaison peptidique**. Elles diffèrent par le nombre, la nature et l'ordre des aminoacides. On définit arbitrairement :

- **Peptide** : enchaînement d'un nombre d'acide aminé inférieur à 50. Parmi ceux-ci, on parle d'oligopeptide pour un nombre d'acides aminés inférieur à 10 et de polypeptide pour un nombre supérieur à 10.
- **Protéine** : enchaînement d'un nombre d'acides aminés au-delà de 50.

La liaison entre deux acides aminés, appelée liaison peptidique, est représentée sur la figure I.1. Elle se forme par une réaction de condensation entre le groupe  $\alpha$ -carboxyle d'un acide aminé et le groupe  $\alpha$ -amine d'un autre acide aminé donnant lieu à une liaison amide. Il en résulte une chaîne d'acides aminés constituant des peptides ou des protéines suivant le nombre d'acides aminés impliqués. Le terme protéine désigne les chaînes polypeptidiques dont le nombre de résidus est supérieur à 100. Lorsque le nombre de résidus est inférieur à 50, on parle de peptides, entre 50 et 100, on parle indifféremment de peptides, de petites protéines ou de polypeptides. Les groupes libres situés aux extrémités opposées d'une chaîne peptidique sont appelés le groupe N-terminal pour le groupe amine et le groupe C-terminal pour le groupe carboxyle [28].



**Figure II.1** : Formule développée d'une protéine de n acides aminés. Les  $R_i$  désignent les différentes chaînes latérales des résidus [28].

### II.3. Classification suivant la nature des chaînes latérales :

Il existe 20 acides aminés naturels (20 chaînes latérales R différentes) qui composent les protéines. Un code de trois lettres et un code d'une lettre permettent de les nommer de façon synthétique.

On peut les répertorier en trois groupes selon leur réactivité chimique : polaires, chargés, hydrophobes.

- Les acides aminés hydrophobes ont des chaînes latérales non chargées et non polaires. Ce sont la glycine, l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, la proline, la phénylalanine, le tryptophane et la méthionine.



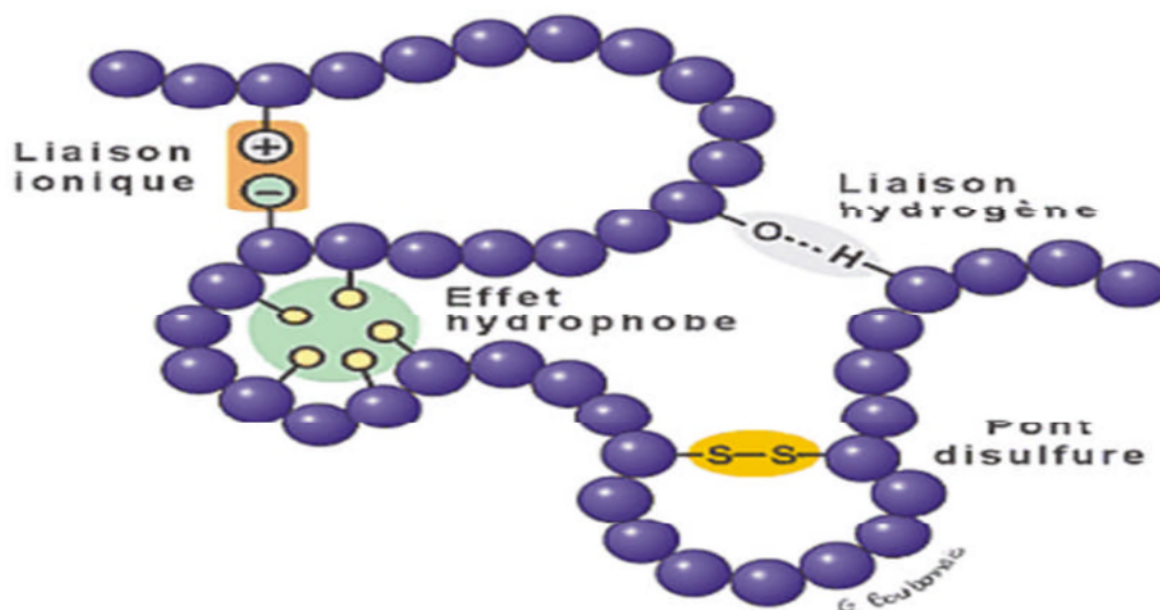
- Les acides aminés polaires mais non chargés sont la sérine, la thréonine, la cystéine, la tyrosine, l'asparagine et la glutamine
- Les acides aminés chargés sont l'acide aspartique, l'acide glutamique, la lysine, l'arginine et dans certains cas l'histidine. L'arginine et la lysine sont chargés positivement alors que l'acide aspartique et la glutamique sont chargés négativement à pH physiologiques [29].

Les propriétés des protéines sont liées à leur structure tridimensionnelle. Leur conformation est le résultat de plusieurs niveaux de structuration successifs [30,31]:

- ✓ La structure primaire correspond à l'enchaînement linéaire de la séquence des acides aminés,
- ✓ La structure secondaire est composée d'organisations ou structures régulières locales telles que les hélices  $\alpha$  (structures enroulées) et les feuilletts  $\beta$  (structures plissées),
- ✓ La structure tertiaire est obtenue, au sein d'une même chaîne polypeptidique, par la formation de différentes liaisons : liaisons de nature ionique et hydrophobe, liaisons hydrogènes, liaisons de Van der Waals, ponts disulfures,
- ✓ La structure quaternaire est obtenue par l'association de plusieurs chaînes polypeptidiques formant des dimères, trimères, ..., oligomères

Les radicaux des acides aminés (parties qui varient d'une acide amine à l'autre) ont des propriétés chimiques différentes. Certains sont hydrophobes, d'autres hydrophiles ; certains s'ionisent négativement et d'autres positivement. Certains radicaux peuvent former des liaisons chimiques plus ou moins fortes avec d'autres radicaux. Il peut donc y avoir dans une chaîne d'acides aminés des interactions entre les radicaux. Certains se repoussent, et d'autres s'attirent et forment des liaisons chimiques. La chaîne d'acides aminés aura tendance à se replier sur elle-même pour adopter une structure tridimensionnelle précise.

Quatre grands types d'interactions interviennent dans le repliement de la chaîne (Figure II.2).



**Figure II.2 :** Représentation d'une chaîne d'acides aminés où sont montrés les différents types d'interactions intervenant dans le repliement de la chaîne [32].

- ❖ **L'effet hydrophobe :** les acides aminés dont les radicaux sont hydrophobes ont plus d'affinité entre eux qu'avec les molécules d'eau entourant la protéine. La chaîne a donc tendance à se replier de façon à les regrouper entre eux au centre de la molécule, sans contact direct avec l'eau. Inversement ; les acides aminés hydrophiles ont tendance à se disposer à la périphérie de façon à être en contact avec l'eau.
- ❖ **Les liaisons ioniques :** Les radicaux qui s'ionisent positivement forment des liaisons ioniques avec ceux qui s'ionisent négativement.
- ❖ **Les ponts disulfures :** Deux des 20 acides aminés ont des radicaux contenant un atome de soufre : c'est le cas de la cystéine. Deux cystéines peuvent former une liaison covalente entre elles par l'intermédiaire de l'atome de soufre de leur radical. Cette liaison covalente peut relier deux cystéines éloignées l'une de l'autre sur la chaîne.
- ❖ **Les liaisons hydrogène (ou ponts hydrogène):** Ce sont des liaisons chimiques faibles qui relient les molécules, et qui impliquent un atome d'hydrogène. Pour que cette liaison s'établisse ; il faut être en présence d'un donneur de liaisons hydrogène (hétéroatome porteur d'un atome hydrogène) et d'un accepteur (hétéroatome porteur de doublets libres) [33].

#### II.4. Description de la liaison hydrogène :

La liaison hydrogène a été découverte il y a 100 ans et elle fait toujours l'objet de nombreuses recherches. Néanmoins, le phénomène de cette interaction n'est pas encore compris complètement [34] et par conséquent, on trouve différentes définitions dans la littérature.

Une liaison hydrogène est une interaction attractive, non covalente, entre un donneur de proton, noté D-H et un accepteur A (Figure I.3 à gauche) :

D-H.....A.

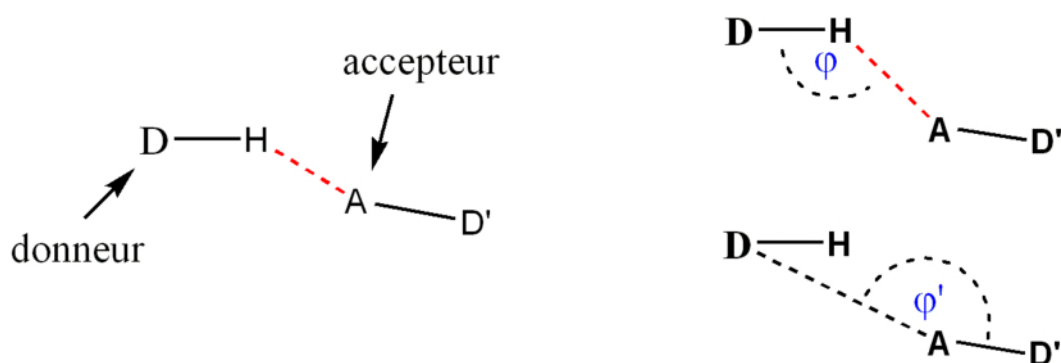
Le donneur D-H est un groupement polaire ( $D\delta^- - H\delta^+$ ), l'accepteur A ( $A^{\delta^-}$ ) est un atome possédant une concentration de charge négative qui est stériquement accessible. Ainsi, ce sont surtout les atomes comme l'azote ou l'oxygène et le soufre, qui jouent le rôle du donneur, mais des études ont montré que même un groupement C-H peut être impliqué dans une liaison hydrogène [35]. L'interaction peut avoir lieu entre différentes molécules ou au sein de la même molécule.

L'énergie de la liaison hydrogène est plus faible que celle de la liaison covalente ou ionique mais plus forte que la liaison de van der Waals. Elle peut varier de -1 kcal/mol (liaison faible) jusqu'à -40 kcal/mol (liaison forte) [36].

La liaison H a une préférence pour la linéarité, la directionnalité de cette interaction est alors importante. Par conséquent, son énergie dépend de la distance et de l'angle de liaison [37]. Il est alors commode de caractériser une liaison hydrogène par ses paramètres géométriques (Figure I.2). Dans la littérature, les paramètres suivants sont souvent utilisés :

- La distance H...A
- l'angle D-H...A ( $\varphi$ )
- La distance D...A
- l'angle D...A-D' ( $\varphi'$ )

Notons que pour les deux premiers paramètres, la position de l'atome hydrogène doit être connue.

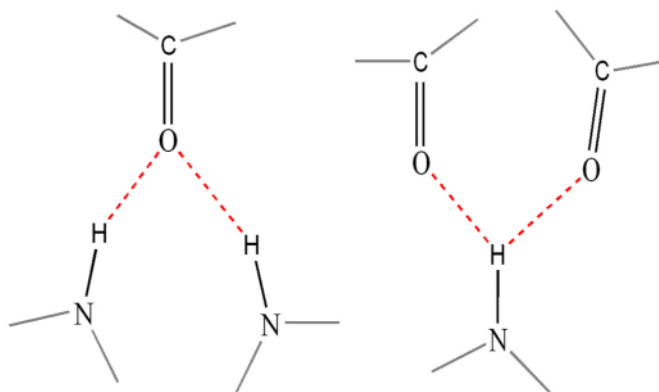


**Figure II.3 :** A gauche : schéma d'une liaison hydrogène. L'interaction entre l'atome d'hydrogène et l'accepteur est représentée en ligne pointillée. A droite : Paramètres géométriques d'une liaison d'hydrogène.  $\phi$  représente l'angle D-H...A,  $\phi'$  représente l'angle D...A-D'.

Les paramètres géométriques peuvent également être utilisés comme critère permettant de valider la présence d'une liaison hydrogène. Certaines définitions utilisent le "Van der Waals cutoff", donc ils considèrent que la liaison existe si la distance entre le donneur D-H et l'accepteur A est plus courte que la somme de leurs rayons de van der Waals respectifs. Cependant, ce critère semble trop restrictif [35], Steiner par exemple propose alors les limites suivantes :

- La distance H...A est plus courte que 3.0 Å
- L'angle D-H...A est plus grand que 110° voir même de 90°
- Les angles D-H...A linéaires sont favorisés statistiquement

Notons que des configurations plus compliquées de la liaison H peuvent exister. Si un accepteur interagit avec deux atomes d'hydrogène en même temps, on parle d'une liaison double. Dans le cas où un atome d'hydrogène interagit avec deux accepteurs, la liaison est dite bifurquée.



**Figure II.4 :** A gauche : liaison H double (lignes pointillées). A droite : liaison H bifurquée.

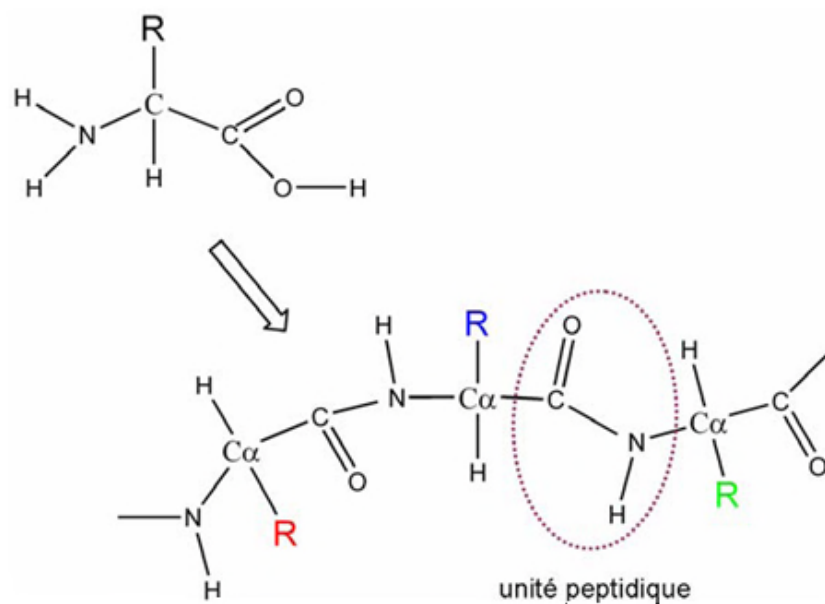
La liaison hydrogène est une interaction complexe composée de plusieurs constituants de nature différente. L'énergie totale est divisée en contributions électrostatiques, de polarisation, de transfert de charge, de dispersion et de répulsion d'échange. L'interaction n'est pas dominée par un terme particulier dans tous les cas, mais notons que le potentiel à longue distance est dominé par la nature électrostatique.

## II. 5. Structure des protéines

Les protéines sont des molécules comptant de quelques centaines à plusieurs milliers d'atomes, dont principalement les éléments hydrogène, oxygène, carbone, azote et soufre. Ses éléments constitutifs sont les acides aminés(AA) qui sont liés l'un à l'autre par des liaisons peptidiques. Une protéine peut contenir de plusieurs dizaines jusqu'à plusieurs milliers d'acides aminés.

Il y a 20 acides aminés différents [voir annexe B], une multitude de combinaisons est ainsi disponible pour former la séquence d'une protéine.

Les acides aminés sont des molécules organiques ayant la formule chimique générale  $H_2N-CH-R-COOH$ , où R est un groupement variable propre à chacun des 20 acides aminés [Voir l'annexe B]. La partie  $H_2N$  est le groupement amino, la partie  $COOH$  est le groupement carboxyle. La structure générale d'un acide aminé est représentée Figure II.5. Les différents acides aminés ne diffèrent que par leur résidu R.



**Figure II.5 :** Structures d'un acide aminé et d'une chaîne polypeptidique de trois acides aminés [38].

Dû à la complexité des protéines, il est pratique de ne pas se focaliser sur chaque atome pour décrire leur structure ou pour faire des comparaisons. On se réfère plutôt au repliement global de la chaîne polypeptidique. Ainsi, pour décrire la structure d'une protéine, il existe 4 niveaux de structuration ou d'échelle (Figure II.5) [38]:

### II.5.1 La structure primaire :

La structure primaire est l'ordre d'enchaînement des acides aminés de la chaîne protéique. On nomme la liste des résidus en commençant par la terminaison amine (ou ammonium) et en terminant par le résidu portant la fonction acide carboxylique (ou carboxylate). Le premier résidu est alors nommé N-terminal et le dernier C-terminal. Le code à une lettre des acides aminés est alors très pratique pour décrire les protéines.

### II.5.2 Structure secondaire :

La structure secondaire d'une protéine correspond à la conformation locale de son squelette. C'est le premier niveau d'agencement dans l'espace tenant compte des liaisons hydrogène. Dans le cas des protéines, elle consiste à définir les repliements réguliers et répétitifs : hélices, feuillets, coudes. Nous les décrirons plus en détail dans la partie suivante.

Au niveau de toutes les structures secondaires, les liaisons hydrogène sont formées entre les groupements C=O et H-N. Les deux structures secondaires les plus fréquentes sont les hélices  $\alpha$  et les feuillets  $\beta$ .

### **II.5.3 Structure tertiaire :**

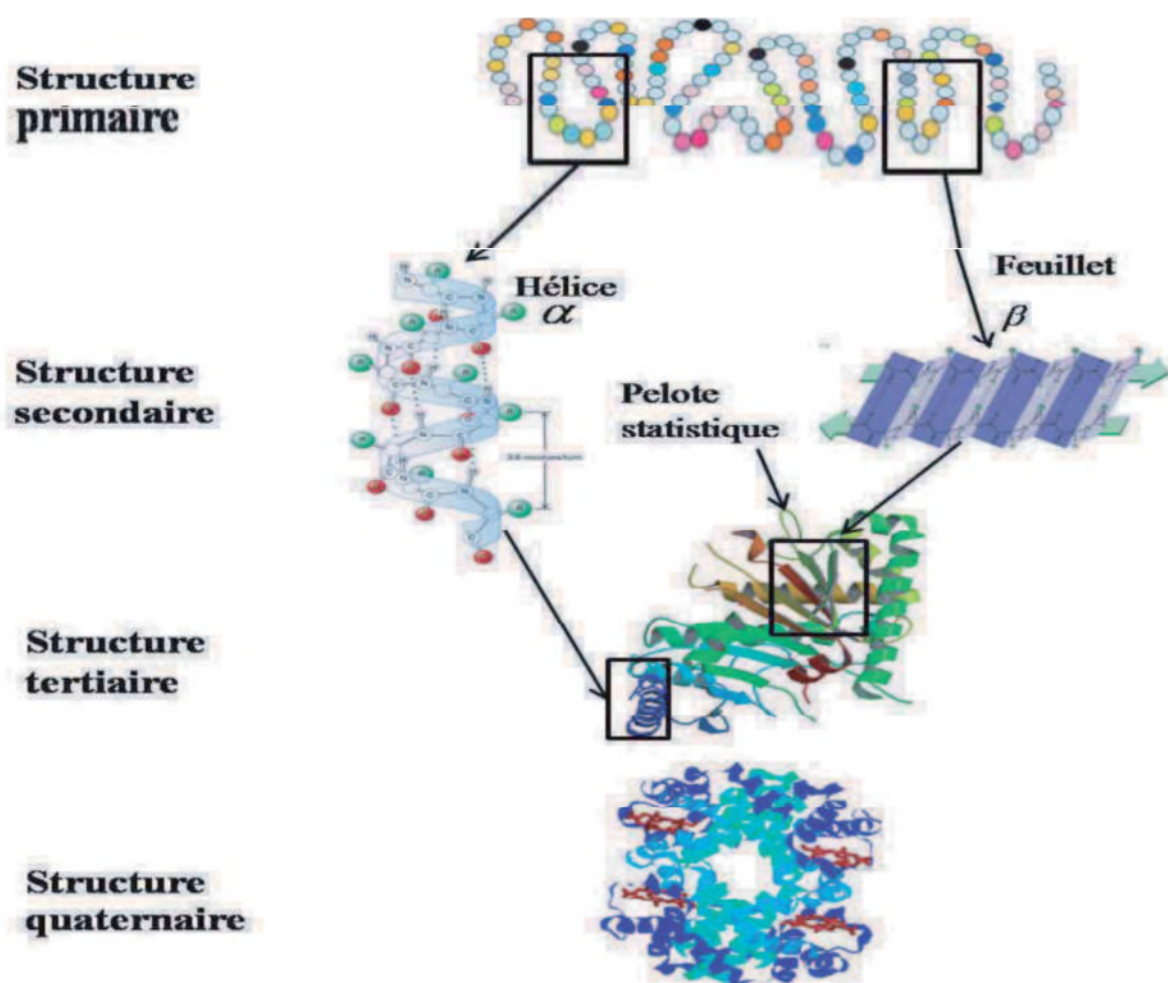
La structure spatiale d'une protéine résulte du repliement de la chaîne sur elle-même. Pour une protéine donnée, on rencontre une seule structure tertiaire qui correspond à sa forme native, seule forme qui lui permet d'être biologiquement active.

Il est clair que c'est la structure primaire qui contient toutes les informations nécessaires au repliement de la protéine et à l'adoption de sa structure tertiaire. On peut distinguer dans une structure différente domaines, qui correspondent à des parties de la protéine ayant des rôles biologiques différents [39].

### **II.5.4 Structure quaternaire :**

La structure quaternaire est le niveau le plus élevé d'organisation des protéines. Elle concerne les protéines constituées de plusieurs chaînes polypeptidiques et détermine l'arrangement spatial des différentes sous-unités entre elles.

Les zones de contact entre sous-unités sont très semblables à celles à l'intérieur d'une protéine à une seule sous-unité. Elles contiennent des chaînes latérales non polaires regroupées, des liaisons hydrogène et dans certain cas des ponts disulfure intercaténares [40]



**Figure II.6 :** Représentation de la structure des protéines : de la structure primaire à la structure tridimensionnelle [41].

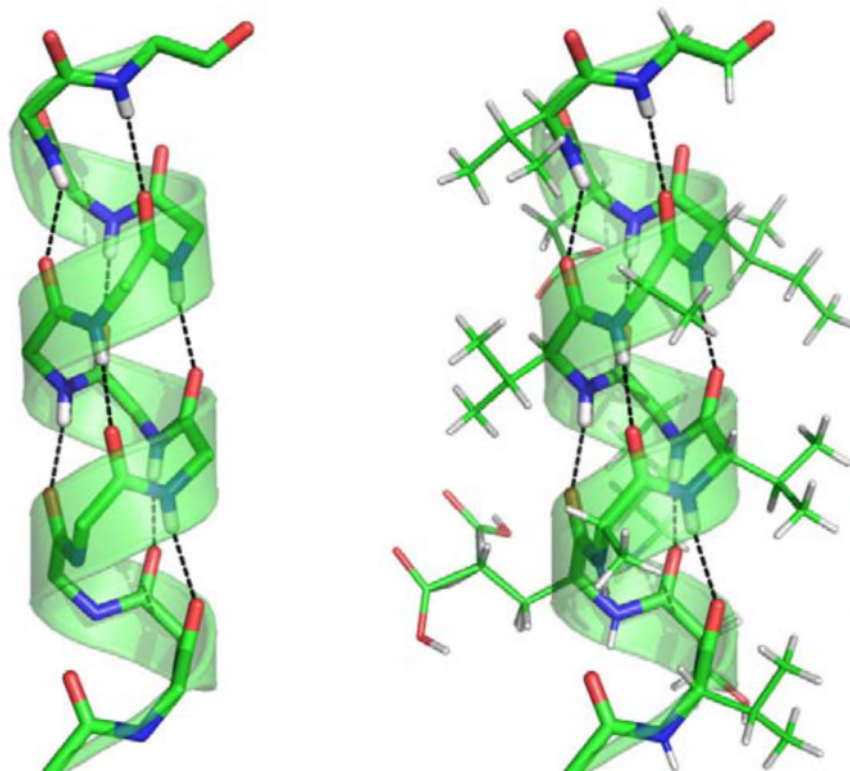
## II.6. Motifs de structure secondaire

### II.6.1 Hélices $\alpha$

L'hélice est un motif fréquent dans la structure des protéines. Une étude sur des structures déposées dans la PDB montre que 33% des acides aminés adoptent une géométrie  $\alpha$  hélicoïdale [42]. Dans ce motif, la chaîne principale est enroulée sur elle-même pour former une hélice. Les résidus pointent vers l'extérieur de l'axe de l'hélice, légèrement incliné vers la partie N-terminale (Figure II.7). Des liaisons hydrogènes entre le groupement C=O d'un acide aminé et le groupement N-H d'un acide aminé

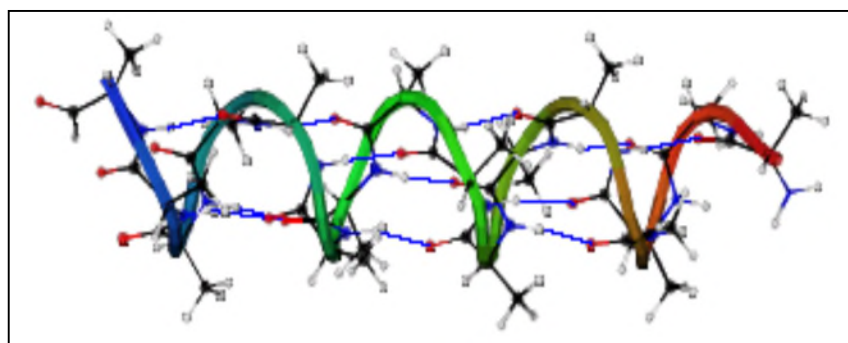


situé 4 résidus plus loin stabilisent l'enroulement. À l'extrémité, l'enroulement régulier est souvent perturbé et les liaisons hydrogène se forment plutôt entre les résidus  $i$  et  $i+3$  [43]. Un segment hélicoïdal peut être défini soit en se basant sur les angles dièdres soit par l'arrangement des liaisons hydrogène.



**Figure II.7** : Gauche : Hélice  $\alpha$  sans chaînes latérales. Droite : Avec chaînes latérales. Le N-terminal est en bas, le C-terminal est en haut. Les liaisons hydrogène entre les unités peptidiques sont affichées en lignes pointillées (données structurales venant de l'Aldose Réductase [44]).

Il est à noter que la plupart des hélices  $\alpha$  dans les protéines sont courbées, c'est-à-dire que l'axe de l'hélice n'est pas rectiligne. La courbure peut être due à la présence de prolines, qui n'ont pas de groupement N-H et qui interrompent ainsi la succession de liaisons hydrogène dans l'hélice. Une autre raison peut être l'influence du solvant. L'hélice s'incline pour exposer ses groupements C=O au solvant ce qui favorise la formation de liaisons hydrogène.

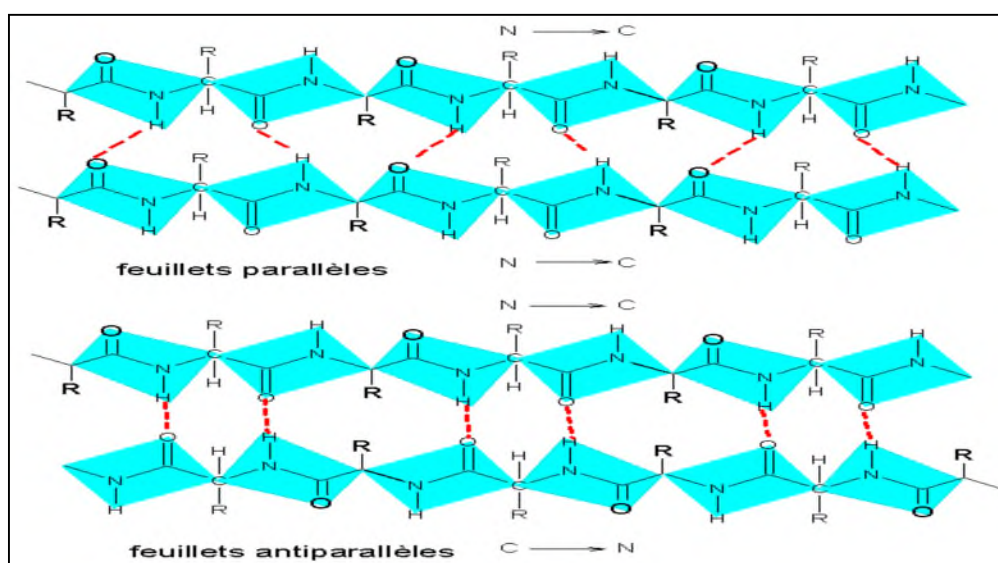


**Figure II.8** : Liaisons hydrogène dans une hélice  $\alpha$ .

Les liaisons H sont représentées en bleu [44].

### II.6.2 Feuille $\beta$ :

Dans le feuillet  $\beta$ , les liaisons hydrogène intermoléculaires stabilisent l'alignement ordonné chaînes peptidiques. Les chaînes polypeptidiques (ou brins) voisines sont alors dites parallèles si leurs bouts N-terminaux sont tous du même côté et antiparallèles dans le cas contraire (Figure I.9).



**Figure II.9** : Feuillets  $\beta$ , parallèles et antiparallèles. Les liaisons hydrogène sont dessinées en rouge [44].

Comme pour les hélices  $\alpha$ , les résidus constituant les feuillets  $\beta$  sont des structures secondaires dans lesquelles les points de la carte de Ramachandran sont dans des régions spécifiques.

### II.6.3. Coudes et boucles :

Les coudes  $\beta$  sont des segments polypeptidiques qui relient deux structures secondaires répétitives (hélices ou feuillet). Ils se trouvent presque toujours à la surface des protéines. On parle souvent d'épingles à cheveux  $\beta$  ( $\beta$  hairpin) car les deux extrémités sont parallèles entre elles (voir Figure I.10).

Les boucles  $\Omega$  peuvent contenir plusieurs coudes  $\beta$  et ont la forme de la lettre grecque majuscule. Elles sont compactes car leurs chaînes latérales ont tendance à remplir l'intérieur de leurs cavités.

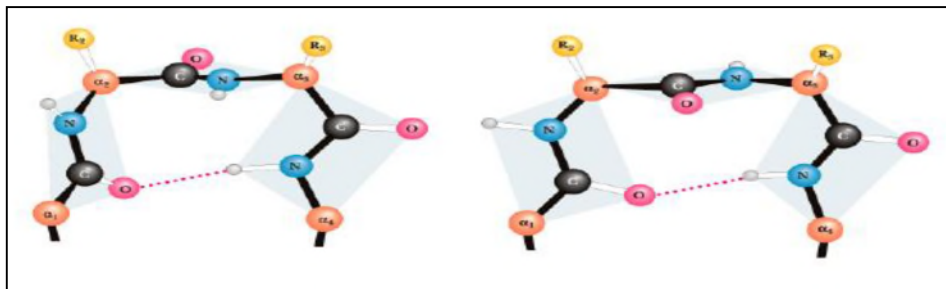


Figure II.10 : Différents types de coudes  $\beta$  [44].

### II.7. Rôle biologique des protéines [45] :

Les protéines ont un grand et large rôle dans l'organisme des êtres vivants, on peut citer comme exemples :

- La catalyse enzymatique car la protéine peut augmenter la vitesse d'une catalyse d'un facteur de 10<sup>6</sup>.
- Le transport membranaire, ou dans l'organisme de l'être vivant.
- La protection immunitaire (anticorps).
- Le support mécanique (collagène).
- Le mouvement (les protéines musculaires comme l'actine et la myosine).
- La création et la transmission de l'influx nerveux (système nerveux).
- Le contrôle de la croissance et la différenciation cellulaire (information génétique, hormones...).

Dans la majorité des rôles biologiques cités, la protéine joue le rôle de récepteur, et dans la conception des médicaments, elle est un site multi potentiel par rapport au mode de fixation de différents conformées d'une drogue. [46].

## II.8. Différents effets influençant la stabilité de la structure native :

Les interactions qui stabilisent la structure tridimensionnelle des protéines sont principalement des interactions faibles, non covalentes : interactions électrostatiques et de van der Waals et effets hydrophobes. Des liaisons covalentes sont également mises en jeu par l'intermédiaire des ponts disulfure.

### II.8.1. Interactions électrostatiques :

Lors du repliement, les interactions électrostatiques attractives entre charges opposées ou entre dipôles sont formées et cassées. Leur contribution enthalpie au repliement dépend de la balance entre les interactions créées et celles qui ont été détruites.

- Interactions de van der Waals

Les interactions entre les nuages électroniques de deux atomes adjacents conduisent à la présence d'une force attractive pour des distances de 3-4 Å. L'énergie de liaison est d'environ 1 kcal.mol<sup>-1</sup>, ce qui est à peine supérieur à l'énergie thermique moyenne des molécules à température ambiante (0,6 kcal.mol<sup>-1</sup>). Cependant, de par leur grand nombre, ces interactions jouent un rôle important dans la stabilisation de la structure des protéines et favorisent le compactage.

- Ponts salins

Lorsqu'on regarde ces interactions dans le cas de résidus chargés (négativement pour les aspartates, glutamates et l'extrémité C-terminale, et positivement pour les lysines, arginines, certaines histidines et l'extrémité N-terminale) on parle de ponts salins.

Le fait que la formation de ponts salins soit un effet stabilisateur n'est pas évident. En effet, Phelan *et al.* ont étudié par RMN et par des expériences de thermodynamique le cas d'une protéine en fermeture éclair de 31 résidus et ont montré que la formation de ponts salins a un effet déstabilisateur. La désolvatation des chaînes latérales chargées est en effet très défavorable du point de vue énergétique et n'est pas compensée par le gain des attractions coulombiennes [47].

- Liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène sont le résultat des interactions électrostatiques (70%) et de van der Waals (30%) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) et un atome d'hydrogène, porté par un atome électronégatif. Les deux atomes

électronégatifs sont distants d'environ 3 Å. L'énergie des liaisons hydrogène de l'ordre de 3 kcal.mol<sup>-1</sup>. Les acides aminés polaires peuvent ainsi former des liaisons hydrogène entre eux ou avec des molécules d'eau. Ils se dissolvent donc facilement dans l'eau : ils sont hydrophiles. On trouve ces liaisons notamment dans les hélices et les feuillets, stabilisant ces structures secondaires.

Elles permettent également de lier les sous-unités d'un oligomère. Les liaisons hydrogène contribuent peu directement à l'énergie de stabilité mais permettent des contraintes favorisant l'état replié des chaînes polypeptidiques [48].

### II.8.2. Effets hydrophobes et solvatation

Le fait que les composés hydrophobes (c'est-à-dire apolaires) sont peu solubles dans l'eau induit un effet dit hydrophobe. L'optimisation des liaisons hydrogène au voisinage des groupements apolaires conduit à la formation d'une enveloppe de molécules d'eau ordonnées autour de ceux-ci. Cette organisation est défavorable du point de vue entropique car elle diminue le nombre de configurations accessibles ; les groupements apolaires ont alors tendance à se rapprocher les uns des autres afin de limiter la surface de contact avec l'eau. Ce phénomène entropique explique pourquoi les résidus hydrophobes des protéines solubles sont regroupés au « cœur » de celles-ci alors que la « surface » est au contraire principalement composée d'acides aminés hydrophiles. Il n'existe donc pas à proprement parler de "liaison hydrophobe". Pour quantifier cet effet, on le définit comme l'énergie associée au transfert d'une surface hydrophobe de l'intérieur de la protéine vers un milieu aqueux [49]. Cela inclut donc les variations d'énergie due aux changements des interactions de van der Waals subies par les groupements hydrophobes mais aussi les variations d'enthalpie libre (variations d'enthalpie et surtout d'entropie) associées à la restructuration de l'eau.

Les effets hydrophobes et les liaisons de van der Waals sont responsables de l'agencement (compactage) très dense des atomes au milieu des protéines. Ainsi le repliement est dirigé par les effets hydrophobes et la stabilisation enthalpie par le compactage. L'enthalpie libre de désolvatation, l'énergie de transfert pour un résidu apolaire pour passer du milieu aqueux au sein de la protéine, est de l'ordre de -25 cal.mol<sup>-1</sup>. Å<sup>-2</sup>.

La différence d'enthalpie libre de solvation entre protéine dénaturée et protéine repliée fournit une évaluation empirique de l'effet hydrophobe, considéré comme la principale force responsable du repliement des protéines. L'enthalpie libre de solvation peut être calculée approximativement à partir des surfaces atomiques accessibles au solvant et des paramètres de solvations atomistiques déterminés à partir des énergies libres de transfert [50].

### II.8.3. Ponts disulfure :

Le rapprochement des chaînes latérales de deux cystéines et leur oxydation conduit à la formation d'une liaison covalente S-S appelée pont disulfure. La majorité des protéines possédant des ponts disulfures sont des protéines extracellulaires, se repliant dans le réticulum endoplasmique (qui est un milieu oxydant) avant d'être secrétées dans le milieu extracellulaire plus oxydant que le cytoplasme et dont le pH et la température sont moins bien contrôlés. L'énergie de liaison correspondant étant d'environ 60 kcal.mol<sup>-1</sup>, un pont disulfure impose une forte contrainte topologique à la chaîne polypeptidique. Cependant, cette énergie ne correspond pas à l'énergie de formation d'une liaison disulfure à partir de deux cystéines protomés. Cette dernière dépend de l'environnement des deux cystéines concernées. Ainsi le rôle stabilisateur des ponts disulfure est controversé. En effet, si certaines études sur le rôle des liaisons hydrogène et des liaisons disulfures dans la stabilité thermique [51] montrent que celle-ci est favorisée par une plus grande rigidité [52], d'autres études arrivent à une conclusion opposée [53].

### II.9. Acide Amine :

On appelle acides aminés des acides carboxyliques porteurs de fonctions amine. Le carbone carboxylique porte le N°1, le suivant est appelé selon les nomenclatures carbones 2 ou carbones  $\alpha$ . La plupart des acides aminés naturels, et en particulier ceux qui existent dans les protéines, portant leur fonction amine sur le carbone  $\alpha$ . On les appelle pour cette raison acides  $\alpha$ -aminés. Ils diffèrent entre eux par la nature chimique du radical R (Figure I.11).

A côté des acides aminés qui font partie des protéines, il existe quelques autres acides aminés intéressants dont certains ne portent pas leur fonction amine sur le carbone  $\alpha$  [54].

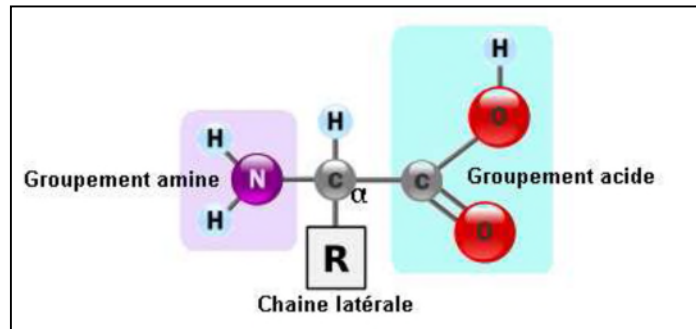


Figure II.11 : Structure générale de l'acide aminé [54].

### II.9.1 Fonction de l'acide aminé :

- La fonction acide (et amide correspondante) : tel que l'acide aspartique et l'asparagine, l'acide glutamique et la glutamine.
- La fonction basique : telle que la lysine, l'arginine et l'histidine.

La qualité acide ou basique de ces acides aminés se rapporte à la chaîne latérale cyclique. La chaîne latérale cyclique peut être : aromatique (la phénylalanine, la tyrosine et la tryptophane) ou acide  $\alpha$ -imine, tel que la proline.

### II.9.2 Polarité de la chaîne latérale R :

La chaîne latérale R peut être soit polaire soit non polaire

#### ❖ Chaîne latérale polaire :

Non ionisable : tel que la sérine, la thréonine, l'asparagine, la glutamine, la cystéine et la tyrosine.

Ionisable : tel que l'acide aspartique, l'acide glutamique, la lysine, l'arginine et l'histidine.

#### ❖ Chaîne latérale non polaire :

Le glycofolle, l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, la méthionine, la phénylalanine, le tryptophane et la proline présentent une chaîne latérale non polaire.

#### ❖ Les séries D et L :

L'atome de carbone des acides aminés (à l'exception du glycofolle) est un atome de carbone substitué asymétriquement, car il est lié à quatre atomes ou groupements d'atomes différents : -H, -NH<sub>2</sub>, -COOH et la chaîne latérale R. Il est au centre d'un tétraèdre dont les sommets sont occupés par les différents substituant. Il existe donc deux de configurations, le D-acide aminé (D signifie dextrogyre) et le L-acide aminé (L signifie lévogyre), selon que le groupement aminé est à droite ou à gauche de la chaîne carbonée, molécules qui sont images spéculaires l'une de l'autre. L'atome de carbone  $\alpha$  est un centre chiral et les deux stéréo-isomères sont dits énantiomères (Figure I.12).

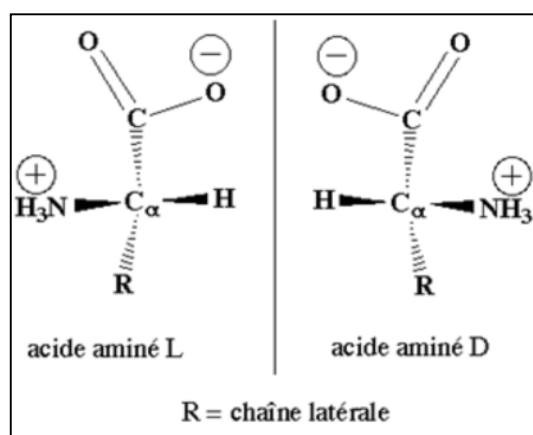
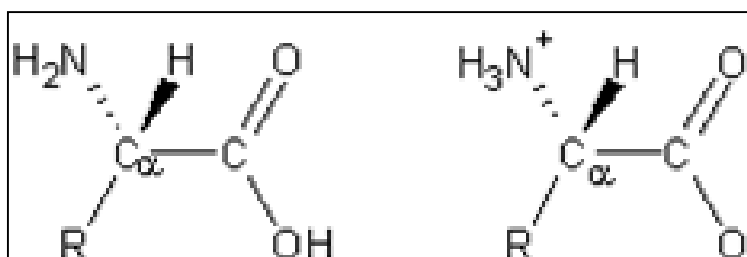


Figure II.12 : Deux configurations des acides aminés [52].

### II.9.3 Propriétés acido-basiques :

Les acides carboxyliques (-COOH) ne peuvent pas coexister avec des bases faibles comme les amines (-NH<sub>2</sub>). En milieu aqueux, le groupement acide carboxylique des acides aminés donne son proton au groupement amine. Les acides aminés possèdent donc une structure zwitterionique (un atome porte une charge positive : -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> et un autre porte une charge négative -COO<sup>-</sup>) (Figure I.13).





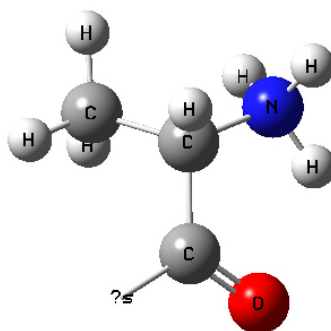
**Figure I.13:** Structure des acides L- $\alpha$ -aminés. A gauche, forme neutre, à droite, forme zwitterionique. Cette dernière est présente aux valeurs de pH physiologiques. R correspond aux différentes chaînes latérales [52].

#### II.9.4. Alanine (Ala):

L'alanine est un acide aminé neutre, c'est le deuxième acide aminé le plus petit, derrière la glycine. Son radical se réduit à un méthyle (CH<sub>3</sub>), qui lui confère des propriétés légèrement apolaires et hydrophobes et ne permet pas de participer à des réactions chimiques

Où se trouve l'alanine ?

L'alanine représente environ 6 % des acides aminés des protéines de notre organisme. Certains aliments sont riches en alanine : maïs, abats (triperie) ; d'autres en sont pauvres : lait, légumes secs. L'alanine est créée dans les cellules musculaires au départ du glutamate dans un processus appelé transamination. Dans le foie, l'alanine se transforme en pyruvate.



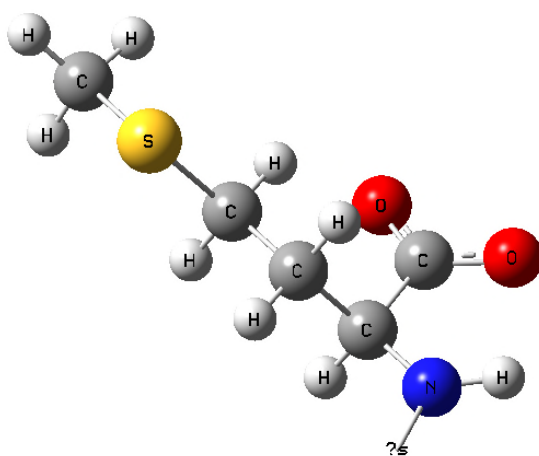
**Figure II.14 :** Structure géométrique d'Alanine [52]

#### II.9.5. Méthionine (Met):

La méthionine est un acide- $\alpha$ -aminé soufré essentiel. Son radical est apolaire et hydrophobe. Elle joue un rôle spécifique dans le complexe d'initiation de la biosynthèse des protéines. La méthionine représente environ 2 % des acides aminés des protéines de notre organisme. Certains aliments sont riches en méthionine : œufs ; d'autres en sont pauvres : graines végétales, gélatine.

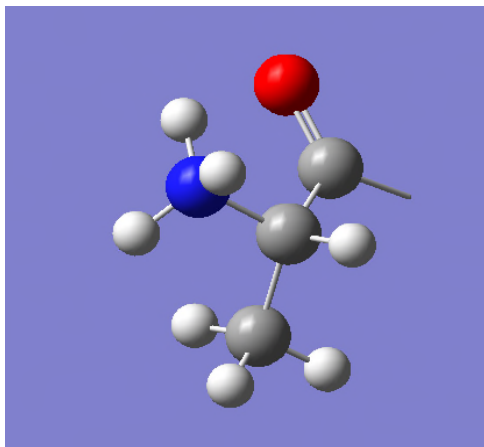
Elle contient une fonction thiol substituée par un méthyle. Elle comporte 5 carbones dans l'un, le carbone méthylique, subit des transformations tout à fait indépendantes des autres dans le métabolisme [55].

La méthionine joue un rôle critique dans la reproduction, la survie cellulaire, la méthylation des protéines et de l'ADN. Le soufre de la méthionine est sensible à l'oxydation qui donne lieu à deux dérivés : la méthionine sulfone c.-à-d. la méthionine sulfoxyde. Le rôle de la vitamine B12 à la synthèse de la méthionine. [56]

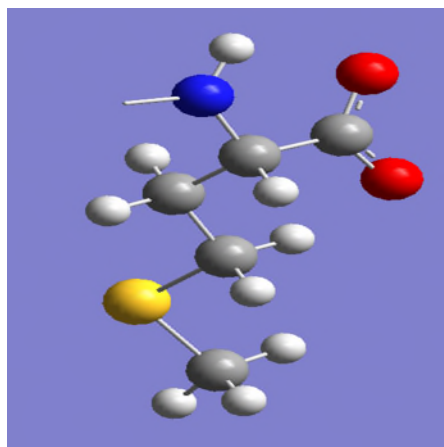


**Figure II.15 :** Structure géométrique de Méthionine

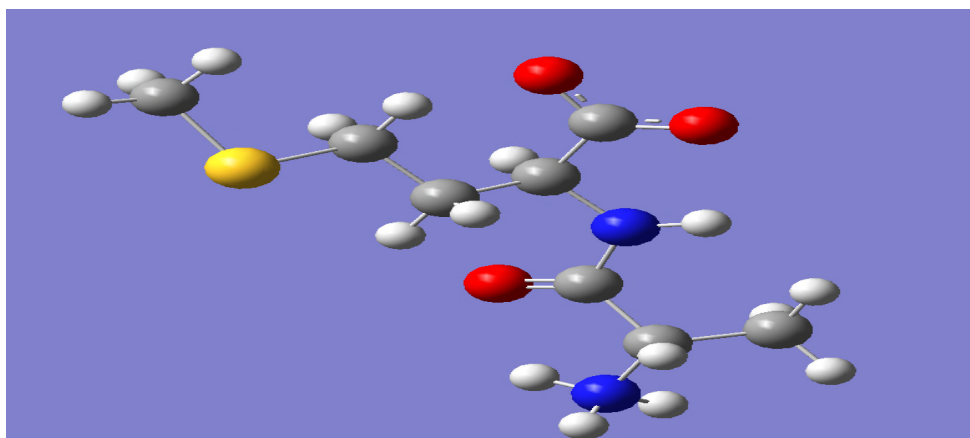
La structure de la molécule L-Alanine-L-Méthionine (ALAMAT) a déjà été résolue à plus basse résolution (173K). Dans ce travail, nous traiterions les propriétés structurales et électrostatiques des structures secondaires avec une structure géométrique illustrée dans la figure II.14 en utilisant des modèles mathématiques : sphériques et multipolaire, à partir des données expérimentales de la diffraction des rayons X. Les modèles de cette combinaison les acides aminés a été déposés La Protéine Data Bank (PDB) [Voir annexe C] [57]



**L-ALA**

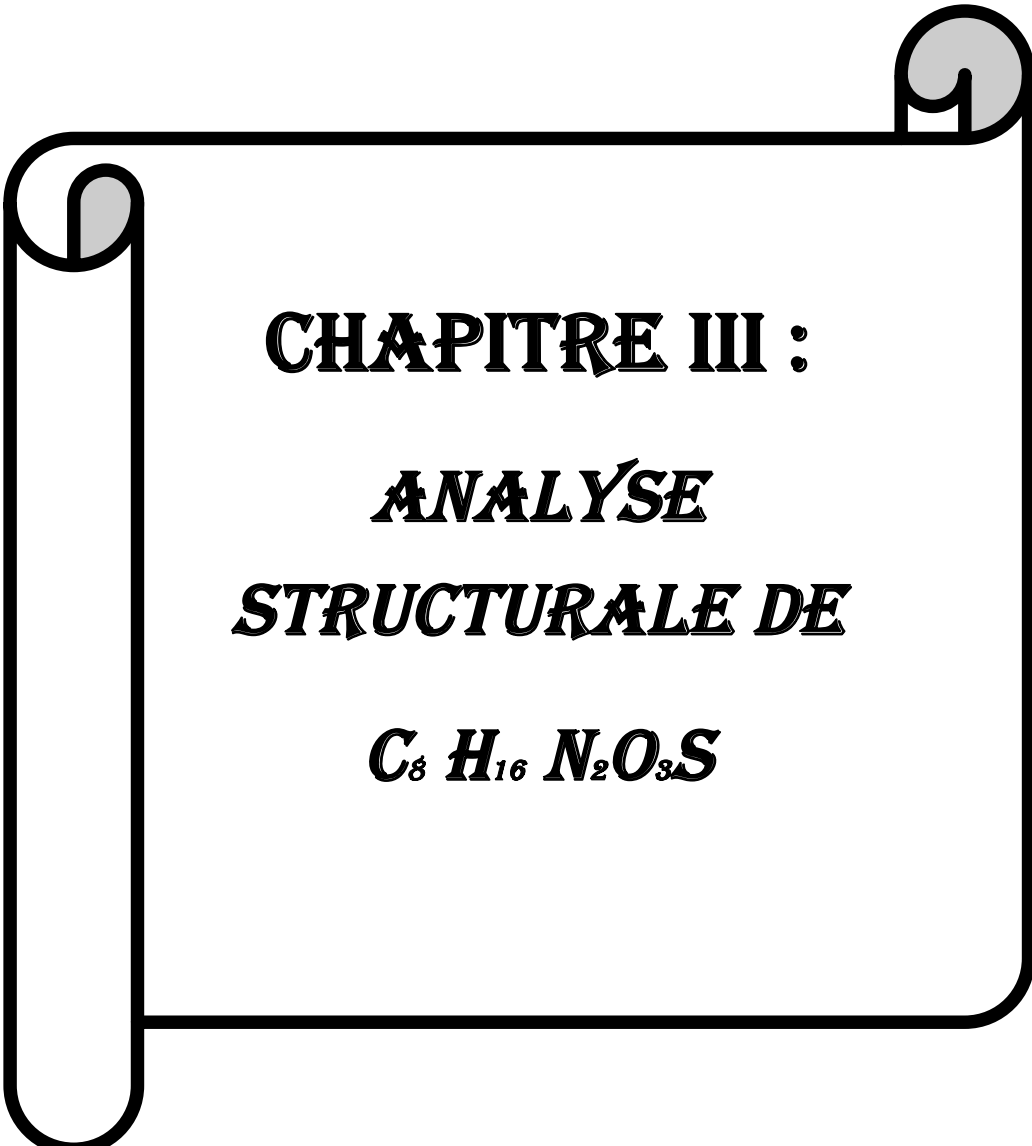


**L-MET**



**L-ALA L-MET**

**Figure 16 :** Combinaison entre L- Alanine et L-Méthionine [52]



**CHAPITRE III :**  
***ANALYSE***  
***STRUCTURALE DE***  
***C<sub>8</sub> H<sub>16</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> S***

### III.1. Introduction :

La géométrie moléculaire ou structure moléculaire désigne l'arrangement des atomes dans une molécule. Elle détermine plusieurs propriétés d'une substance (sa réactivité, sa polarité, sa phase, sa couleur, son magnétisme et son activité biologique...).

Les principales méthodes expérimentales qui permettent de déterminer la géométrie d'une molécule sont les méthodes de diffractions et les méthodes spectroscopiques. Les informations que ces méthodes peuvent apporter concernant la structure moléculaire sont de deux sortes : qualitatives (forme générale et symétrie d'une molécule) et quantitatives (positions relatives de tous les atomes dans une molécule, angles et longueurs des liaisons et angles de torsion).

La détermination par le calcul de la structure d'une molécule s'est considérablement développée et a permis de mieux comprendre la théorie de la structure moléculaire. Il est en effet théoriquement possible de calculer toutes les propriétés d'une molécule à partir de la connaissance de sa composition et de la résolution de l'équation de Schrödinger pour cette molécule. Les méthodes de résolution de cette équation sont principalement :

- Les méthodes *ab initio* pour lesquelles aucune information supplémentaire n'est nécessaire pour parvenir au résultat.
- Les méthodes semi-empiriques pour lesquelles des informations complémentaires (paramètres déterminés expérimentalement pour des molécules similaires) doivent être fournies.

Ces deux familles de méthodes déterminent la structure électronique et l'énergie d'une molécule pour un arrangement moléculaire donné des noyaux, les conformations pour laquelle l'énergie est minimale étant obtenues par modification de la position des atomes.

Il existe également des méthodes purement empiriques qui utilisent des champs de force moléculaires. L'une de ces méthodes est la mécanique moléculaire qui permet

de déterminer l'énergie potentielle d'une molécule et de trouver la (ou les) structure(s) qui a (ont) l'énergie minimale.

Dans notre travail, nous avons effectuée des calculs d'optimisation de géométrie de la molécule ALA -MET. Ces calculs son de différents degrés de précision, il s'agit de calcules de type Ab-initio en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT/B3LYP) avec différentes bases 6-31G (d, p) et de type Semi-empirique (PM6) en utilisant la programme Gaussian09.

Les bases utilisés dans le calcul sont généralement bien adaptées pour les molécules organiques pouvant conduire à des prédictions très précises pour l'optimisation géométrique des angles, des longueurs des liaisons et aussi les déférents modes de vibrations.

## III.2. Outils informatique :

Dans le travail présenté, nous avons essentiellement utilisé les deux programmes Gaussian et GaussView.

### III.2.1. Gaussain :

La série de programmes Gaussian a été créée au début des années 70 par John Pople et ses collègues à l'université de Carnegie Mellon La compagnie Gaussian a été installée dans les années 80 pour distribuer le programme. Avant dernière version, Gaussian03 (G03), qui reflète des contributions de plus de 60 scientifiques, est un outil extrêmement puissant se composant plus de 106, lignes de code de Fortran. Actuellement c'est le programme la plus grande diffusion disponible pour des calculs de la structure électronique.

Gaussian est un logiciel utilisé par des chimistes, des ingénieurs chimistes, des biochimistes, des physiciens permettant de faire des calculs de modélisation moléculaire basés sur les principes de la chimie quantique.

A partir de la base des lois de la mécanique quantique, Gaussian prédit les énergies, les structures moléculaires, les fréquences vibration, ainsi que de nombreuses propriétés moléculaires provenant de ces types de base de calcul. Il peut être utilisé pour l'étude des molécules et des réactions dans le cadre d'un large éventail de conditions, y compris les espèces et les composés stables qui sont difficiles ou

impossibles à observer expérimentalement comme la courte durée de vie des structures intermédiaires et de transition.

Les fonctionnalités de Gaussian09 permettent l'évaluation des points suivants :

- Examen de la réactivité et des spectres de grosses molécules (plus particulièrement avec la méthode ONIOM).
- Détermination des conformations via constantes de couplage spin-spin. - étude de systèmes périodiques (méthodes PCB).
- Prédiction de spectres et modélisation des effets de solvant sur les réactions et les propriétés moléculaires (PM).

Gaussian 09 peut être utilisé pour modéliser un grand nombre de propriétés :

- Energies en utilisant un grand nombre de méthodes, incluant Hartree-Fock, Théorie Fonctionnelle de la Densité.
- Géométries d'équilibres ou d'états de transition (optimisée en coordonnées internes redondantes pour la vitesse).
- Spectres de vibration, incluant IR, intensités Raman non résonnantes et pré résonance, couplage de vibration-rotation. - Propriétés magnétiques, incluant déplacements chimiques et constantes de couplage RMN. - Spectres de molécules chirales : rotations optiques.

Gaussian 09 peut étudier composés et réactions dans une grande gamme de conditions:

- En phase gazeuse et en solution.
- A l'état solide, en utilisant la fonction de Conditions Limités Périodiques (PCB).
- Les états excités peuvent être étudiés avec plusieurs méthodes : CASSCF et RASSCF, DFT dépendante du temps (TDDFT) et SAC-CI.
- La méthode Atom Centered Density Matrix Propagation (ADMP) peut être utilisée pour réaliser des simulations de dynamique moléculaire, dans le but d'étudier les chemins réactionnels et les distributions des états des produits.

### III.2.2. Gauss View :

GaussView est une interface graphique complète pour rendre l'utilisation de Gaussian plus intuitive et visualiser les résultats. Avec GaussView on peut construire les systèmes moléculaires qui nous concernent rapidement et efficacement, en utilisant la fonction de construction des molécules. On peut également l'utiliser pour mettre en place et lancer vos calculs Gaussian, et pour visualiser vos divers résultats.

GaussView comprend un excellent constructeur de molécules, permettant une construction rapide, même pour des grosses molécules :

- Construction de molécules par atomes, cycle, groupe et acide aminé.
- Importation de molécules d'autres sources, en les ouvrant tout simplement.
- Vous pouvez également ajouter automatiquement des hydrogènes aux structures provenant de fichiers PDB, avec une excellente fiabilité.
- Rotation en 3 dimensions même pour de très grosses molécules.

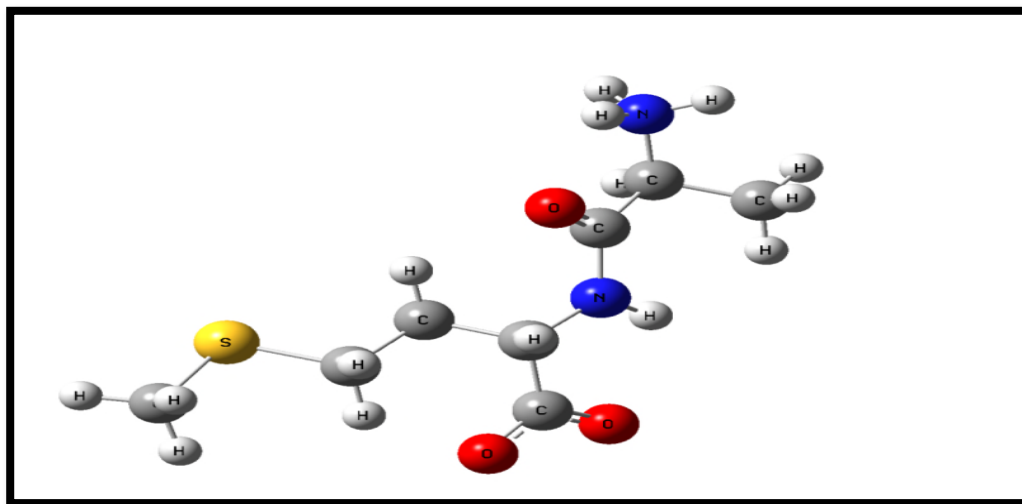
GaussView peut visualiser un large panneau de résultats de Gaussian, y compris :

- Structures optimisées.
- Orbitales moléculaires, avec la possibilité de les manipuler.
- Densités électroniques, potentiels électrostatiques et autres surfaces.
- Spectres IR et Raman, avec des modes normaux associés.
- Optimisation de géométrie animée, IRC (Coordonnées de Réaction Intrinsèques) et résultats de trajectoire. [58]

### III.3. Données Cristallographiques et condition expérimentales :

Le composé étudié est nommé L-Alanine L-Méthionine (L-ALA L-MET), dont la formule chimique est  $C_8H_{16}N_2O_3S$ , sa masse volumique  $\rho$  (densité) étant de  $1.371 \text{ g/cm}^3$  il se cristallise à la température 173 K (Figure III.1).





**Figure III.1** : Structure géométrique d'une dipeptide L- Alanine-L-Méthionine (ALAMET)

L'examen systématique du fichier des réflexions a révélé l'existence quatre conditions d'extinction systématique (annulation systématique d'une catégorie d'intensité de réflexion de Bragg) :

$$hkl: k+l=2n$$

$$h0l: l=2n$$

$$0k0: k=2n$$

$$00l: l=2n$$

La première condition indique que les intensités des réflexions sont systématiquement nulles. C'est la condition d'extinction du réseau primitive et les autres conditions témoignent de l'existence d'un plan de glissement  $c$ .

Le groupe d'espace correspondant serait  $P2_1/c$ , avec quatre positions générales :

$$(0) : x, y, z$$

$$(1) : -x, y+1/2, -z+1/2$$

$$(2) : -x, -y, -z$$

$$(3) : x, -y+1/2, z+1/2$$

Les paramètres cristallographiques de la maille élémentaire et les conditions expérimentales sont représentées dans le tableau III.1.

Tableau III.1 : Paramètres cristallographiques et conditions expérimentaux [59].

<b>LES PARAMETRES DE LA MOLECULE</b>	
Température (K°)	173
Formule chimique	$C_8H_{16}N_2O_3S$
Masse moléculaire (g/mole)	220
<b>LES PARAMETRES DE LA MAILLE</b>	
a (Å)	13.0960 (0.0002)
b (Å)	5.3430 (0.0002)
c (Å)	15.9260 (0.002)
$\alpha$ (degré)	90.00 (0.0002)
$\beta$ (degré)	108.560 (0.0002)
$\gamma$ (degré)	90.00 (0.0002)
Z	4
Groupe d'espace	$P2_1/c$
Longueur d'onde (Å)	0.55900
Volume (Å <sup>3</sup> )	1056.42
Densité (g.cm <sup>3</sup> )	1.47
Coefficient d'absorption (cm <sup>-1</sup> )	0.167
<b>DONNEES D'ENREGISTREMENT</b>	
Nombre de réflexions mesurées	11196
H <sub>max</sub>	29
K <sub>max</sub>	12
L <sub>max</sub>	33
H <sub>min</sub>	0
K <sub>min</sub>	0
L <sub>min</sub>	-35
2-Théta <sub>max</sub>	106.05

### III.4. Optimisation géométrique :

#### III.4.1 Paramètres positionnelles :

La résolution de la structure conduit aux coordonnées des positions atomiques  $x_i$ ,  $y_i$ ,  $z_i$ , mais le plus intéressant pour nous les chimistes sont la disposition des atomes les uns par rapport aux autres. A cet effet, on décrit la structure par ses longueurs des liaisons, angles de valence et aussi les angles de torsion. Le calcul de tous les paramètres par la suite a été effectué par logiciel de Gaussain09.

Les positions des atomes dans la molécule Ala-Met sont rassemblées dans le tableau III. 2.

**Tableau III.2** : Paramètres des positions atomiques du composé Ala-Met déterminé par deux méthodes : la diffraction des rayons X [59] et le calcul théorique Ab- initio.

Atomes	Expérimental de DRX			Ab-initio		
	X	Y	Z	X	Y	Z
C1	0.23776	-0.02748	0.59963	2.92611	-0.46671	1.73314
C2	0.35412	-0.04705	0.66037	3.20783	-0.27687	0.26113
C3	0.36797	0.10631	0.74411	1.89778	-0.08540	-0.58940
C4	0.34540	0.09813	0.89140	-0.22887	1.21317	-0.88440
C5	0.37535	-0.09566	0.96654	-0.76156	2.41563	0.02929
C6	0.23537	0.21824	0.88090	-1.18327	0.01732	-0.88250
C7	0.14593	0.02658	0.86995	-1.62175	-0.38224	0.51903
C8	-0.05965	-0.08564	0.86667	-4.20011	-1.43580	-0.04458
N1	0.34762	-0.02019	0.80961	1.09283	0.91287	-0.26313
N2	0.42739	0.04997	0.61383	3.82503	-1.53968	-0.35284
O1	0.38267	-0.019151	0.94753	-1.84168	2.90806	-0.24215
O2	0.38900	-0.319437	1.04282	0.07038	2.68861	0.94741
O3	0.39038	0.33226	0.74748	1.80136	-0.92024	-1.52297
S	0.02094	0.18447	0.86197	-2.54622	-1.94650	0.47443

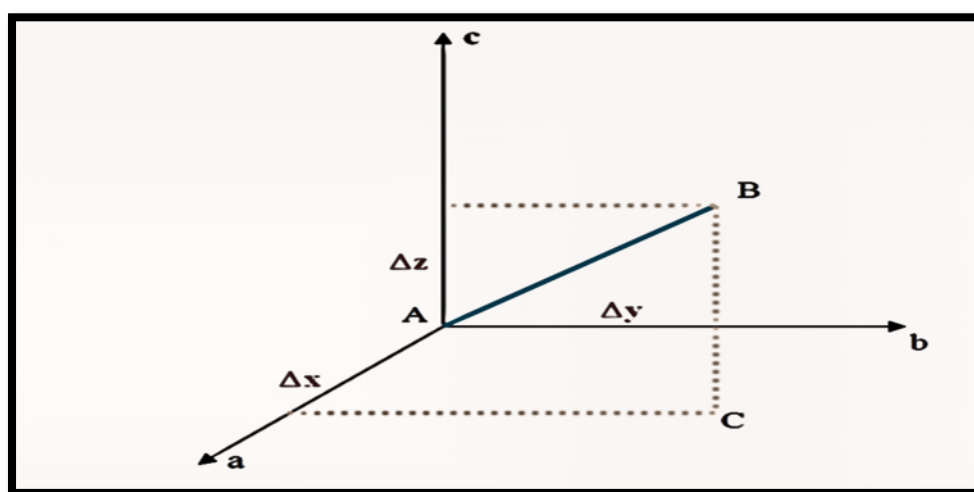
### III.4.2. Longueurs des liaisons chimiques :

Nous appelons une liaison chimique toute interaction attractive qui maintient des atomes à courte distance. Cette interaction peut être directionnelle comme la liaison entre deux atomes au sein d'une molécule comme la molécule de ALA MET, ou non-directionnelle comme l'interaction électrostatique qui maintient les ions d'un cristal ionique au contact. Elle peut être forte comme les deux précédents exemples, ou faible comme les interactions de van der Waals qui sont de nature dipolaire.

Soient  $\Delta X, \Delta Y, \Delta Z$  les différences de coordonnées d'un atome A et d'un atome B. D'après la figure ci-dessous; le calcul de la longueur de liaison se fait aisément en plaçant l'origine du réseau en A.  $\vec{AB}$  sera le vecteur du réseau direct de coordonnées relatives  $\Delta X, \Delta Y, \Delta Z$  et les coordonnées absolues  $a\Delta X, b\Delta Y, c\Delta Z$ .

La longueur de la liaison AB est donnée par:

$$AB^2 = a^2 (\Delta X)^2 + b^2 (\Delta Y)^2 + c^2 (\Delta Z)^2 + 2 ab\Delta X \Delta Y \cos\gamma + 2 bc\Delta Y \Delta Z \cos\alpha + 2 ca\Delta Z \Delta X \cos\beta \quad (\text{III.1})$$

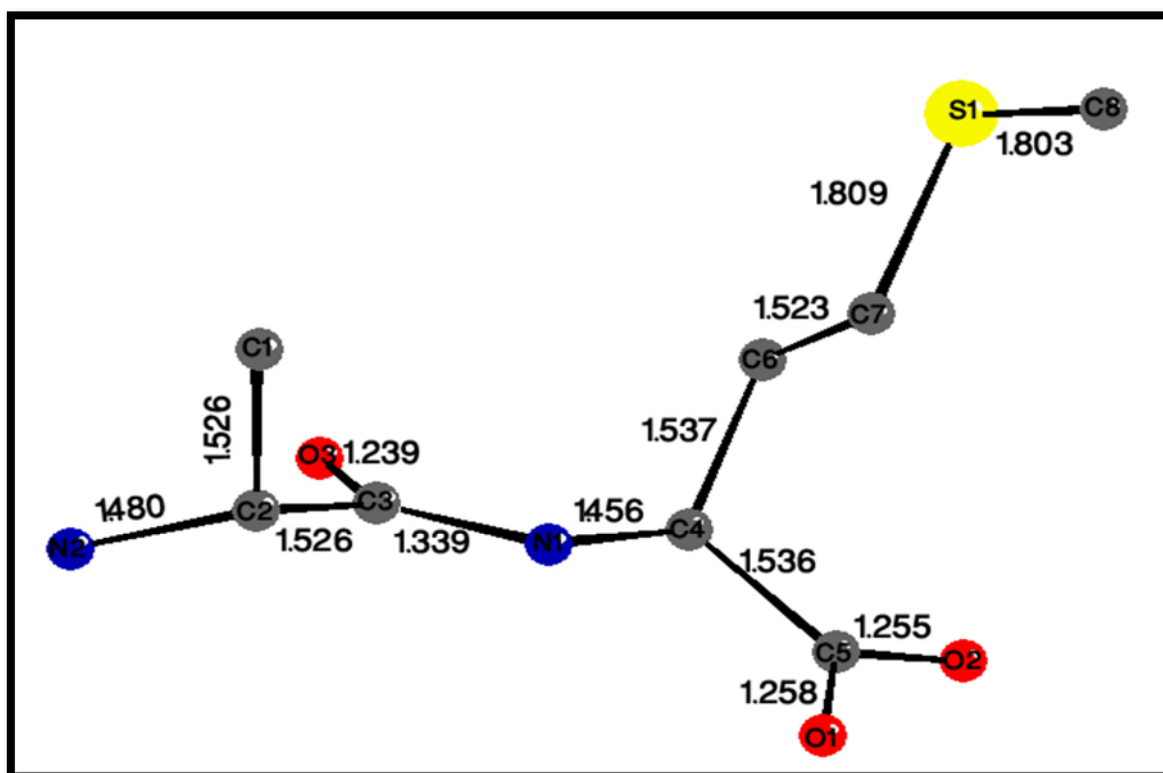


**Figure III.2.** Représentation des distances interatomiques

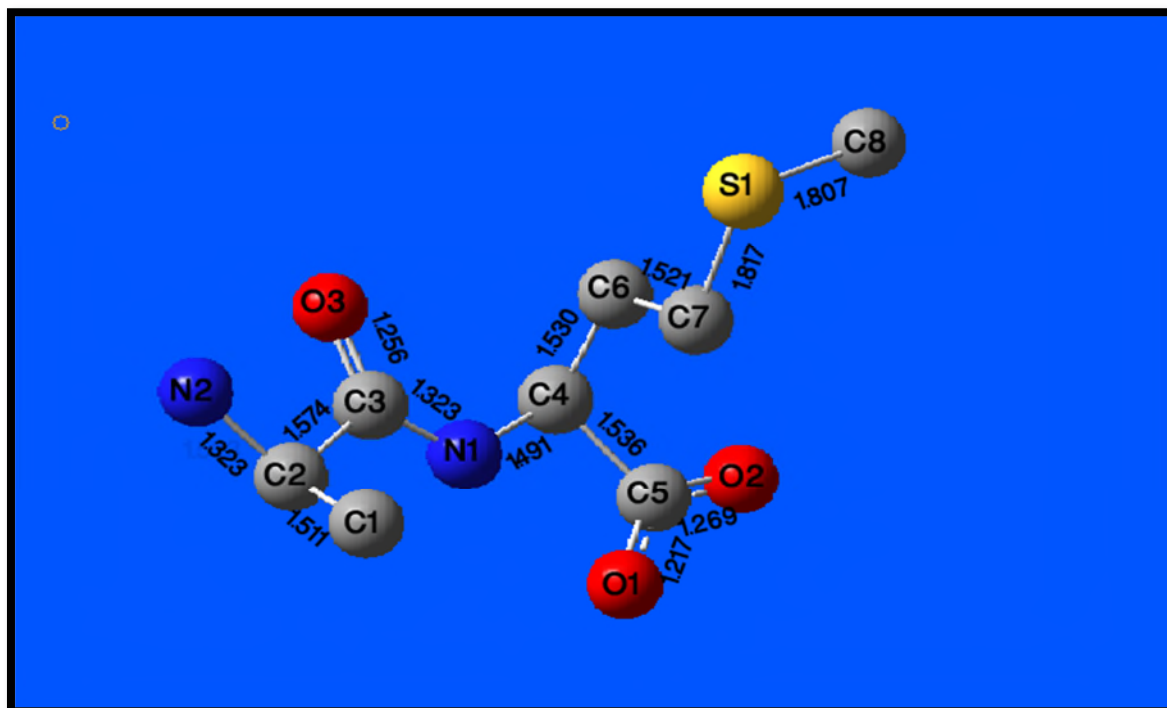
Dans notre travail, nous avons déterminé les valeurs des distances interatomiques de la molécule en utilisant les méthodes théoriques : semi empirique avec la base PM6 et Ab initio (HF et DFT). Ces valeurs sont comparées avec celles obtenues par l'étude expérimentale telle que la diffraction des rayons X par le modèle multipolaire ; ces résultats sont en bon accord avec la littérature

**Tableau III.3.** Valeurs des longueurs de liaisons (Å) de  $C_8H_{16}N_2O_3S$  obtenues par : DRX [59], Ab initio (HF, DFT) et calculs semi-empiriques.

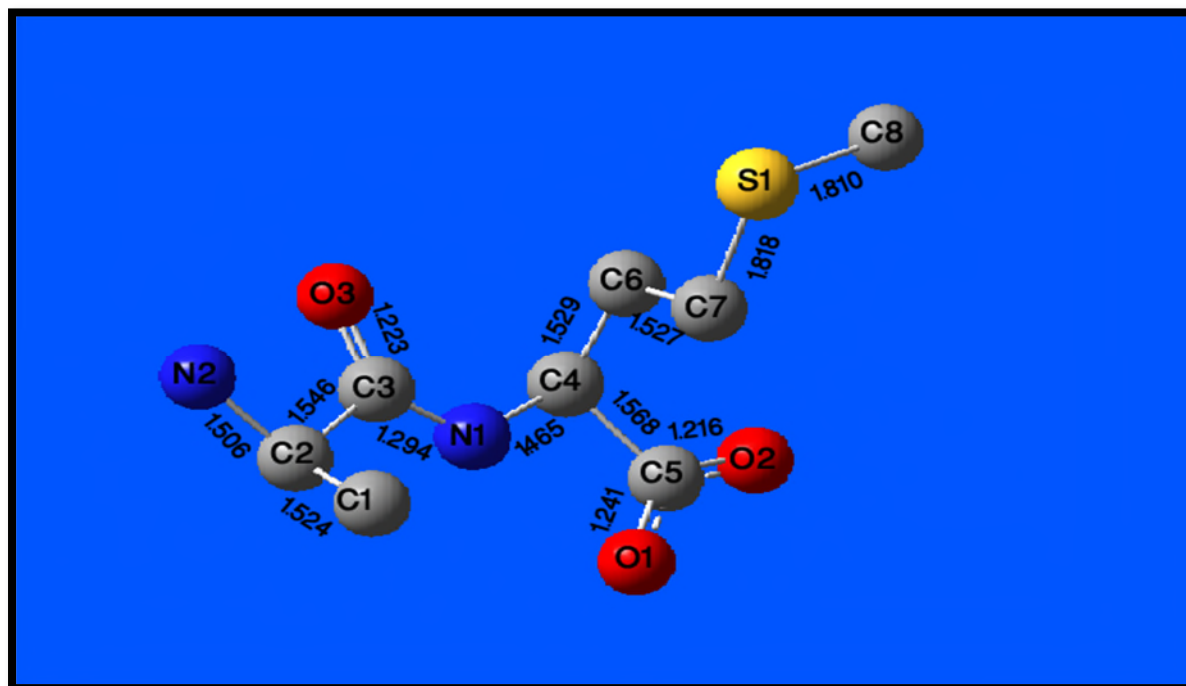
Distance (Å)	DRX	Semi-empirique	6-31G(d,p)	
		PM6	HF	DFT/B3LYP
C1 – C2	1.526	1.511	1.524	1.510
C2 – C3	1.526	1.574	1.546	1.573
C2 – N2	1.480	1.533	1.506	1.533
C3 – N1	1.339	1.323	1.294	1.323
C3 – O3	1.239	1.256	1.223	1.256
C4 – N1	1.456	1.491	1.465	1.491
C4 – C5	1.536	1.601	1.568	1.601
C4 – C6	1.537	1.530	1.529	1.530
C5 – O1	1.258	1.269	1.241	1.268
C5 – O2	1.255	1.217	1.216	1.217
C6 – C7	1.523	1.521	1.527	1.521
C7 – S1	1.809	1.817	1.818	1.817
C8 – S1	1.803	1.807	1.810	1.807



**Figure III.3 :** Géométrie moléculaire en représentant des différentes longueurs des liaisons obtenues par DRX



**Figure III.4 :** Géométrie moléculaire en représentant des différentes longueurs des liaisons obtenues par PM6



**Figure III.5 :** Géométrie moléculaire en représentant des différentes longueurs des liaisons obtenues par HT

### III.4.3. Angles de valence

Soient A, B, C trois sites atomiques dans la maille, le produit scalaire entre deux vecteurs  $\overrightarrow{AB}$  et  $\overrightarrow{AC}$  est donnée par :

$$\overrightarrow{AB} \cdot \overrightarrow{AC} = AB \cdot AC \cos \gamma$$

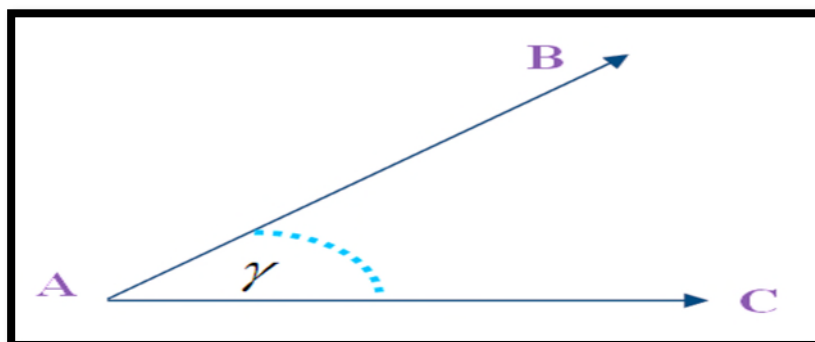
$$\overrightarrow{AB} \cdot \overrightarrow{AC} = a^2 \Delta x_B \Delta x_C + b^2 \Delta y_B \Delta y_C + c^2 \Delta z_B \Delta z_C$$

Avec :

$\Delta x_B, \Delta y_B, \Delta z_B$  sont les coordonnées de AB,  $\Delta x_C, \Delta y_C, \Delta z_C$  sont les coordonnées de AC.

L'angle de valence  $B\hat{A}C = \gamma$  est donnée par :

$$\cos \gamma = \frac{a^2 \Delta x_B \Delta x_C + b^2 \Delta y_B \Delta y_C + c^2 \Delta z_B \Delta z_C}{AB \cdot AC} \quad (\text{III.2})$$

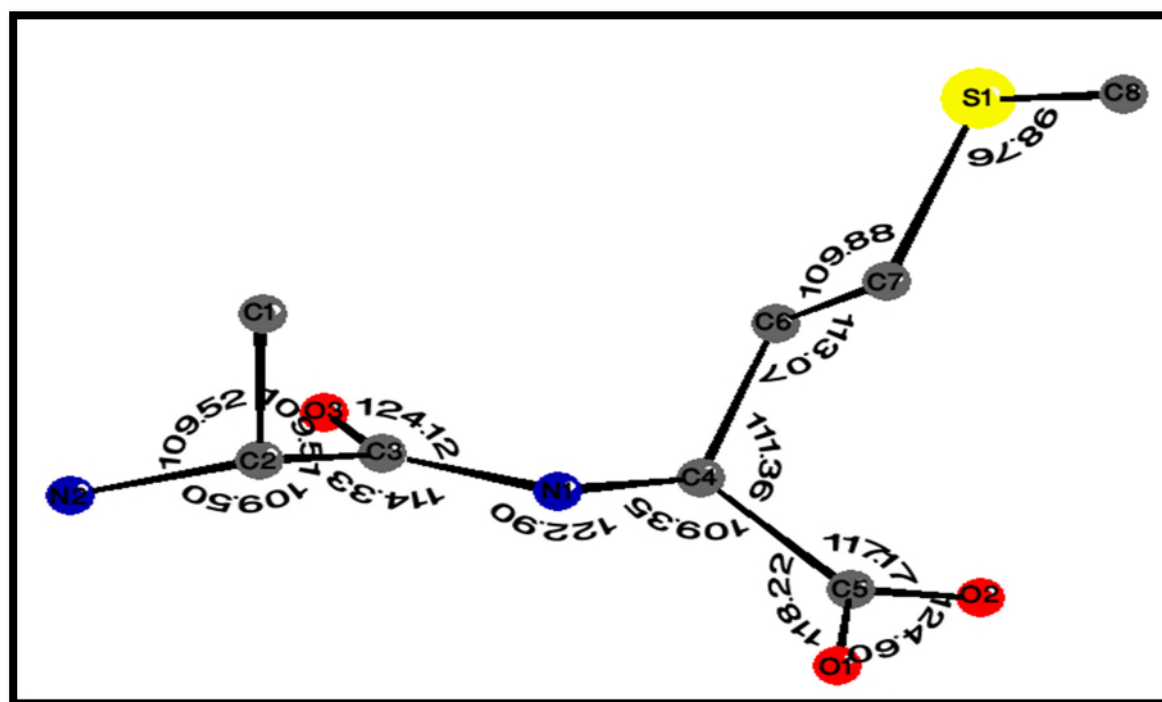


**Figure III.6.** Représentation des angles de valence.

Le tableau III.4 rassemble les résultats des angles de valence obtenus par les calculs théoriques : semi empirique (PM6) et Ab initio (HF et DFT) et les valeurs obtenues par des données de la diffraction des RX. Nous remarquons que les résultats de deux méthodes sont en bon accord.

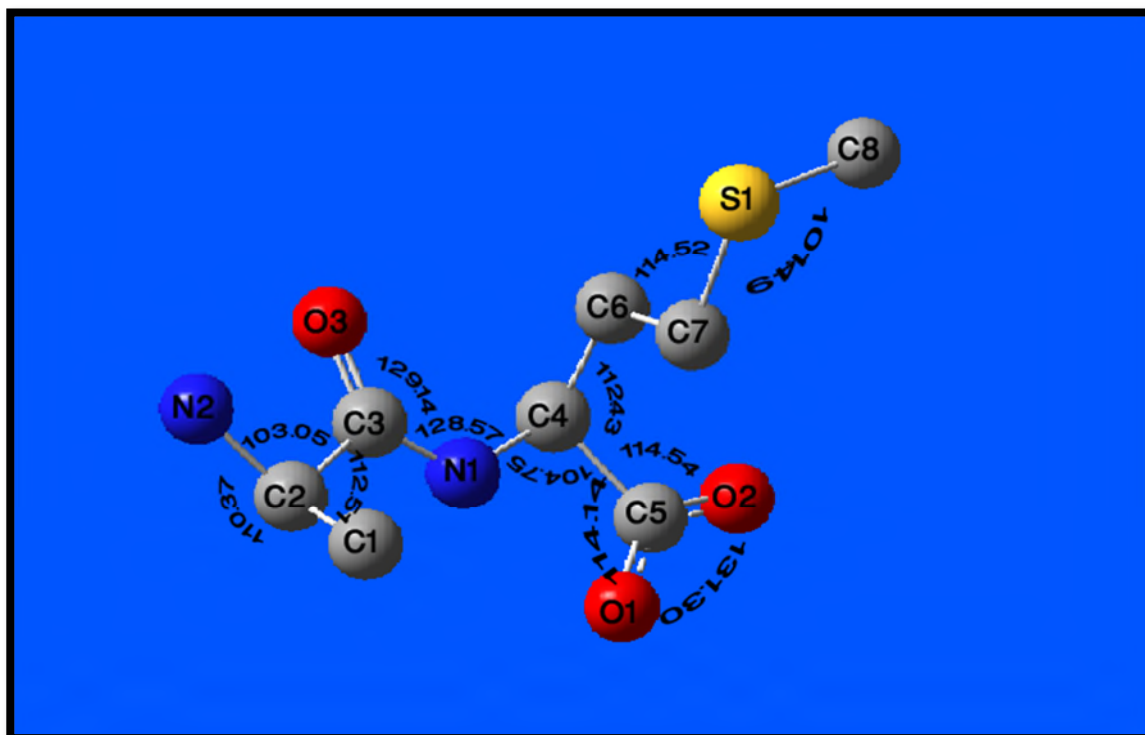
**Tableau III.4.** Valeurs des angles de valence ( $^\circ$ ) de  $C_8H_{16}N_2O_3S$  obtenues par : DRX [59], Ab initio (HF, DFT) et calculs semi-empiriques.

Angles de valences ( $^\circ$ )	DRX	Semi -empirique	6-31G(d, p)	
		PM6	HF	DFT/B3LYP
C1–C2–C3	109.51	112.74	112.51	112.74
C1–C2–N2	109.52	111.19	110.37	111.19
C3–C2–N2	109.50	102.63	103.05	102.63
O3–C3–N1	124.12	129.64	129.14	129.64
C2–C3–N1	114.33	117.70	114.99	117.70
C2–C3–O3	121.43	112.62	115.84	112.62
C3–N1–C4	122.90	126.04	128.57	126.04
N1–C4–C5	109.35	102.02	104.75	102.02
C4–C5–O1	118.22	110.87	114.14	110.87
C4–C5–O2	117.17	118.13	114.54	118.13
O1–C5–O2	124.60	130.99	131.30	130.99
C5–C4–C6	111.36	112.25	112.43	112.25
C4–C6–C7	113.07	112.70	113.34	112.70
C6–C7–S1	109.88	110.48	114.52	110.48
C7–S1–C8	98.76	103.25	101.49	103.25

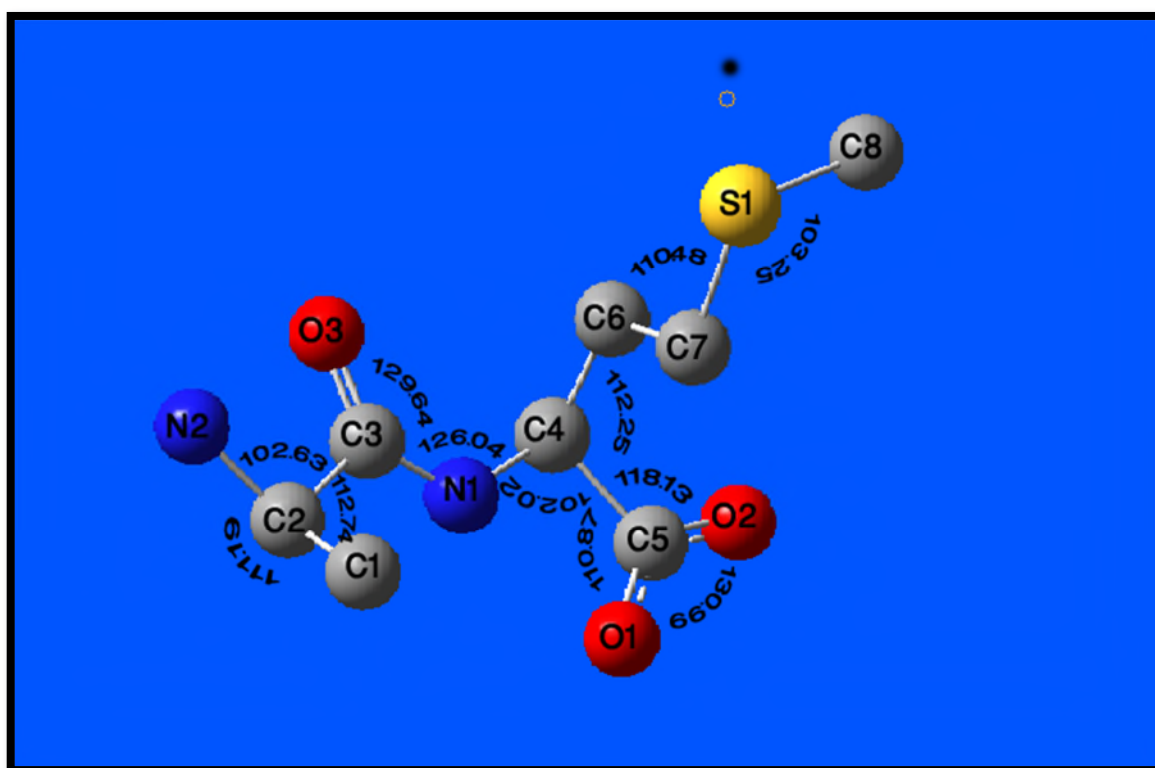


**Figure III.7 :** Géométrie moléculaire en représentant les différents angles de valence obtenus par DRX.





**Figure III.8** : Géométrie moléculaire en représentant les différents angles de valence obtenus par HT.

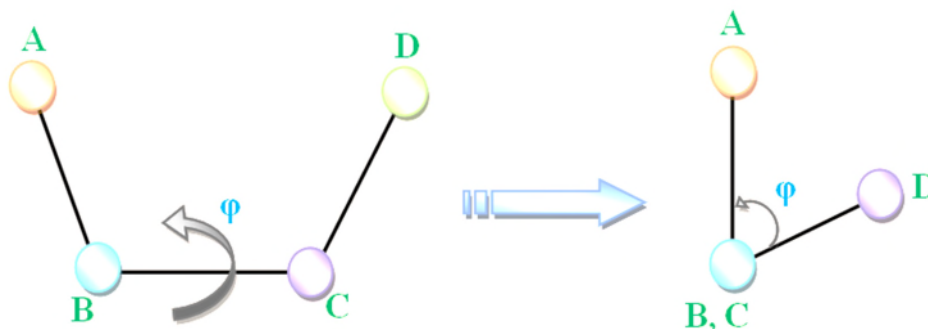


**Figure III.9** : Géométrie moléculaire en représentant les différents angles de valence obtenus par PM6

### III.4.4. Angles de torsion

Pour une séquence de quatre atomes A, B, C, D, l'angle de torsion  $\varphi$  (ABCD) est défini comme l'angle de rotation avec lequel un groupement moléculaire tourne autour d'une liaison chimique BC, A partir de cette définition :

$$\cos \alpha = \frac{(AB \cdot BC) \cdot (BC \cdot CD)}{AB(BC)^2 \cdot CD \sin \theta \cdot \sin \theta} \quad (\text{III.3})$$



**Figure III.10.** Schéma descriptif d'un angle de torsion.

Les valeurs des angles de torsion sont présentées dans le tableau III.5.

**Tableau III.5.** Valeurs des angles de torsion ( $^{\circ}$ ) de  $C_8H_{16}N_2O_3S$  obtenues par : DRX [59], Ab initio (HF, DFT) et calculs semi-empiriques

Angles de torsions ( $^{\circ}$ )	DRX	Semi-empirique	6-31G (d, p)	
		PM6	HF	DFT/B3LYPE
C3–N1–C4–C6	83.84	53.44	53.44	53.44
C3–N1–C4–C5	-152.47	174.31	174.31	174.31
C4–N1–C3–C2	-173.53	-176.02	-176.02	-176.02
N1–C4–C6–C7	69.10	66.81	66.81	66.81
C5–C4–C6–C7	-53.45	24.28	-48.08	24.28
N1–C4–C5–O1	-4.87	-0.87	-0.87	-0.87
N1–C4–C5–O2	176.32	179.03	-177.84	179.03
C6–C4–C5–O1	118.99	120.69	125.34	120.69
C6–C4–C5–O2	-59.83	-59.39	-53.86	-59.39
C4–C6–C7–S1	178.02	-171.57	-178.21	-171.57
C6–C7–S1–C8	-171.87	-80.19	-72.46	-80.19
N1–C3–C2–N2	-150.93	177.22	-167.23	177.22
N1–C3–C2–C1	88.97	57.50	73.88	57.50
O3–C3–C2–N2	32.85	-4.40	13.93	-4.40
O3–C3–C2–C1	-87.25	-124.12	-104.94	-124.12

### III.4.5. Liaison hydrogènes

Ces liaisons sont dues à des forces de cohésion qui s'exercent entre atomes incapables de former des liaisons de valence ou entre molécules où les possibilités de liaisons fortes sont déjà saturées [60].

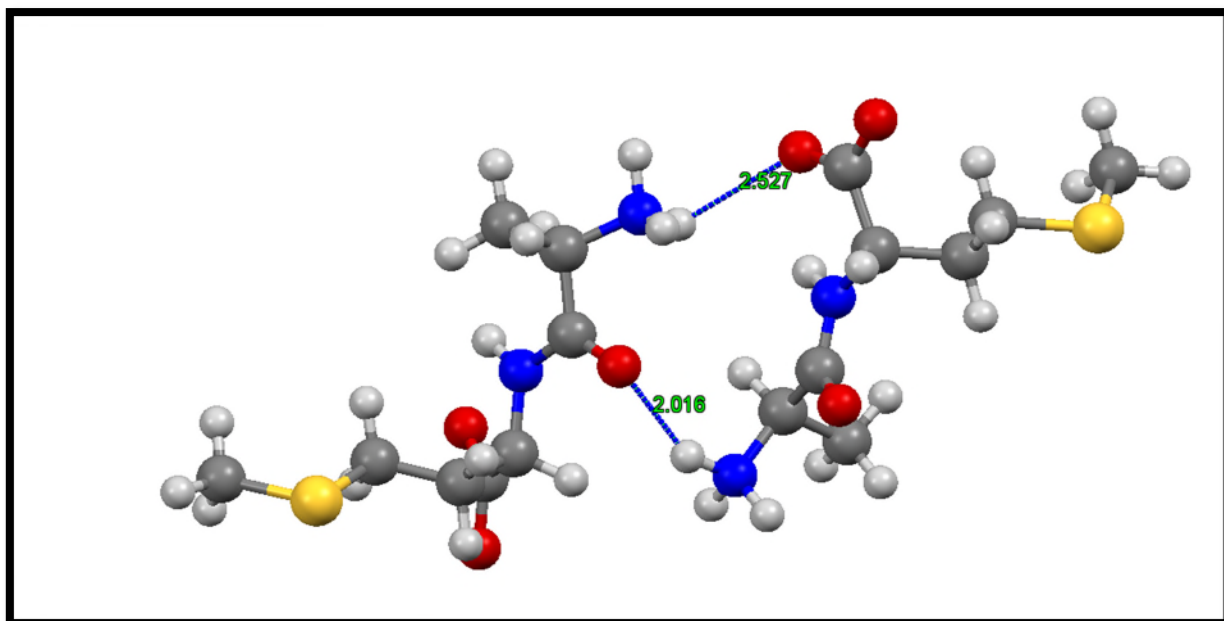
Les interactions intramoléculaires et intermoléculaires possibles par les liaisons hydrogène pour notre composé sont présentées dans le tableau suivant.

**Tableau III-6 : Liaisons hydrogènes**

$D - H \dots A$	$D - H$	$H \dots A$	$D - H \dots \text{©}$
<b>N2 -H5 ...O3 (0)</b>	1.033	2.590	89.16
<b>C1 -H1 ...N1 (0)</b>	1.059	2.946	93.58
<b>N1 -H8 ...O1 (0)</b>	1.009	2.234	101.56
<b>C4 -H9 ...O3 (0)</b>	1.099	2.592	91.00
<b>C6 -H10 ...O3 (0)</b>	1.092	2.924	108.37
<b>C6 -H11 ...O2(0)</b>	1.092	2.753	90.44
<b>C7 -H12 ...O2 (0)</b>	1.053	2.892	112.70
<b>C7 -H13 ...N (0)</b>	1.044	2.853	93.38
<b>N2 -H5 ...O2 (1)</b>	1.033	1.716	168.85
<b>N2 -H5 ...O1 (2)</b>	1.033	2.903	82.58
<b>N2 -H6 ...O1 (2)</b>	1.033	2.527	104.08
<b>N2 -H7 ...O1 (2)</b>	1.033	2.835	86.27
<b>C2 -H4 ...N2 (2)</b>	1.099	2.841	153.03
<b>N2 -H6 ...O3 (3)</b>	1.033	2.016	145.64
<b>C2 -H4 ...O3 (3)</b>	1.099	2.963	95.74
<b>C6 -H11 ...O2 (4)</b>	1.059	2.720	119.72
<b>N2 -H7 ...O1 (4)</b>	1.033	1.791	172.10
<b>C4 -H9 ...O2 (4)</b>	1.099	2.493	111.83
<b>N2 -H11 ...O2 (4)</b>	1.033	2.352	122.92
<b>C4 -H2 ...O3 (5)</b>	1.099	2.510	161.19
<b>N1 -H8 ...O3 (5)</b>	1.009	2.773	151.22
<b>C4 -H10 ...S1 (6)</b>	1.059	2.986	150.51
<b>C4 -H9 ...O2 (7)</b>	1.099	2.884	108.91

**A** : Accepteur d'électrons    **D** : Donneur d'électrons

Les positions équivalentes				
(0) $x,y,z$	(1) $x,-y+1/2,+z-1/2$	(2) $-x,+y+1/2,-z+1/2$	(3) $-x+1,+y-1/2,-z+1/2$	(4) $x,-y-1/2,+z-1/2$
(5) $x,+y-1,+z$	(6) $-x,+y-1/2,-z+1/2$	(7) $-x+1,-y,-z+2$	(8) $x,+y+1,+z$	

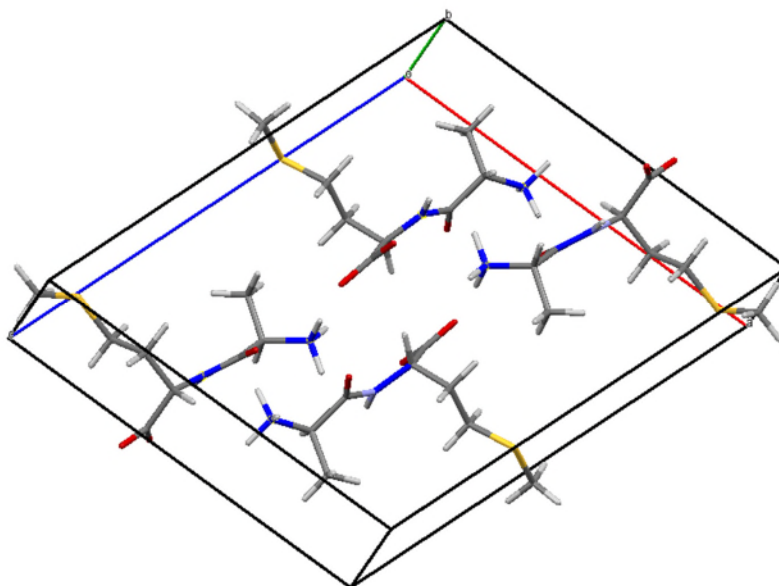


**Figure III.11** : Visualisation des liaisons hydrogènes possibles

Les différentes liaisons hydrogènes intra et intermoléculaires citées précédemment sont responsables de l'empilement moléculaire dans la maille cristalline.

#### III.4.6. Empilement moléculaire cristallin :

L'empilement moléculaire du composé L-Alanine L-Méthionine dans la maille est représenté sur la figure III.12. Cette représentation montre bien la présence de quatre molécules dans la maille élémentaire ( $Z=4$ ) qui est en accord avec le type de groupe d'espace ( $P2_1/c$ ) et le système centrosymétrique.

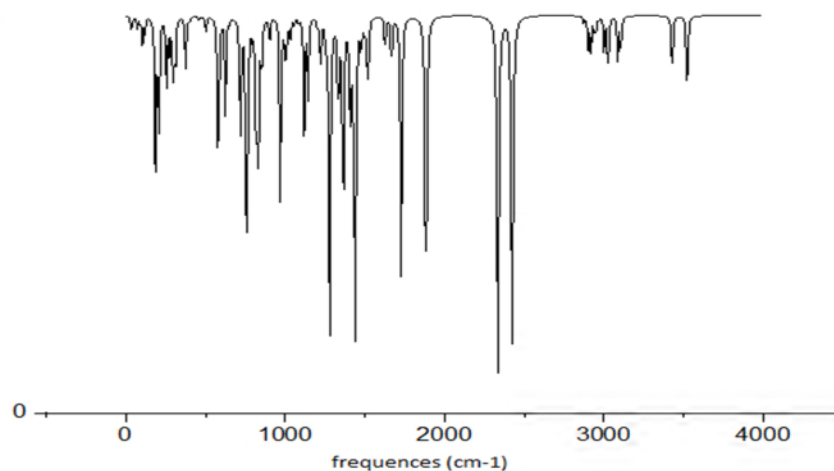


**Figure III .12** Empilement des molécules dans la maille élémentaire

### III.5. Analyse vibrationnel de la molécule :

Dans un cristal contenant un ensemble de molécules pour lesquelles les forces interatomiques à l'intérieur d'un groupe sont supérieures aux forces externes (intramoléculaires, liaisons hydrogènes, liaisons de Van der Waals). Les modes de vibration peuvent être séparés en modes internes et externes. Les modes externes décrivent l'oscillation des molécules considérées comme unité rigide, par contre les modes internes impliquent une vibration au cours du temps des distances entre les noyaux des atomes.

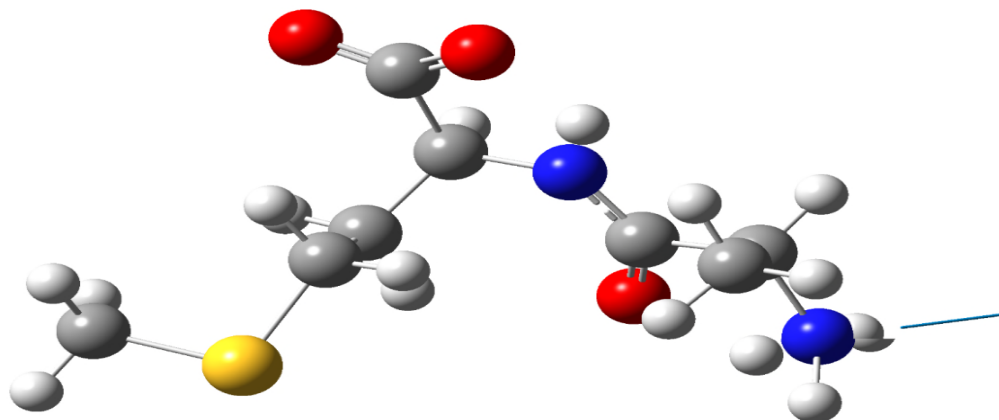
Le modèle des groupes rigides suppose l'absence des modes de vibration internes et essaie de donner une interprétation des facteurs d'agitation thermique. Les calculs théoriques permettent aussi à connaître et étudier les modes de vibrations de la molécule étudiée ALA-MET. Nous avons utilisé calculs théoriques pour interpréter la variation de l'intensité de la bande de vibration en fonction de la fréquence et déterminer la nature du mode de vibration sur le long des liaisons de la molécule. La figure III.13 représente le spectre de Raman déterminé par la méthode Ab initio à la base de à B3LYP/6-31G.



**Figure III.13:** Spectre de l'infrarouge de la molécule ALA-MET

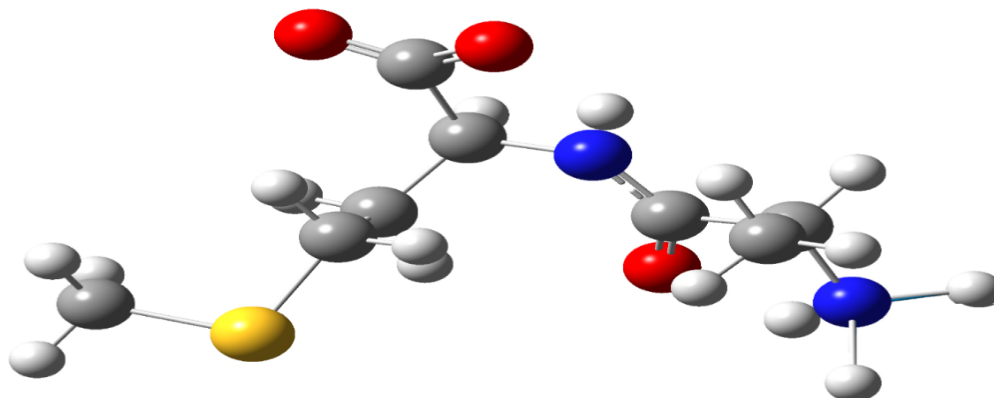
Dans cette partie, nous allons citer des différents modes de vibrations déterminés lors de l'étude vibrationnel en utilisant des calculs théoriques telle que Ab initio (DFT) :

- $3523.63 \text{ Cm}^{-1}$  (94%) Mouvement hors du plan des liaisons N-H (asymétrie)de la molécule. Ce mouvement important de N2-H5 donne une déformation importante de toute la molécule ALA-MET



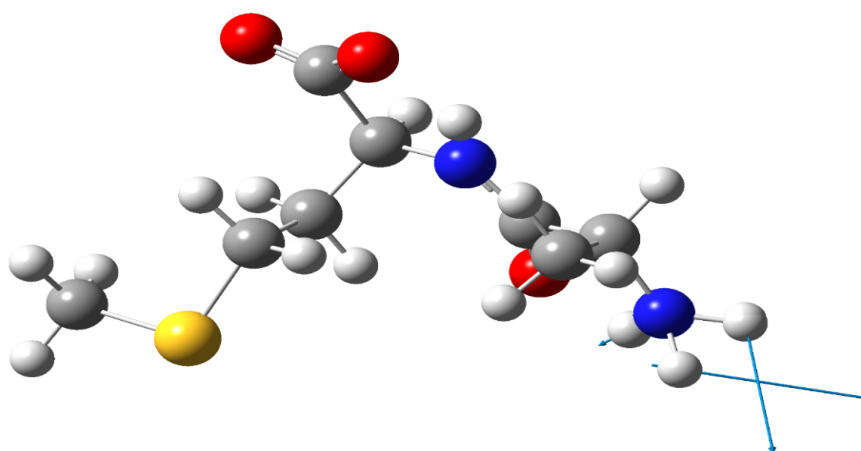
**FigureIII.14:** Mode de vibration d'élongation N-H.

- $3428.42\text{ Cm}^{-1}$  (94%) Mouvement hors du plan des liaisons N-H (symétrie) . Ce mouvement important de N-H donne une déformation importante de toute la molécule ALA-MET



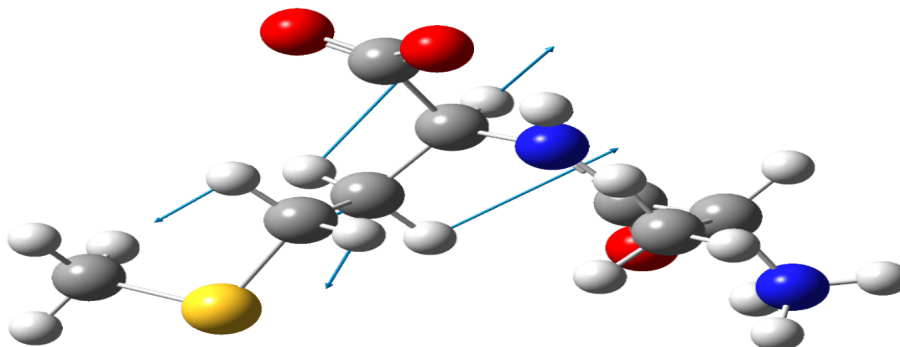
**Figure III.15** : Mode de vibration à  $3428.42\text{ Cm}^{-1}$

- $1627.36\text{ Cm}^{-1}$  Mouvement dans le plan des liaisons. Ce mouvement important de H-N-H donne une vibration de déformation angulaire importante de toute la molécule ALA-MET environ (84%, symétrie) et le deuxième mouvement de H-N-C-C donne une Torsion faible de toute la molécule de ALA-MET environ (11%, asymétrie)



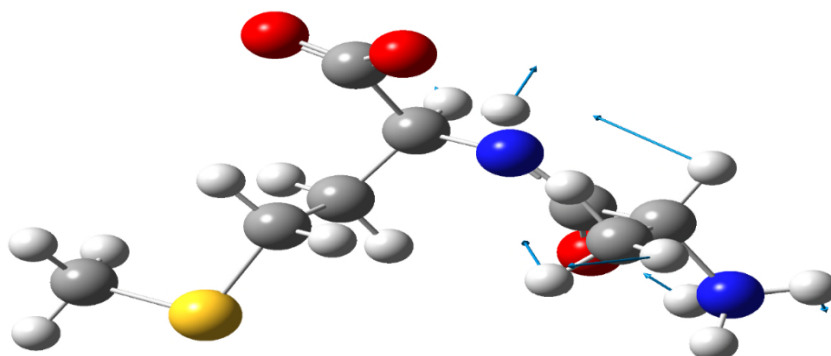
**Figure III.16** : Mode de vibration de déformation angulaire symétrique

- $1420.85\text{ Cm}^{-1}$  Mouvement hors du plan des liaisons. Ce mouvement important de H-C-C-S qui décrit un mode de vibration de déformation angulaire symétrique (balancement), donne une Torsion moyenne de toute la molécule ALA-MET environ (47%, symétrie).



**Figure III.17** : Mode de vibration de déformation angulaire en dehors du plan, symétrique.

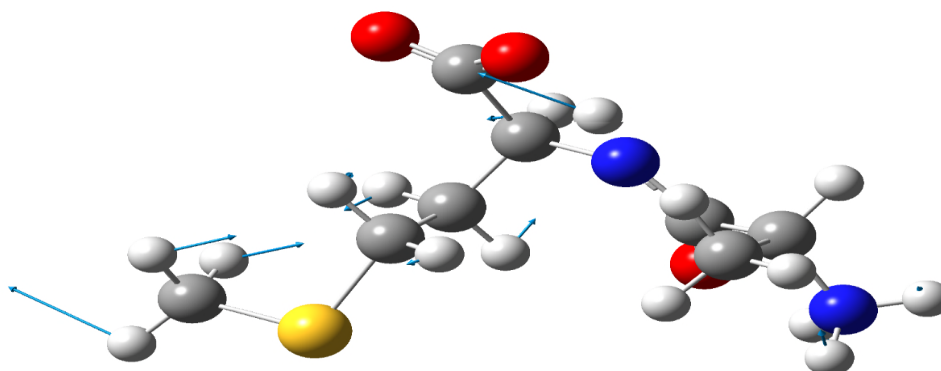
- $1120.51\text{ Cm}^{-1}$  Mouvement hors du plan des liaisons. Ce mouvement faible de H-C-C donne une Bending faible de toute la molécule ALA-MET environ (14%, asymétrie) et le deuxième mouvement de H-C-C-N donne une Torsion faible de toute la molécule de ALA-MET environ (33%, symétrie)



**Figure III.18** : Mode de vibration de déformation hors du plan.

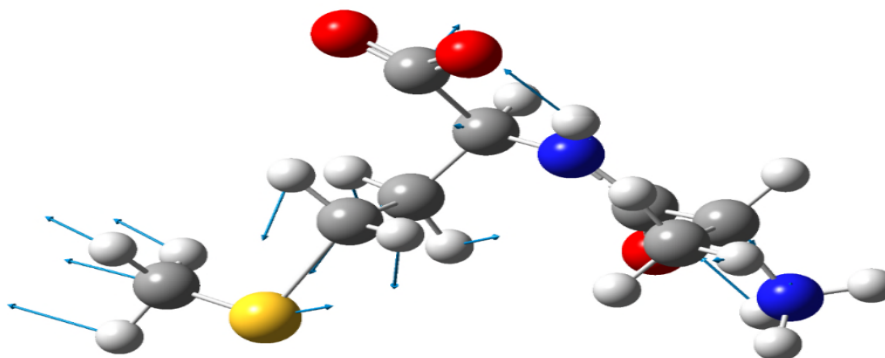


- $1004.07\text{ Cm}^{-1}$  Mouvement hors du plan des liaisons. Ce mouvement faible de C-C donne une Stretching faible de toute la molécule ALA-MET environ (21%, symétrie) et le deuxième mouvement de (H-C-S-C) donne une Torsion faible de toute la molécule de ALA-MET environ (23%, asymétrie), le troisième mouvement de H-N-C donne une Bending faible de tous la molécule de ALA-MET environ (12% asymétrie)



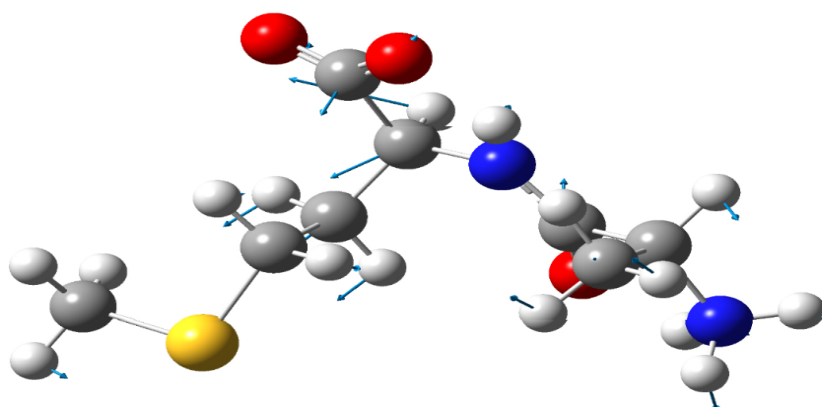
**Figure III.19** : Mode de vibration de déformation hors du plan (torsion).

- $764.80\text{ Cm}^{-1}$  : Mouvement hors du plan des liaisons. Ce mouvement moyenne de S-C donne une stretching moyenne de toute la molécule ALA-MET environ (59%, asymétrie) et le deuxième mouvement de O-C-N-C donne une faible de toute la molécule de ALA-MET environ (10%, symétrie)



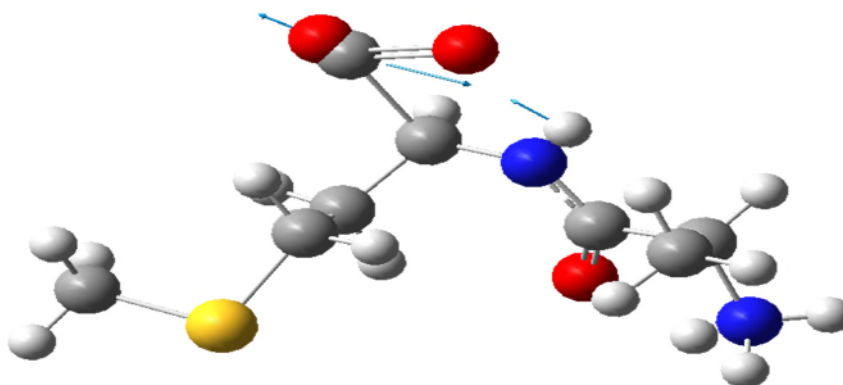
**Figure III.20** : Mode de vibration de déformation hors du plan

- $501.47\text{Cm}^{-1}$  Mouvement hors du plan des liaisons. Ce mouvement faible de C-C-O donne une Bending (déformation) faible de toute la molécule ALA-MET environ (10%, symétrie) et le deuxième mouvement de C-C-N donne une Bending faible de toute la molécule de ALA-MET environ (10%, asymétrie), la 3eme mouvement faible de O-C-N-C donne une out faible de toute la molécule ALA-MET environ 12%, asymétrie)



**Figure III.21** : Mode de vibration de déformation hors du plan

- $1883.91\text{Cm}^{-1}$  Mouvement hors du plan des liaisons. Ce mouvement fort de O-C-O donne une élévation fort de toute la molécule ALA-MET environ (86%, asymétrie).



**Figure III.22** : Mode de vibration de déformation hors du plan.



**CHAPITRE IV :**  
**PROPRIÉTÉ**  
**ELECTRONIQUE**

### IV.1. Introduction :

Au cours de ces dernières années, l'étude de la densité électronique précise dans les composés organiques a été l'objet d'une attention particulière de la part des chimistes. En effet, cette étude donne un accès à certaines informations qu'on ne peut obtenir par d'autres techniques physiques. La connaissance de la distribution électronique est essentielle pour comprendre les propriétés physiques et chimiques des solides et des molécules qui les constituent.

Il est nécessaire lors d'une étude de densité électronique de connaître avec la plus grande précision possible les paramètres de position et de vibration des atomes. L'agitation thermique qui croît en fonction de  $\frac{\sin\theta}{\lambda}$  est une cause supplémentaire de l'affaiblissement des intensités de Bragg, il est donc nécessaire pour les matériaux ayant une faible température Debye de travailler à basse température.

La détermination de la distribution de la densité électronique apparaît par conséquent potentiellement plus utile pour la compréhension des structures électroniques des matériaux. Et pour effectuer cette étude, nous allons utiliser des modèles mathématiques tels que le formalisme de kappa et le modèle multipolaire proposé par Hansen et Coppens [61]. Dans cette étude, nous allons effectuer cet affinement grâce à un programme MOPRO [62].

### IV.2. Généralité MOPRO :

Dans ce travail, la détermination de la distribution de la densité électronique sera faite à l'aide de programme MOPRO suite-version 0.8. Nous avons donné un aperçu sur ce programme ci-après :

MoPro est un programme cristallographique dédié à :

- L'affinement de structure moléculaires (petites molécules et macromoléculaire biologique) et de leur densité électronique à résolution subatomique ( $d = 0,4 - 0,7 \text{ \AA}$ ).
- L'affinement de structure à résolution atomique ( $d = 0,7 - 1,5 \text{ \AA}$ ) en utilisant un modèle multipolaire de l'atome transféré depuis une librairie de densité de charge.

### IV.2.1. Source du programme :

Laboratoire de Cristallographie et Modélisation des Matériaux Minéraux & Biologiques (CRM2) CNRS Université H. Poincaré Faculté des Sciences entrée 3B Bd des Aiguillettes Vandoeuvre les Nancy France.

**Auteurs** : Christian Guillot Benoît Jelsch Niels Hansen Claude Lecomte Virginie Pichon

Les domaines d'application sont :

- Les molécules organiques et organométalliques, les cristaux de minéraux.
- Les macromolécules biologiques (protéines, ADN, ARN).

Le programme permet une application de Restrictions et Contraintes originales à la structure moléculaire et à la densité électronique. MoPro inclut des fonctionnalités d'analyse de la stéréo-chimie et de la dynamique moléculaire. En exportation, MoPro peut écrire notamment des fichiers de coordonnées en format CIF et PDB en vue de publication.

Le logiciel comprend une banque de données ELMAM2 qui décrit la densité électronique des fonctions chimiques communes.

MoPro Suite comprend aussi :

- MoProGUI interface graphique du logiciel (langage JAVA) Import2Mopro, MoPro (affinement cristallographique) & VMoPro (visualisation des propriétés moléculaires), MoProViewer (visualisation des molécules et interface graphique).
- **Import2MoPro** Programme interactif qui lit les fichiers moléculaires de type PDB, GIF, MOLLY & SHELXL.
- **VMoPro** : Visualisation des propriétés moléculaires dérivées en vue 2D ou 3D: Densité Electronique Statique : densité totale ou de déformation Densité Electronique Dynamique par Synthèse de Fourier déformation de la densité : [ Fobs(mul) - Fcalc(sph) ] densité électronique résiduelle [ Fobs - Fcalc ] ou plus généralement : [ m\*Fo - n\*Fc ], Potentiel Electrostatique, Gradient & Laplacien de la densité électronique. Points critiques et Calculs d'Energie d'Interactions Moléculaires

### IV.2.2. Contexte d'utilisation du logiciel

MpPro est utilisé pour :

- Les structures cristallographiques de petites molécules et protéines. Toutefois, pour ce qui est des macromolécules, MoPro n'est pas encore mûr pour une utilisation en routine. Les auteurs sont ouverts à l'établissement de collaborations avec les biologistes pour approfondir ce point.

- La détermination de la densité électronique moléculaire.
- Le calcul de propriétés moléculaires : potentiel électrostatique avec modèle d'atome multipolaire, moment dipolaire, énergies d'interaction électrostatique. [63]

### IV.2.3. Transfert des paramètres multipolaires de la banque de données.

#### a. Procédure de transfert :

Une procédure automatique de MOPRO permet de transférer les populations multipolaires de la banque de données expérimentales vers les atomes du modèle affiné ou en cours d'affinement. L'utilisateur dispose de plusieurs possibilités de choix quant au transfert de ces populations. Les populations multipolaires et/ou de valence peuvent être transférées, ainsi que les paramètres de contraction/dilatation de la densité électronique. Le transfert des populations des molécules d'eau peut ou non être effectué. Comme les populations de valence des acides aminés de la banque sont calculées à partir de moyennes entre atomes chimiquement équivalents, les résidus n'ont pas le nombre exact d'électrons correspondant à leurs états de charge. De ce fait, le nombre total d'électrons dans l'unité asymétrique peut varier après transfert. La procédure de transfert permet donc d'ajuster éventuellement le nombre d'électrons dans l'unité asymétrique pour que celui-ci reste constant. Pour cela, la différence en électrons résultant du transfert est divisée par le nombre d'atomes impliqués. La population de valence de chaque atome est ensuite modifiée en y ajoutant, ou en y retranchant le résultat de cette variation moyenne du nombre d'électrons.

Cette procédure a été appliquée lors de l'étude de l'insuline humaine engagée dans le cadre d'une collaboration en cours avec R.H. Blessing [64], et pour 400 atomes hors molécules d'eau dans l'unité asymétrique, la population ajustée correspondait à

0.007 électrons par atome, valeur inférieure à l'incertitude estimée sur les populations de valence dans le cas d'études de petites molécules.

Pour être valide, le transfert des populations multipolaires doit être effectué sur un modèle atomique respectant une nomenclature stricte, concernant les noms des atomes mais aussi des acides aminés de la structure. Toute différence par rapport à la nomenclature standard imposée par la « Protein Data Bank » entraînera un message d'erreur lors du transfert. Lors de la procédure de transfert, les systèmes d'axes atomiques locaux sont vérifiés, et éventuellement corrigés par le programme de façon à correspondre aux repères standard imposés par la banque de données des multiples.

#### **b. Fonction de mise à distance neutron des atomes d'hydrogène :**

Par diffraction des rayons X, seuls les électrons sont localisables. Dans le cas de données à haute résolution, la densité électronique de liaison entre les atomes lourds et les atomes d'hydrogène liés devient visible (voir partie A dans ce manuscrit). Cette densité de liaison est considérée, lors d'un affinement, comme une information permettant de positionner les atomes d'hydrogène, mais elle ne représente pas leurs positions exactes car l'hydrogène n'a pas d'électrons de cœur. En revanche, la diffraction des neutrons permet de localiser les noyaux des atomes, y compris ceux des atomes d'hydrogène. De ce fait, seule cette méthode de diffraction permet la détermination de la véritable distance des liaisons du type X-H. Avec une structure affinée contre des données de diffraction des rayons X, il est donc nécessaire d'allonger artificiellement la distance X-H conformément aux distances moyennes déterminées par la diffraction des neutrons de façon à placer effectivement la densité électronique éventuellement visible sur la liaison interatomique.

Cette densité est par la suite modélisée lors de l'affinement multipolaire ou lors du transfert depuis la banque de données des multipoles. Il est possible d'utiliser des restrictions pour allonger les distances X-H, mais une restriction de distance imposant les distances neutrons est insuffisante, d'autant plus si la densité électronique est faiblement définie. Il est nécessaire d'ajouter des restrictions supplémentaires, par exemple de planéité et d'angle dans le cas d'atomes d'hydrogène dans une liaison peptidique, ce qui s'avère relativement fastidieux.

Dans MOPRO, une procédure semi-automatique permet d'allonger les liaisons X-H aux distances neutron, qui consiste en un déplacement homothétique de l'atome d'hydrogène le long de la liaison X-H. Les liaisons concernées, ainsi que les distances cibles sont toutes deux sélectionnées par l'utilisateur.

### IV.3. Affinement de la structure :

#### IV.3.1. Affinement par le modèle des atomes sphériques [65] :

Le modèle des atomes sphériques est le modèle de pseudo atome le plus connu et utilisé. Ce modèle suppose que les atomes formant le cristal ont la structure électronique d'atomes isolés, et centré sur les positions des noyaux. La densité électronique de l'atome isolé n'a pas en générale une distribution sphérique, mais en peut la rendre sphérique en moyennant sur toutes les directions de l'espace. On obtient alors une densité  $\rho$  qui ne dépend que du module de  $\vec{r}$ .

Dans ces conditions, le facteur de diffusion atomique est donné par :

$$f_J(\vec{H}) = \int \rho_J(\vec{r}) e^{2\pi i \vec{H} \vec{r}} dv \quad (\text{IV-4}) \quad (\text{IV.1})$$

Dans le cadre de ce modèle, nous avons procédé à l'affinement portant sur les réflexions de Bragg d'ordre élevé (High Order HO) caractérisé par un seuil en : [61]

$$\left(\frac{\sin \theta}{\lambda}\right) \geq 0.75 \text{ \AA}^{-1} \text{ avec } I \geq 3\sigma(I) \quad (\text{IV.2})$$

Pour tenir compte du phénomène d'agitation thermique, la densité électronique totale  $\rho(\mathbf{r})$  est convolutée par une fonction de densité de probabilité, usuellement notée  $P(\mathbf{u})$ , où  $\mathbf{u}$  représente le déplacement de l'atome par rapport à sa position moyenne. Généralement, cette fonction prend une forme gaussienne, sauf dans le cas où la vibration de l'atome est modélisée par un champ de force non harmonique. Un tel affinement produira les meilleurs paramètres positionnels des atomes et la détermination des leurs paramètres d'agitation thermique.



La contribution des électrons de valence a la diffraction diminue quand l'angle de diffraction de Bragg  $\theta$  augmente (HO) [66]. Cette contribution devenant pratiquement nulle au de la d'une valeur de l'angle de Bragg a  $\theta = 27^\circ$ . La seule contribution restante est alors celle des électrons de Cœur (couches saturés et proches du noyau).

Les atomes d'hydrogène posent un problème particulier à cause de l'absence d'électron de cœur. D'autre part, le nuage électronique d'un atome d'hydrogène engagé dans une molécule subit une contraction par rapport à l'atome isolé .correspondant à un facteur de diffusion plus étendu en fonction de  $\theta$  .

Les facteurs de diffusion atomiques de Doyle et Turner de type relativiste Hartree –Fock [66] ont été utilisé pour les atomes lourds .et pour les atomes d'hydrogène, nous allons travailler avec les facteurs de diffusion données par Steward Davidson et Simpson [67] qui ont été choisis.

Dans notre analyse de la structure électronique, les paramètres de position des atomes d'hydrogène ont été maintenus à leurs valeurs théoriques ( $1.08\text{Å}^\circ$ ) ; par contre pour les trios atomes lourds (C, N et O), les paramètres structuraux ont été tous affinés par la méthode des moindres carrés.

Au cours de cette affinement nous avons commencé par la prise en compte des facteurs d'échèles puis des paramètres des positions et d'agitation thermique. A la fin de cette étape nous avons obtenus les facteurs de confiance données par le tableau suivant :

**Tableau IV-1** : Facteurs de confiance

R	5.411
WR	3.626

### IV.3.2. Affinement kappa :

Le formalisme Kappa [61,68] ne tient pas compte du développement en harmoniques sphériques [65]. La seule amélioration apportée par rapport au modèle des atomes sphériques isolés, est la prise en compte du changement des charges nettes atomiques et de l'extension ou de la contraction radiale de la distribution des électrons de valence. Cette variation des charges nettes atomiques est due au transfert d'électrons entre la couche de valence des atomes liés (transfert d'électrons qui affecte aussi la dépendance radiale de la distribution électronique). La distribution électronique d'un atome est exprimé par :

$$\rho_{\text{atome}}(r) = \rho_{\text{coeur}}(r) + P_V K'^3 \rho_{\text{valence}}(k'r) \quad (\text{IV.3})$$

L'affinement kappa a été réalisé en prenant toutes les réflexions dont l'intensité vérifie  $I \geq 3\sigma(I)$ .

Au terme de quelques cycles d'affinement des coefficients de contractions-dilatation  $K$  et des coefficients de population de valence en appliquant la méthode des moindres carrés, les facteurs de confiance se sont réduits aux valeurs données dans le tableau ci-après.

**Tableau IV-2 : Facteurs de confiance**

R	5.411
WR	3.626

Les paramètres structuraux permettent de déduire la charge nette de l'atome définie par :

$$q = n - P_v \quad (\text{IV.4})$$

Où  $n$  est le nombre d'électrons de valence de l'atome neutre et isolé. Et  $P_v$  représente la population de la couche de valence. Les charges nettes des différents atomes sont présentées dans le tableau (IV-3).

**Tableau IV-3** : Charges nettes des différents atomes de la molécule ALA -MET

Atomes	P <sub>V</sub>	EXP	HF	PM6
N1	5.19026	-0.19026	-0.769607	-0.388626
N2	5.20888	-0.20888	-0.688200	-0.178985
O1	6.30215	-0.30251	-0.678106	-0.608300
O2	6.30215	-0.30215	-0.795310	-0.738717
O3	6.25221	-0.25221	-0.732909	-0.629528
S	6.10856	-0.10856	0.077382	-0.107905
C1	4.00183	-0.00183	-0.379639	-0.513945
C2	3.90230	0.0977	-0.075500	-0.126930
C3	3.99452	0.00548	0.839817	0.491004
C4	3.90230	0.0977	-0.029353	-0.151749
C5	4.10520	-0.1052	0.811160	0.697991
C6	3.99057	0.00943	-0.212027	-0.266689
C7	4.00978	-0.00978	-0.393091	-0.277341
C8	4.05183	-0.05183	-0.481293	-0.490349

### IV.3.3. Affinement multipolaire [69] :

Une description plus précise de la densité électronique de l'atome exige un modèle tenant compte de l'sphéricité des électrons de valence puisque l'environnement des atomes dans le cristal est non sphérique. Le modèle le plus utilisé est celui proposé par Hansen-Coppens [61] qui décrit la densité électronique de l'atome par

$$\rho_{\text{atome}}(\vec{r}) = \rho_{\text{coeur}}(\vec{r}) + P_V K'^3 \rho_{\text{valence}}(K'\vec{r}) + \sum_l^{\text{max}} \sum_{m=-1}^{\text{+1}} K'' R_l(K''\vec{r}) P_{lm} Y_{lm} \left( \frac{\vec{r}}{r} \right) \quad (\text{IV.5})$$

Dans ce formalisme  $\rho_{\text{coeur}}(\vec{r})$  représente la densité des électrons de cœur de l'atome qui est infiniment moins affectée par l'interaction entre atomes et que l'on peut considérer comme non perturbée  $\rho_{\text{val}}(\vec{r})$  est la densité des électrons de valence, modifiée par  $K'$  appelé paramètre de contraction/dilatation. Si ce dernier paramètre est supérieur à 1, il y a contraction de la couche de valence, s'il est inférieur à 1 il s'agit au contraire d'une dilatation. Nous avons commencé l'affinement multipolaire par la prise

en compte des paramètres de position et d'agitation thermique, de population de valence et des coefficients  $K'$ . Nous avons libéré par la suite les coefficients multipolaires en alternance avec quelques cycles d'ajustement des positions et des autres paramètres. En fin d'affinement nous avons libéré les coefficients  $K''$ .

Les fonctions de type Slater ont été choisies pour décrire les fonctions radiales  $R_l$  de toutes les atomes.

Nous avons développé la densité de valence jusqu'au niveau des octuples ( $l=3$ ) pour les atomes de carbone, d'azote et d'oxygène ; et jusqu'au niveau des dipôles pour les atomes de atomes d'hydrogène.

Après convergence de tous les paramètres, nous avons obtenus les facteurs de confiance donnés par le tableau IV.4. Nous remarquons que ces facteurs ont diminué par rapport à ceux obtenus avec raffinement à grands angles. Ces résultats confirment le choix de notre modèle et prouvent sa capacité à décrire la densité électronique dans ce type de composé.

**Tableau IV-4 : Facteurs de confiance**

R	5.811
WR	3.626

Les coefficients de population de valence ainsi que les coefficients de contraction-dilatation  $K$  à l'issue de cet affinement sont représentés dans le tableau suivant.

**Tableau IV-5 :** Coefficients de population de valence et les coefficients de contraction-dilatation K à l'issu de cet affinement

Atomes	K'	K''
N1	0.989510	0.882590
N2	0.986190	0.865280
O1	0.984130	0.899010
O2	0.984130	0.899010
O3	0.988370	1.033120
S1	1.047020	1.110570
C1	0.998430	0.870530
C2	1.006410	0.916560
C3	1.001460	0.929370
C4	1.001257	0.927047
C5	0.991080	0.921460
C6	0.997900	0.898100
C7	1.010910	0.880790
C8	1.006790	1.007980

#### IV.4. Densité électronique de déformation :

La densité électronique est une observable déterminée par diffraction des rayons X par les électrons sur des systèmes cristallins. Le principe consiste tout d'abord à déterminer les paramètres de la maille cristalline par identification des plans (indices de Miller) qui contiennent les taches de la diffraction atomique. Puis, la mesure de l'intensité des taches permet de déterminer l'amplitude et la phase des ondes de diffractions. L'amplitude des ondes réfractées dépend directement de la densité électronique car ce sont les électrons qui produisent le phénomène de diffraction. La phase est directement liée à la position des atomes dans la maille. L'utilisation de l'amplitude et de la phase permettent l'évaluation des facteurs de structure  $F(H)$  qui

caractérisent la structure cristalline.  $H$  représentent les vecteurs de diffraction qui dépendent des positions atomiques.

La densité de déformation est alors représentée par une série différence entre les facteurs de structure calculés par le modèle multipolaire et les facteurs de structure du modèle des atomes sphériques :

$$\Delta\rho(\vec{r}) = \frac{1}{V} \sum_H [ |F_{mul}(\vec{H})| e^{i\varphi_{mul}(\vec{H})} - |F_{sph}(\vec{H})| e^{i\varphi_{sph}(\vec{H})} ] e^{-i2\pi\vec{H}\cdot\vec{r}} \quad (IV.6)$$

Où  $|F_{mul}(\vec{H})|$  et  $\varphi_{mul}$  sont le module et la phase du facteur de structure, calculé par le modèle multipolaire et  $|F_{sph}(\vec{H})|$  et  $\varphi_{sph}$  sont le module et la phase du facteur de structure sphérique de l'atome, calculé par le modèle kappa. Dans cette définition, le modèle de déformation introduit la convolution de la densité électronique avec l'agitation thermique.

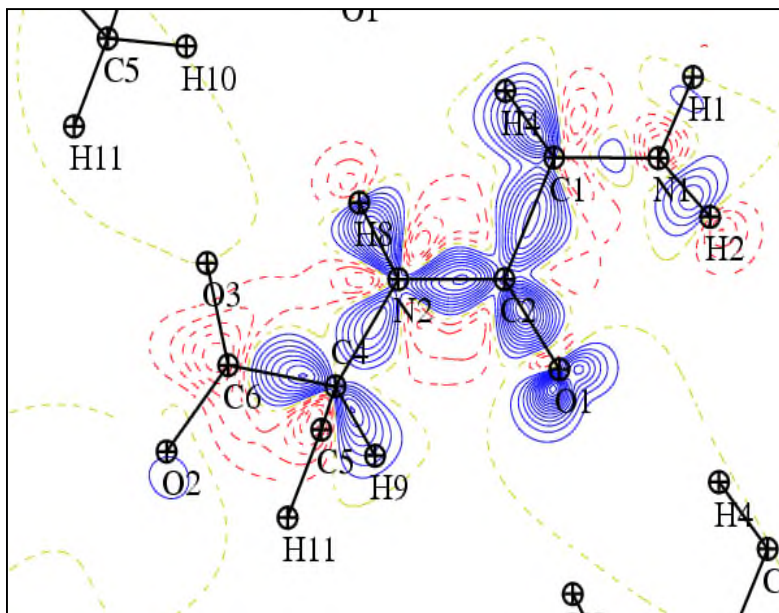
Cette expression permet de filtrer le bruit le font correspondant aux différentes erreurs expérimentales, et donc de décrire plus correctement la distribution de charge autour des différents atomes. Les informations obtenues par les cartes de déformation sont un premier test de validité du modèle utilisé pour décrire la densité électronique de la molécule tel que le modèle multipolaire.

#### IV.4.1 Densité de déformation sur le long des liaisons de la molécule :

Les figures IV.1-IV.6 représentent les cartes de la répartition de densité électronique dans les différents fragments sur le long des liaisons de la molécule  $C_8H_{16}N_2O_3S$ . Nous observons que les répartitions de densité électronique sont quasiment centrées au milieu des liaisons chimiques. Les différents pics de densité sont bien localisés sur les liaisons chimiques de la molécule  $C_8H_{16}N_2O_3S$ . Ceci témoigne de la qualité des données enregistrées par la méthode de la diffraction des rayons X et la performance du modèle d'affinement utilisé pour ce type de composés.

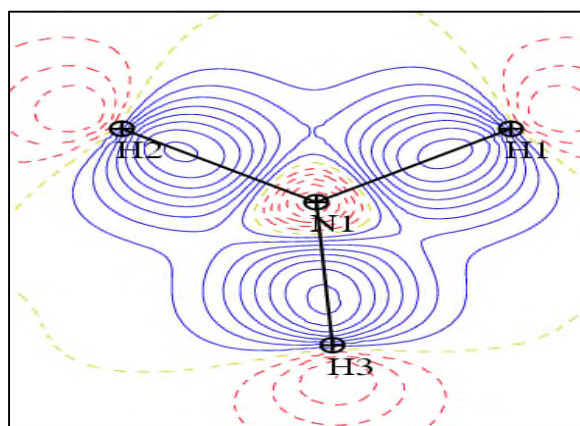
La figure IV.1 illustre la carte de la distribution de la densité électronique sur le long des liaisons du plan construit par les atomes N2, C2, O1 et H8. Nous remarquons une meilleure résolution des pics qui représentent les doublets libres de l'atome

oxygène O1. Les différents pics de densité sont bien localisés sur les liaisons chimiques entre les atomes O1-C2, C2-N2 et N2-H8 de la molécule. Ceci témoigne de la qualité des données enregistrées et la performance du modèle d'affinement utilisé pour ce type de composés.

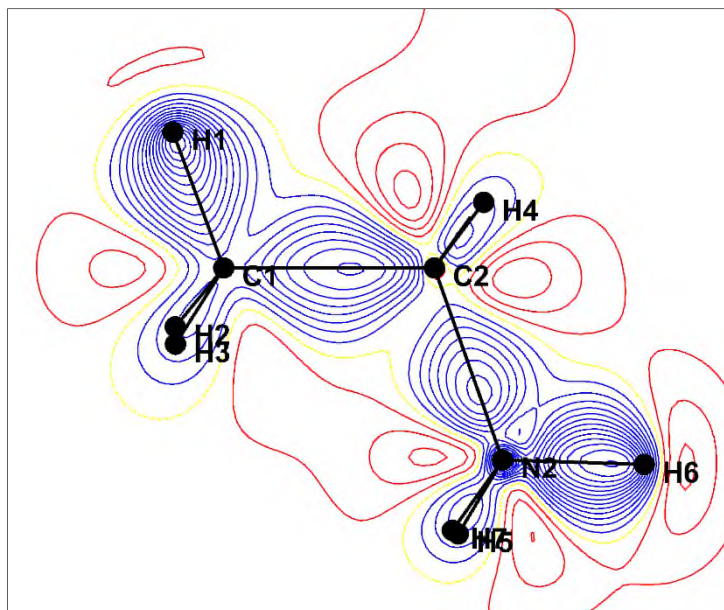


**Figure IV.1:** Densité de déformation électronique dans le groupe des atomes N2, C2, O1 et H8. Pas de contours =  $0.05 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

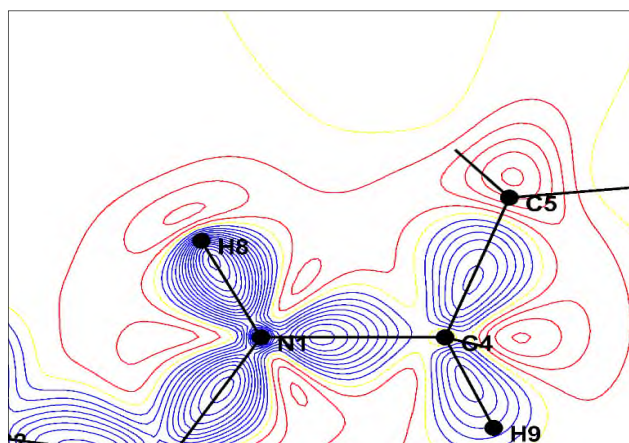
La carte de densité électronique du plan constitué par les atomes du groupe Méthionine est représentée dans la figure IV.2. Nous remarquons que les maxima des pics de la densité sont bien centrés sur les liaisons entre les atomes.



**Figure IV.2:** Densité de déformation électronique dans le groupe des atomes dans le groupe des atomes H1, H2, H3. La déformation est dans un plan (X, Y).



**Figure IV.3:** Densité de déformation électronique dans le plan formé par les atomes C1, C2 et N2. Pas de contours =  $0.05 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

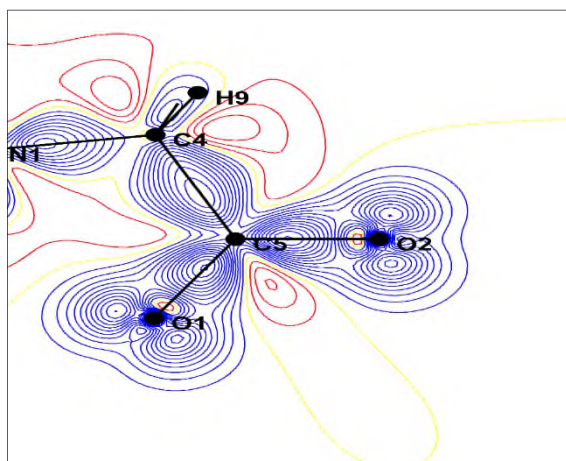


**Figure IV.4:** Densité de déformation électronique dans le plan formé par les atomes N1, C4 et C5. Pas de contours =  $0.05 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

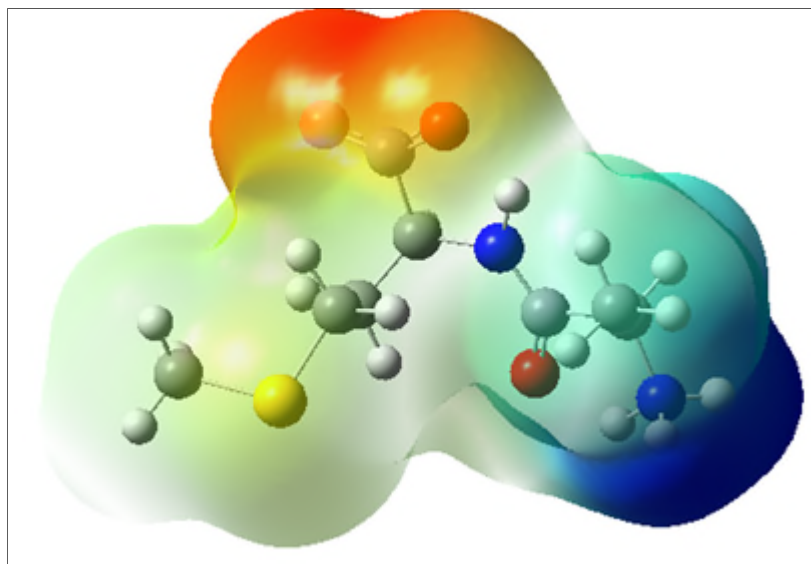
#### IV.4.2. Densité électronique autour de l'atome O :

La figure montre la distribution de la densité électronique autour de l'atome d'oxygène. Le doublet électronique libre de l'atome O est bien localisé. D'autre part les liaisons  $\text{O}_1\text{-C}_5$  et  $\text{O}_2\text{-C}_5$  sont riches en électrons comme on peut l'observer sur la figure ci-dessous.





**Figure IV.5:** Carte de répartition de la densité électronique autour de l'atome d'oxygène. Pas de contours =  $0.05 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$



**Figure IV.6:** Densité électronique théorique illustrée par le programme Gaussian

#### IV.5. Moment dipolaire moléculaire :

Le moment dipolaire électrique caractérise la distribution de charges dans une molécule. La connaissance de cette distribution est fondamentale pour comprendre les propriétés électroniques de la molécule, sa géométrie, les interactions avec d'autres particules... Cette grandeur physique peut également permettre d'obtenir des informations sur la dynamique et d'aborder des problèmes tels que la rigidité d'une molécule ; le couplage rotation-vibration ...

### Notions sur le dipôle électrique

Pour un système de  $N$  charges ponctuelles, l'opérateur moment dipolaire est défini par :

$$\vec{\mu} = \sum_i \vec{r}_i q_i + \sum_i \vec{\mu}_i \quad (\text{IV.7})$$

Où  $\vec{r}_i$  : Vecteur de position du noyau de l'atome  $i$  exprimé en Angstrom Å.

$q_i$  : Charge nette de l'atome  $i$  exprimée en électrons

$\vec{\mu}_i$  : Moment dipolaire de l'atome  $i$  ; ces moments sont exprimés en fonction des coefficients des composantes des dipôles du développement multipolaire.

La charge atomique nette  $q_i$  est déterminée par

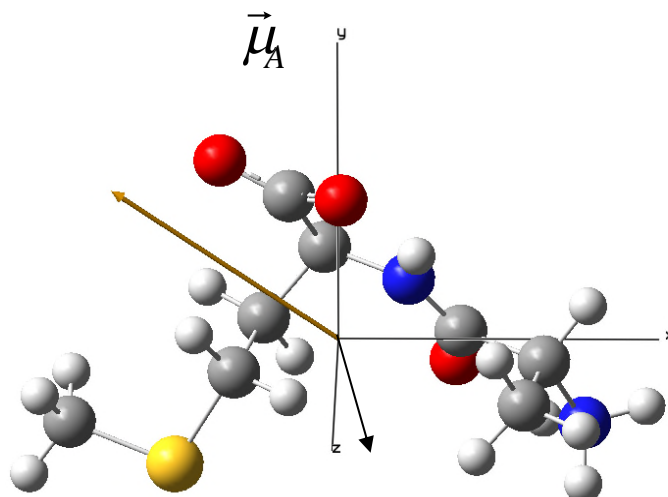
$$q_i = Z_i - (P_{ic} + P_{iv} + P_{ioo})$$

$Z_i$  est la charge du noyau de l'atome  $i$ ,  $P_{ic}$  et  $P_{iv}$  sont les coefficients de population des fonctions  $\rho_{i \text{ coeur}}$  et  $\rho_{i \text{ valence}}$ ,  $P_{ioo}$  est égal à zéro d'après le choix des axes locaux.

On appelle moment dipolaire électrique permanent  $\mu_r$ , le dipôle de la molécule isolée et en absence du champ externe.

**Tableau V.8** : Moment dipolaire moléculaire dans un système cristallin

Méthodes	Model	$\mu_x$	$\mu_y$	$\mu_z$	$\mu$ Debye
Expérimental Rayons X	Affinement Multipolaire	4.39	1.04	18.23	18.78
Semi- Empirique	PM6	14.96	-9.92	0.02	17.85
Ab-initio	DFT/6-31G (d,p)	14.29	-9.41	-0.09	17.11



**Figure IV.7:** Orientation des moments dipolaires de ALA MET

$\mu_{\text{EXP}}$  : moment dipolaire obtenue par la méthode expérimentale

$\mu_{\text{A}}$  : moment dipolaire obtenue par la méthode Ab-initio

#### IV. 6. Potentiel électrostatique :

La seconde contribution dans le potentiel intermoléculaire est celle de l'interaction électrostatique entre les distributions de charge appartenant à différentes molécules.

En présence des liaisons hydrogène, cette contribution est reliée directement à l'intensité de cette liaison. Ainsi, elle est dominante en présence de liaisons hydrogène faibles, d'où son influence structurale [64].

Le potentiel électrostatique en un point représenté par le vecteur  $\vec{R}$  situé à l'extérieur de la distribution de charge est défini par :

$$\Phi = \int \frac{1}{R-r} \rho(\vec{r}) d^3r \quad (\text{IV.8})$$

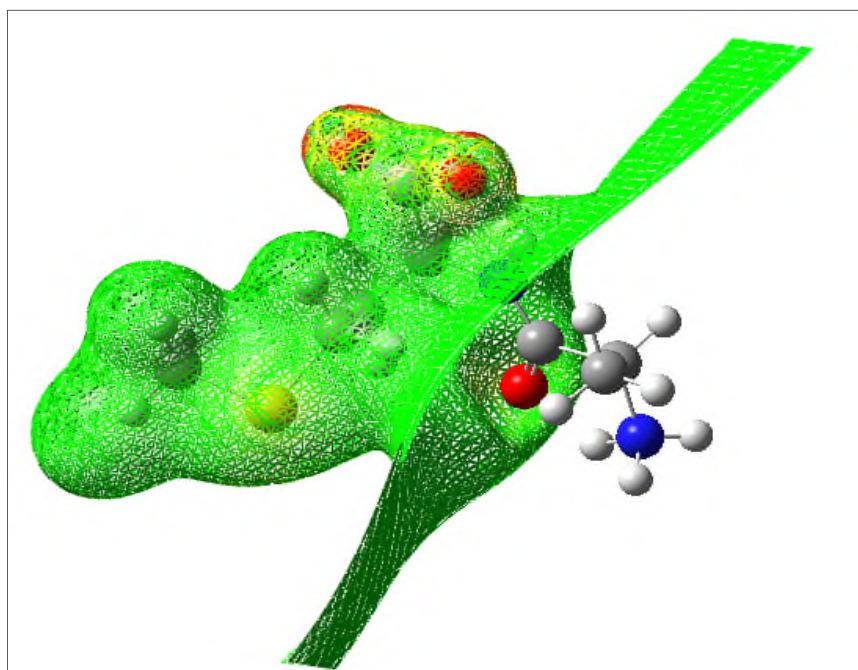
Buckingham [70] remplace l'intégrale précédente par un développement en série des moments de la distribution de la charge. Si  $R_\alpha$  désigné les composantes du vecteur  $\vec{R}$  et si les différents moments sont exprimés par rapport à la même origine, en limitant le développement au moment de la seconde d'ordre, on obtient :

$$\Phi = \frac{q}{R_\alpha} + \frac{\mu_\alpha R_\alpha}{R^3} + \frac{\theta_{\alpha\beta}}{2R^5} (3R_\alpha R_\beta - R^2) \quad (\text{IV.9})$$

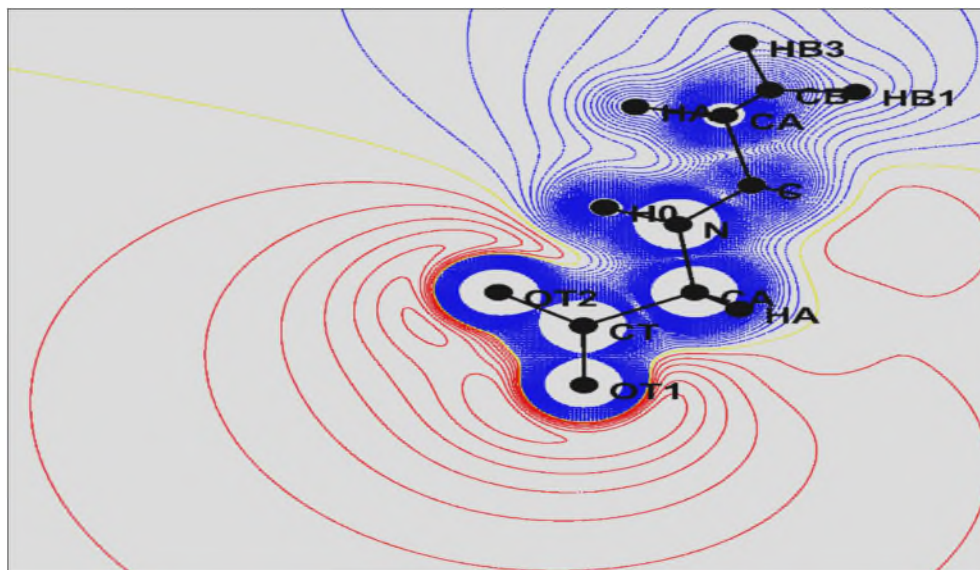
Cette expression conduit à une lentement convergente. Une convergence plus rapide peut être obtenue en substituant le potentiel  $\phi$  par une sommation sur toutes les sous unités  $t_i$ , soit :

$$\Phi = \sum_i \Phi_i = \sum_i \left( \frac{q_i}{R_{\alpha i}} + \frac{\mu_{\alpha i} R_{\alpha i}}{R_i^3} + \frac{\theta_{\alpha\beta}^i}{2R_i^5} (3R_{\alpha i} R_{\beta i} - R^2 \delta_{\alpha\beta}) \right) \quad (\text{IV.10})$$

$R_i$  étant alors la distance de la sous unité  $t_i$  par rapport au centre de la distribution[69]



**Figure IV.8:** Potentiel électrostatique théorique dans la molécule ALAMET. Pas de contours = 2 Kcal/mole



**Figure IV.9:** Potentiel électrostatique obtenu à partir des données expérimentales dans la molécule ALAMET. Pas de contours = 2 Kcal/mole.

#### IV.7. Orbitales frontières HOMO -LUMO :

Les orbitales frontières sont deux types d'orbitales moléculaires (OM) particulières: l'orbitale HOMO ( highest occupied molecular orbital), en français HO (pour Haute Occupée) qui est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron, et l'orbitale LUMO ( lowest unoccupied molecular orbital), en français BV (pour Basse Vacante) qui est l'orbitale la plus basse en énergie non occupée par un électron. Ces deux orbitales jouent un rôle particulier dans les mécanismes réactionnels. Tous les calculs sont effectués par la série des programmes Gaussian 09. L'optimisation des géométries a été réalisée par la théorie de la fonctionnelle de la densité et HF en utilisant la base 6-31G(d).

Dans notre travail, les paramètres géométriques de la molécule qui sont optimisés sont utilisés pour déterminer des énergies des orbitales frontières (HOMO et LUMO) et le **Gap** ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) la représentation de ces orbitales sont illustrés dans la figure IV.10.

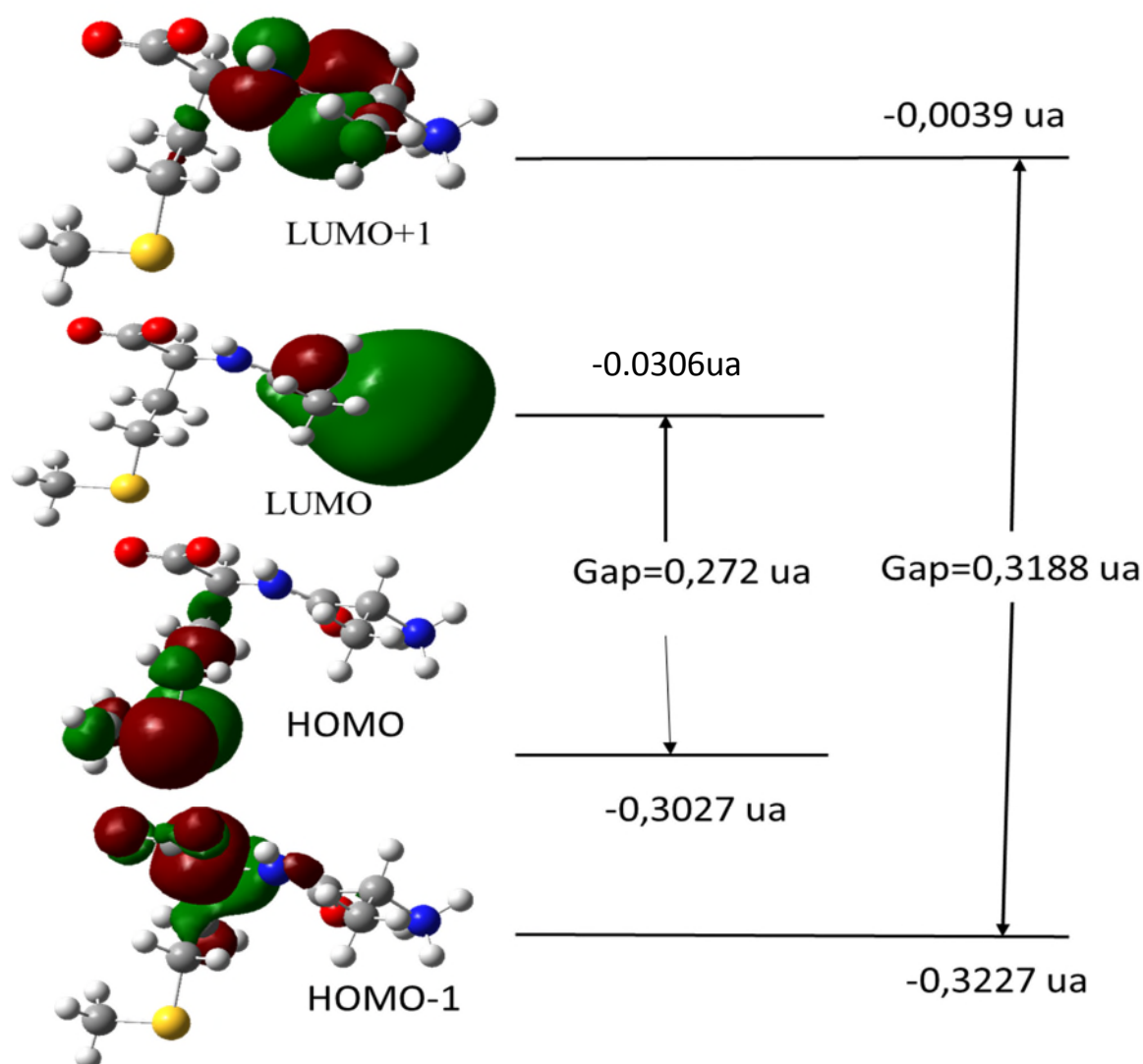
Nous observons d'une part que cette densité est délocalisée sur tout le squelette, et d'autre part les orbitales HOMO possèdent un caractère  $\pi$  liant au sein des unités

aromatiques alors qu'elles possèdent un caractère  $\pi$  antiliant entre deux unités consécutives. Un phénomène inverse est observé pour les orbitales LUMO.

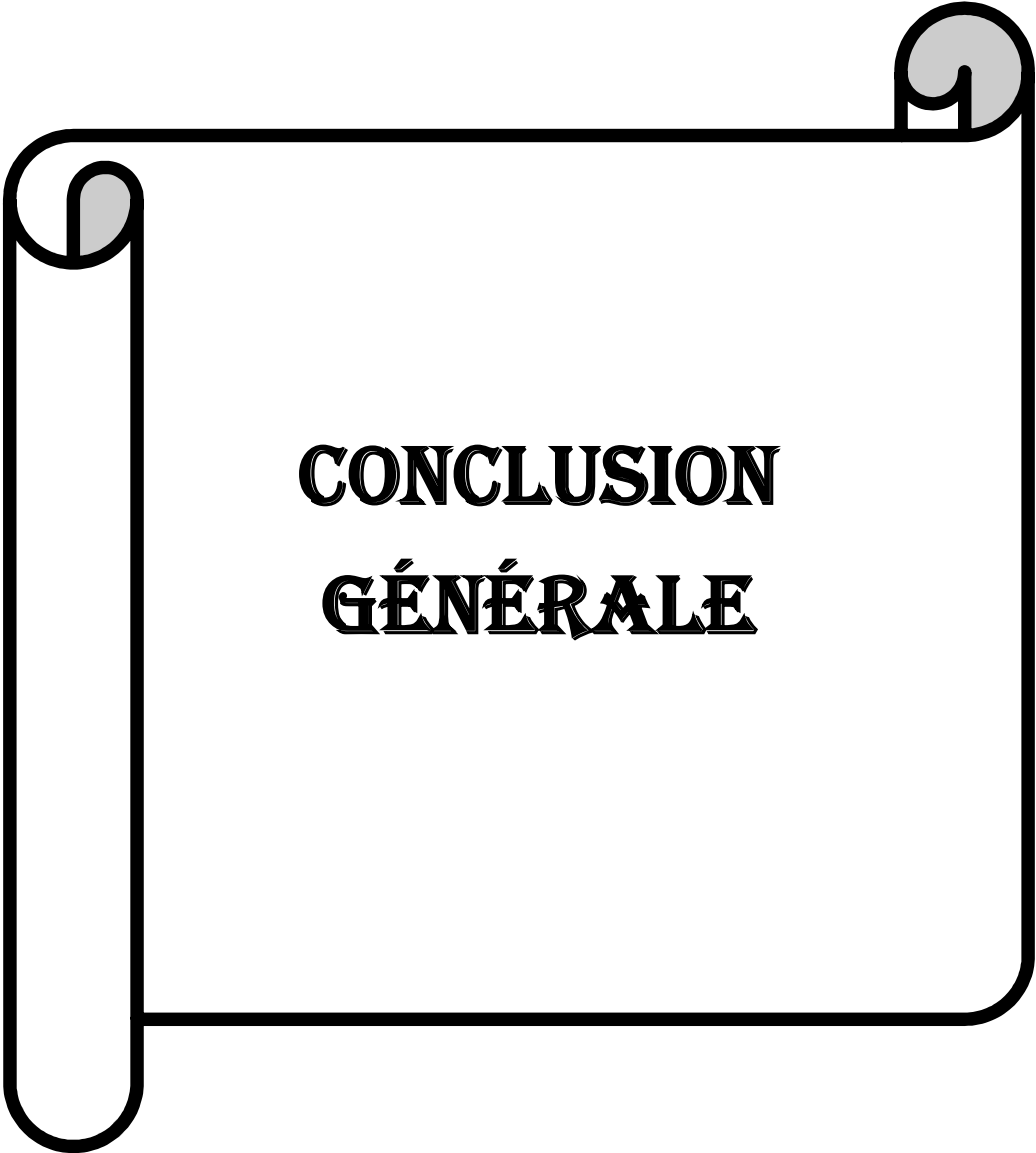
Deux orbitales moléculaires, appelées orbitales frontières, jouent un rôle particulier :

. HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital ) Traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.

. LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital ) Traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons.



**Figure IV.10:** Distribution électronique des orbitales frontières HOMO et LUMO de la molécule Ala-Met.



**CONCLUSION  
GÉNÉRALE**

## *Conclusion générale*

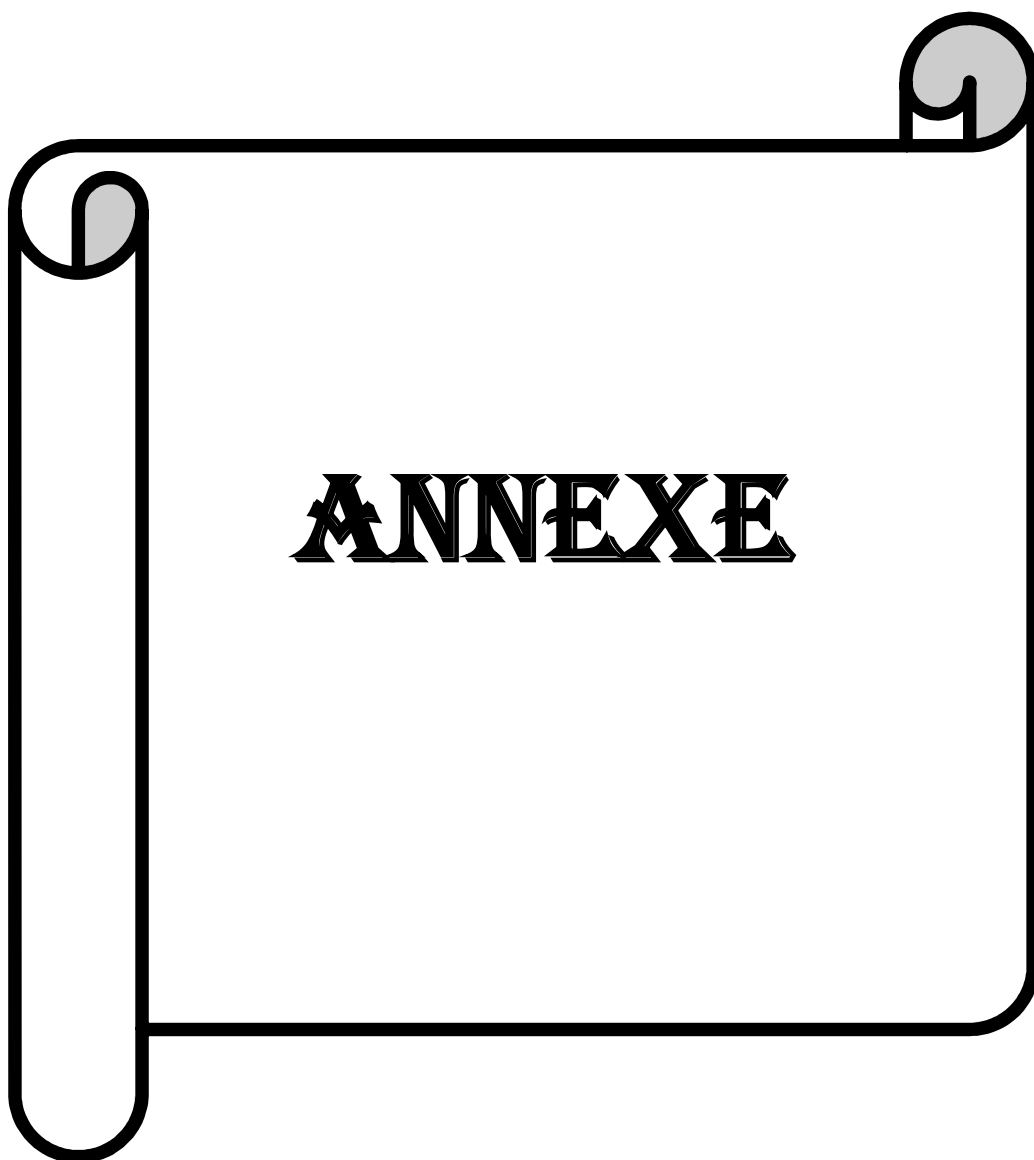
Le travail présenté dans ce mémoire a pour but l'étude structurale du composé L-Alanine-L-Méthionine avec la formule chimique  $C_8H_{16}N_2O_3S$  à partir des méthodes de calculs théoriques semi empirique avec la méthode Ab initio.

Nous avons utilisé ces deux calculs théoriques pour effectuer une optimisation géométrique : Les longueurs des liaisons ainsi que les angles de valence obtenus par l'analyse structurale sont en bon accord avec les distances et les angles théoriques. Ceci témoigne de la qualité de la structure modelé. Dans ce travail, nous avons calculé théoriquement les propriétés électriques telles que les charges nettes atomiques et le moment dipolaire pour le composé L-Alanine-L-Méthionine.

Nous avons montré que, ces simulations numériques permettent néanmoins d'obtenir des informations fiables sur le rôle de la structure géométrique. Elles constituent un outil précieux pour prédire l'évolution des caractéristiques moléculaires, et permettent ainsi d'optimiser le choix des molécules, avant de les synthétiser.

En perspectives, une étude de la distribution de la densité électronique à partir des données de diffraction des rayons X du composé étudié permettra de déterminer les différentes propriétés électrostatiques et de les confirmer aux résultats trouvés par modélisation moléculaire du composé L-Alanine-L-Méthionine.





**ANNEXE**

## ANNEXE A : Dénomination des Bases d'Orbitales Atomiques

- **STO / GTO "Slater type orbital" / "Gaussian type orbital" :**

Slater : proportionnelle à  $\exp(-\xi r)$

Gaussienne : proportionnelle à  $\exp(-\xi r^2)$

(Où  $r$  représente la distance de l'électron par rapport au noyau)

Avantage des fonctions gaussiennes : le produit de 2 gaussiennes est une gaussienne, ce qui facilite le calcul des intégrales bicentriques.

Inconvénient : il faut davantage de gaussiennes pour représenter correctement la densité électronique (en particulier la région située près du cœur) ; plusieurs gaussiennes sont alors regroupées en **gaussiennes contractées** (GC) ; chaque GC est une combinaison linéaire de **gaussiennes primitives** (GP)

- **3 grands types de bases :**

- Minimale : chaque orbitale est représentée par **une** fonction (ex. 5 fonctions pour les atomes de Li à Ne – 1s, 2s, 2p<sub>x</sub>, 2p<sub>y</sub> et 2p<sub>z</sub> – ; 7 fonctions pour H<sub>2</sub>O)
- DZ, TZ, QZ ... ("double zeta", "triple zeta", "quadruple zeta" ...) : chaque fonction de la base minimale est remplacée par **2** fonctions (DZ), **3** fonctions (TZ), **4** (QZ) ...
- "Split-valence (SV)" : chaque orbitale atomique de **valence** est représentée par **2** fonctions de base (ou plus) tandis que les orbitales de **cœur** sont représentées par **1 seule** fonction (à ce titre la valence est "double zeta" ...)

- **Fonctions de polarisation et fonctions diffuses :**

- Fonctions de polarisation (symbolisées par des "\*" dans le nom de la base)  
Il s'agit simplement de fonctions présentant une valeur plus élevée pour le nombre quantique  $l$  par rapport aux orbitales occupées.  
Elles sont introduites pour rendre compte de la distorsion des orbitales lors de la formation des liaisons chimiques. Elles sont généralement rajoutées sous forme de gaussiennes non contractées.  
En pratique, **6** (ou 5) orbitales de type **d** sont ajoutées aux atomes autres que l'hydrogène ou l'hélium (première \* dans le nom de la base). 3 orbitales de type **p** sont additionnées pour l'hydrogène ou l'hélium (deuxième \* dans le nom de la base)
- Fonctions diffuses (symbolisées par des "+" dans le nom de la base)  
Ces gaussiennes ont de très petits exposants et leur décroissance en fonction de la distance au noyau est lente. Habituellement, les fonctions diffuses sont de type s et p même si l'on peut trouver des *fonctions de polarisation* diffuses. Elles sont nécessaires afin de donner une description correcte des anions et des liaisons faibles (interactions de van der Waals, par exemple) et sont fréquemment utilisées pour le calcul des propriétés telles que les moments dipolaires ou la polarisabilité.

- **Exemples :**

STO-3G : ce sont des fonctions de Slater remplacées par une combinaison linéaire de 3 gaussiennes

**6-31G** : pour chaque atome, on a :

1 GC composée de 6 GP pour les orbitales de cœur

2 fonctions pour chaque orbitale de valence : 1 GC composée de 3 et 1 GP

6-31G\*\* **équivalent** à 6-31G (d, p) : identique à la 6-31G mais on ajoute les fonctions de polarisation :

(1<sup>ère</sup> étoile) 1 jeu de fonctions de type d (6 fonctions) pour les atomes autres que H et He

1 jeu de fonctions de type p (3 fonctions) pour les atomes H et He (2<sup>ème</sup> étoile)

**6-311++G(2d,2p)** : pour chaque atome de la molécule, on a :

1 GC composée de 6 GP pour les orbitales de cœur

3 fonctions pour chaque orbitale de valence : 1 GC composée de 3 GP

1 GP

1 GP

On ajoute les fonctions de polarisation :

2 jeux de fonctions de type d pour les atomes autres que H et He

2 jeux de fonctions de type p pour les atomes H et He

Puis les fonctions diffuses :

De type s et p (généralement) pour les atomes autres que H et He (1<sup>er</sup> +)

De type s pour H et He (2<sup>ème</sup> +)

- **2 exemples concrets :**

Décompte du nombre de fonctions et du nombre de gaussiennes primitives dans les 2 cas suivants :

- C en 6-31G :

1 GC composée de 6 GP pour le cœur

2 fonctions pour chaque orbitale de valence 2s, 2p<sub>x</sub>, 2p<sub>y</sub> et 2p<sub>z</sub> : 1 GC de 3 GP  
et 1 GP

Donc en tout :

$1 + 4 * 2 = 9$  fonctions ;  $6 + 4 * (3 + 1) = 22$  primitives

- H<sub>2</sub>O en 6-31G\*\* :

O : 1 GC composée de 6 GP pour le cœur

2 fonctions pour chaque orbitale de valence 2s, 2p<sub>x</sub>, 2p<sub>y</sub> et 2p<sub>z</sub> : 1 GC de 3 GP  
et 1 GP

H : 2 fonctions pour l'orbitale de valence 1s : 1 GC de 3 GP  
et 1 GP

Polarisation : 6 fonctions pour O et 3 pour H

Donc en tout :

$(1 + 4*2 + 6) + 2*(2 + 3) = 25$  fonctions

$(6 + 4 *(3+1) + 6) + 2 * (4 + 3) = 42$  primitives

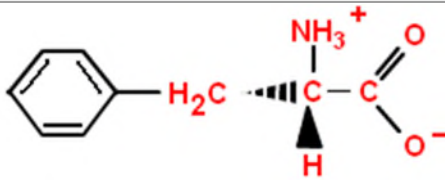
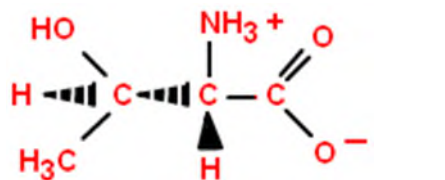
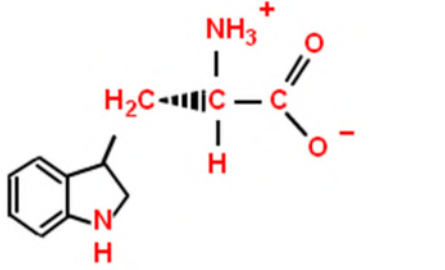

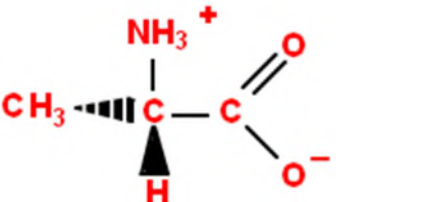
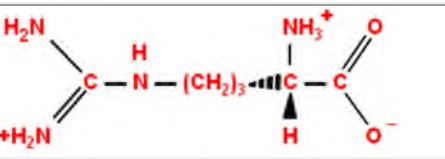
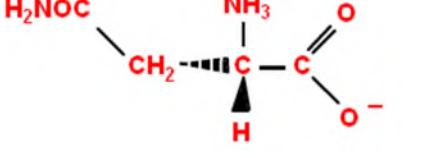
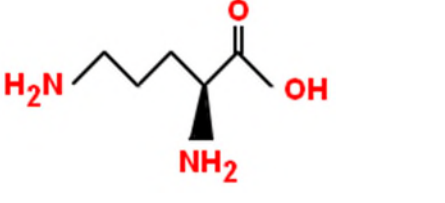
## ANNEXE B : Les acides aminés

**Tableau B.1 Abréviations des 20 acides aminés.**

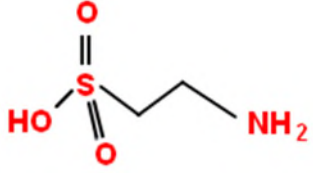
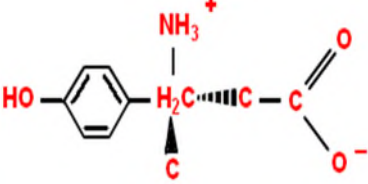
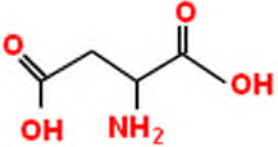
Il y a deux systems d'abréviation pour les acides aminés: le code à trois lettres tandis le code à une lettres (tableau B.1). Il y a deux systems deux d'abréviation pour les acides aminés.

(All twenty amino acids involve in various protein formation through peptide bond).

Essential amino acid	3-lettre code	1- lettres code	Structure	Properties
<b>Histidine</b>	His	H		Essential amino acid with heterocyclic ring
<b>Isoleucine</b>	Ile	I		Essential amino acid
<b>Leucine</b>	Leu	L		Essential amino acid
<b>Lysine</b>	Lys	K		Essential amino acid, basis in nature with amino group
<b>Methionine</b>	Met	M		Essential amino acid with sulpher atom
<b>Phenylalanine</b>	Phe	F		Essential amino acid, aromatic amino acid

				
<b>Threonine</b>	Thr	T		Essential amino acid with hydroxyl group
<b>Tryptophan</b>	Trp	W		Aromatic essential amino acid
<b>Valine</b>	Val	V		Non-polar essential amino acid
<b>Alanine</b>	Ala	A		Non-polar and Non-essential amino acid
<b>Arginine</b>	Arg	R		Non-essential amino acid, but become essential in some conditions
<b>Asparagine</b>	Asn	N		Non-essential amino acid with amide group
<b>Aspartic acid</b>	Asp	D		Acidic amino acid with two carboxyl group and Non-essential amino acid

<b>Cysteine</b>	Cys	C		Non-essential amino acid with sulphur atom, becomes essential in some conditions
<b>Glutamic acid</b>	Glu	E		Acidic, Non-essential amino acid
<b>Glutamine</b>	Gln	Q		Non-essential amino acid with amide group
<b>Glycine</b>	Gly	G		Non-polar, Non-essential amino acid
<b>Proline</b>	Pro	P		Non-essential amino acid with imine group. Become essential in some condition
<b>Selenocysteine</b>	Sec	U		Non-essential amino acid with selenium
<b>Serine</b>	Ser	S		Non-essential amino acid with hydroxyl group

<b>Taurine</b>	Tau	-		Non-essential amino acid with sulphonic acid group
<b>Tyrosine</b>	Tyr	Y		Non-essential amino acid with phenolic group
<b>Ornithine</b>	Orn	-		Non-essential amino acid involve in urea cycle

## ANNEXE C : La Protéine Data Bank (PDB)

### La Protéine Data Bank (PDB)

La "protéine data Bank" [66] est une banque de données de structures tridimensionnelles de macromolécules biologiques (protéines et acides nucléiques). Les données structurales viennent en majorité des expériences de diffraction des rayons X et de RMN. Les modèles peuvent être déposés après avoir satisfaits des tests de validité (p.ex. stéréochimie, indices statistiques sur l'affinement). Les structures sont disponibles gratuitement et peuvent être téléchargées sur internet (<http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>).

Chaque structure a un identifiant, se composant de 4 lettres ou chiffres.



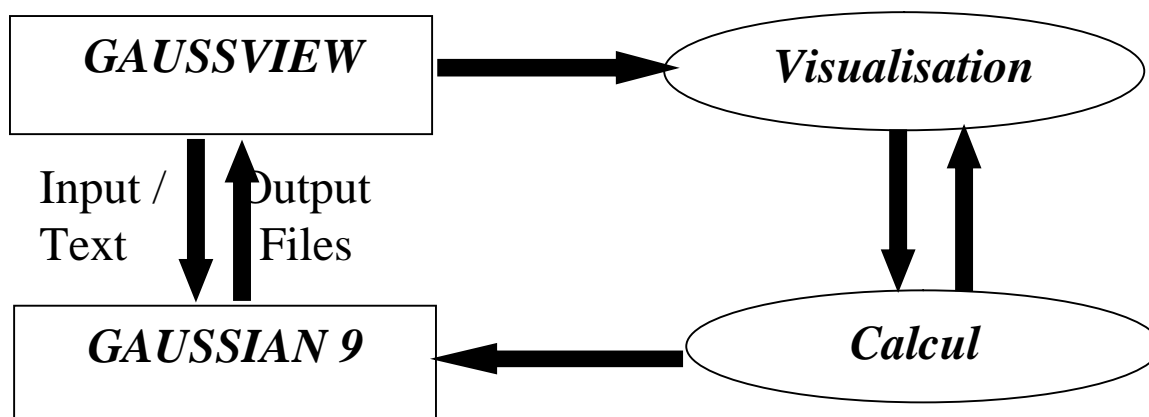
## ANNEXE D : Distances interatomiques

**Tableau A.2 : Distances interatomiques**

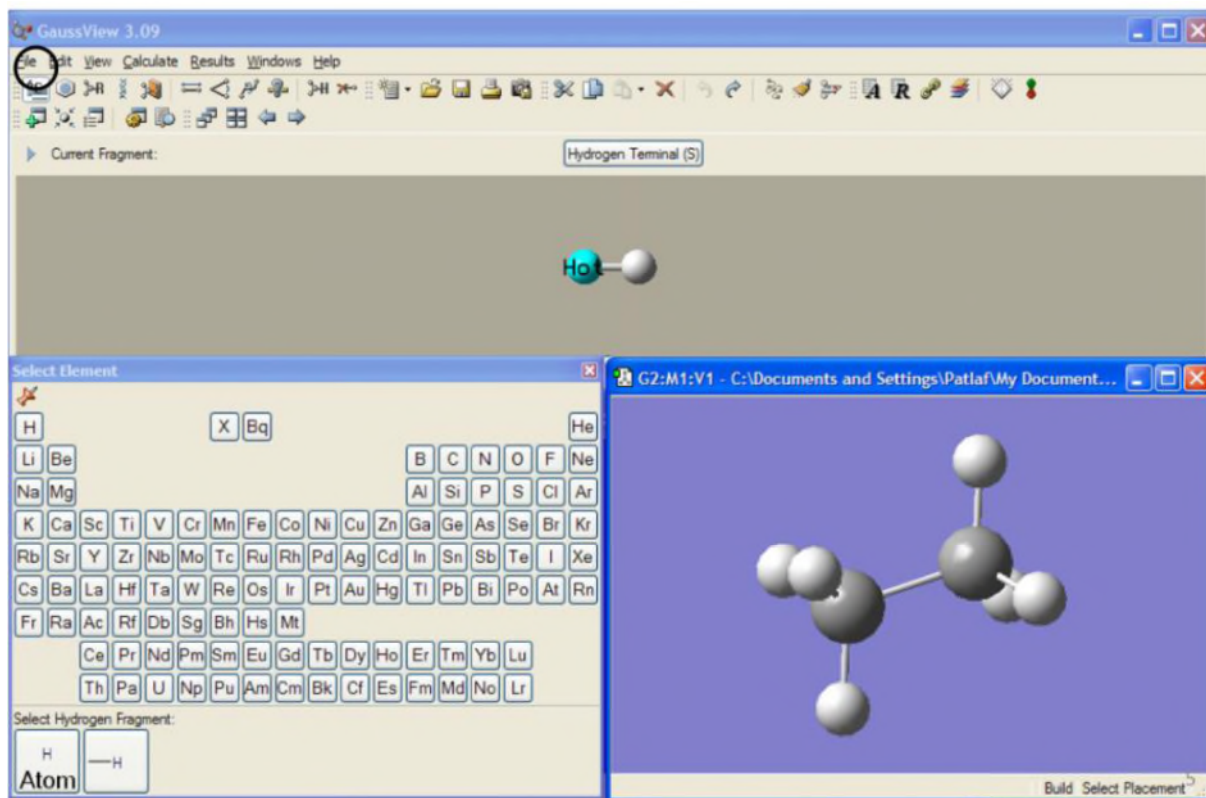
Type de liaison		Longueur (Å)
<b>C – C</b>	<i>Sp<sup>3</sup> – Sp<sup>3</sup></i>	<i>1.53</i>
	<i>Sp<sup>3</sup> – Sp<sup>2</sup></i>	<i>1.50</i>
	<i>Sp<sup>3</sup> – Sp<sup>1</sup></i>	<i>1.46</i>
	<i>Sp<sup>2</sup> – Sp<sup>2</sup></i>	<i>1.45</i>
	<i>Aromatique</i>	<i>1.39</i>
	<i>Car – Sp<sup>2</sup></i>	<i>1.47</i>
	<i>Car – C hétérocycle</i>	<i>1.49</i>
<b>C = C</b>	<i>&gt;C=C</i>	<i>1.33</i>
	<i>&gt;C=C=C</i>	<i>1.31</i>
	<i>&gt;C=C=C=C&lt;</i>	<i>1.28</i>
<b>C – O</b>	<i>R-O-R</i>	<i>1.43</i>
	<i>RCO-OR</i>	<i>1.34</i>
	<i>RCOO-R</i>	<i>1.44</i>
<b>C = O</b>	<i>&gt;C=O</i>	<i>1.20</i>
<b>C – S</b>	<i>Sp<sup>3</sup>-Bi</i>	<i>2.21</i>
<b>C – H</b>	<i>Sp<sup>3</sup>- H</i>	<i>1.09</i>
	<i>Car- H</i>	<i>1.08</i>
	<i>Sp<sup>2</sup>-H</i>	<i>1.07</i>
<b>C-S</b>	<i>&gt;S-C-</i>	<i>1.7243</i>

## ANNEXE E : LOGICIEL

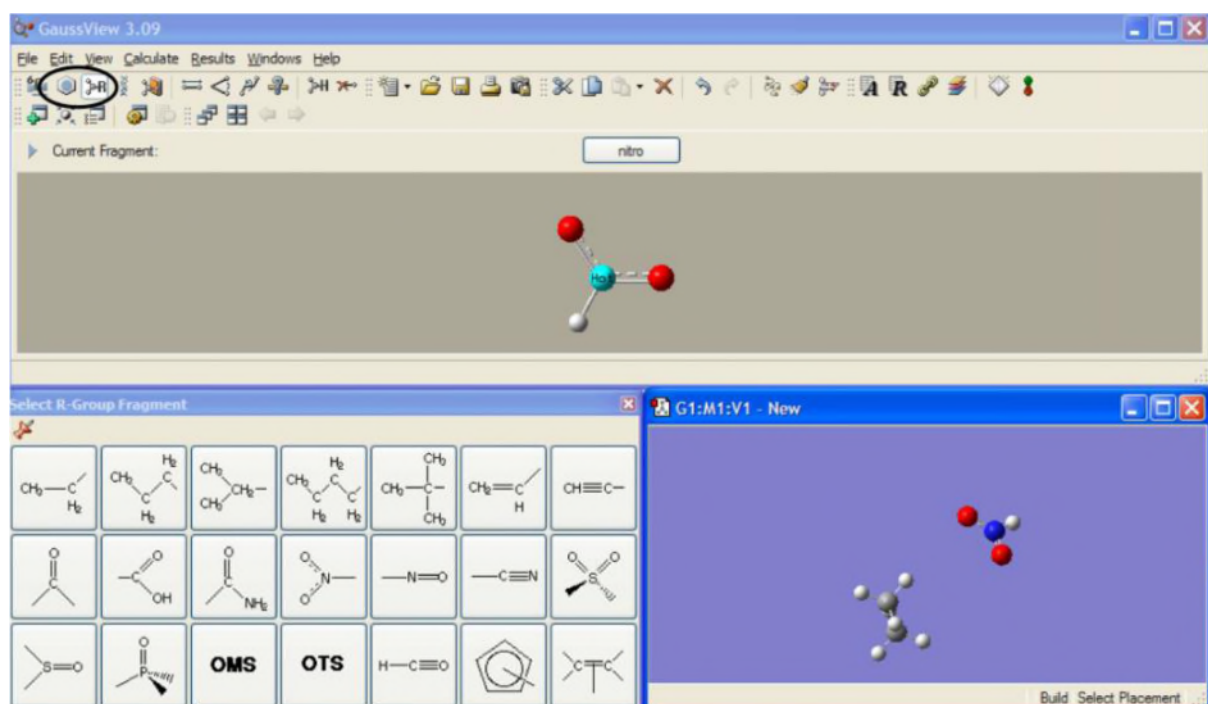
Utilisation du logiciel et Connaître les différents modèles de calculs



A-Dessin atome par atome :



## B-Dessin par fragment :



## C-Option de calcul :

The screenshot shows the GaussView 3.09 interface with the 'Calculate' menu highlighted. The 'Gaussian Calculation Setup' dialog box is open, showing the 'Job Type' dropdown set to 'Energy'. Annotations point to the 'Calculate' menu, the 'Job Type' dropdown, the 'Title' field, and the 'Additional Keywords' field. A 3D model of a molecule is shown in the preview window.

Type de calcul disponible

Titre du calcul (vous rappelle pourquoi vous l'avez fait)

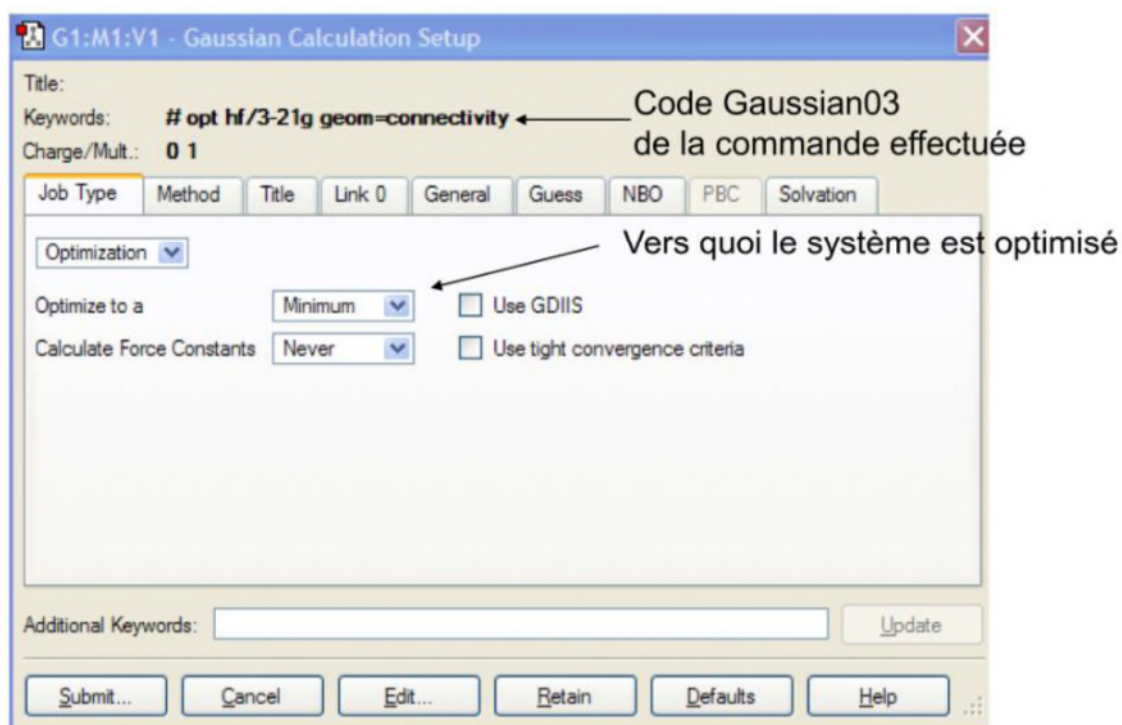
Modification au calcul

Information pour l'ordinateur

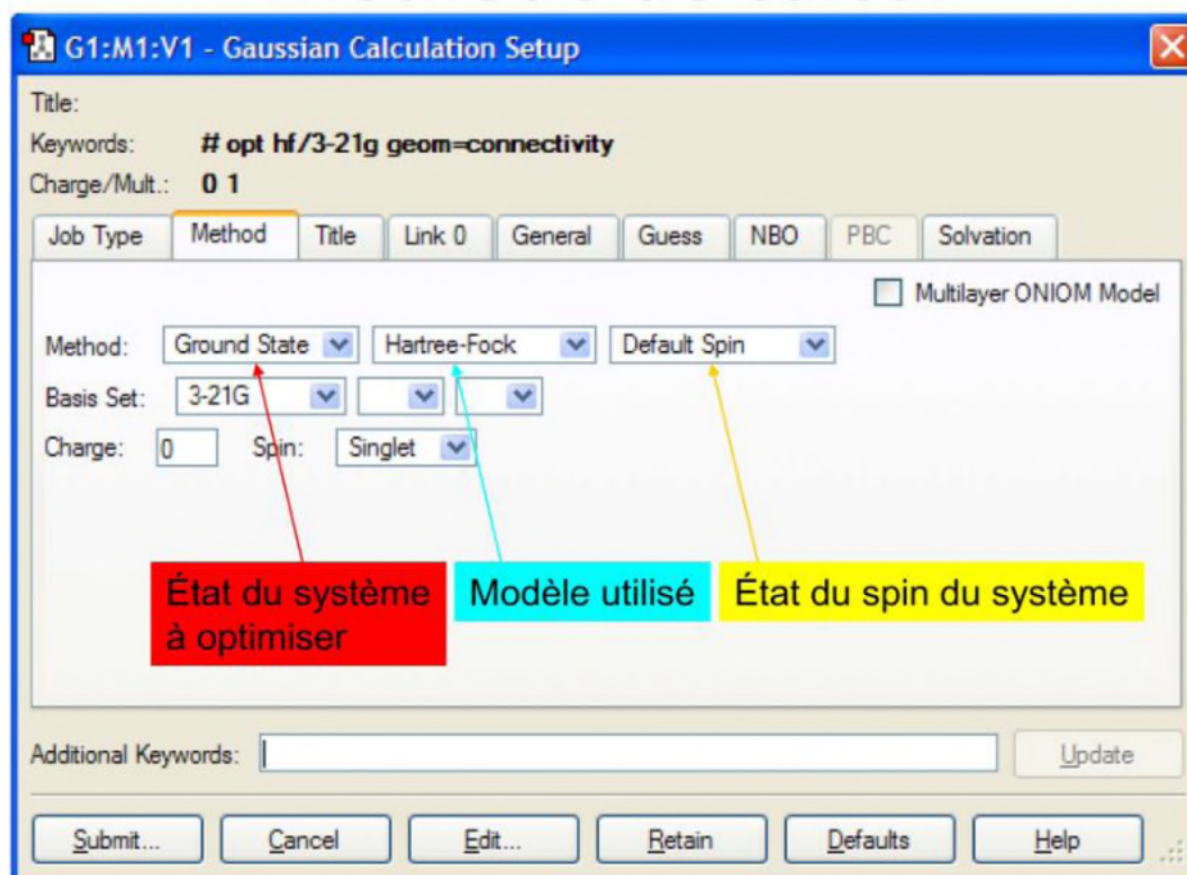
Méthodologie du calcul

Structure sur laquelle le calcul sera fait

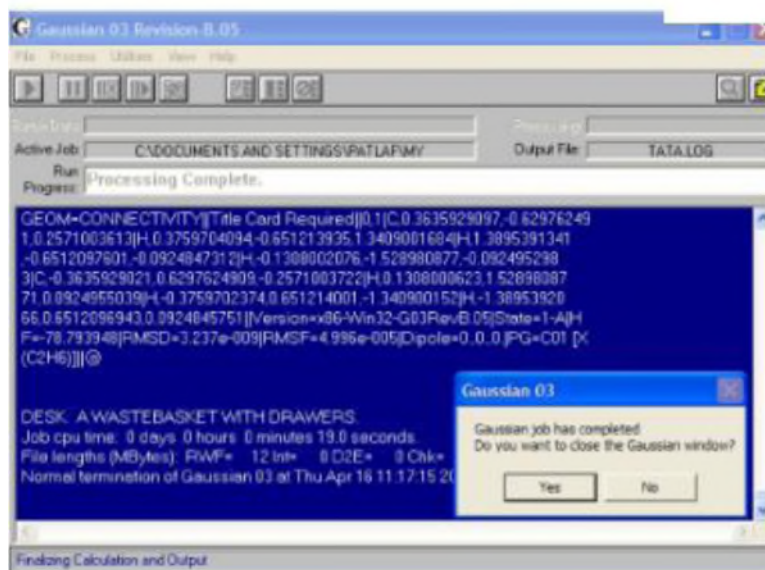
## D-Optimisation :



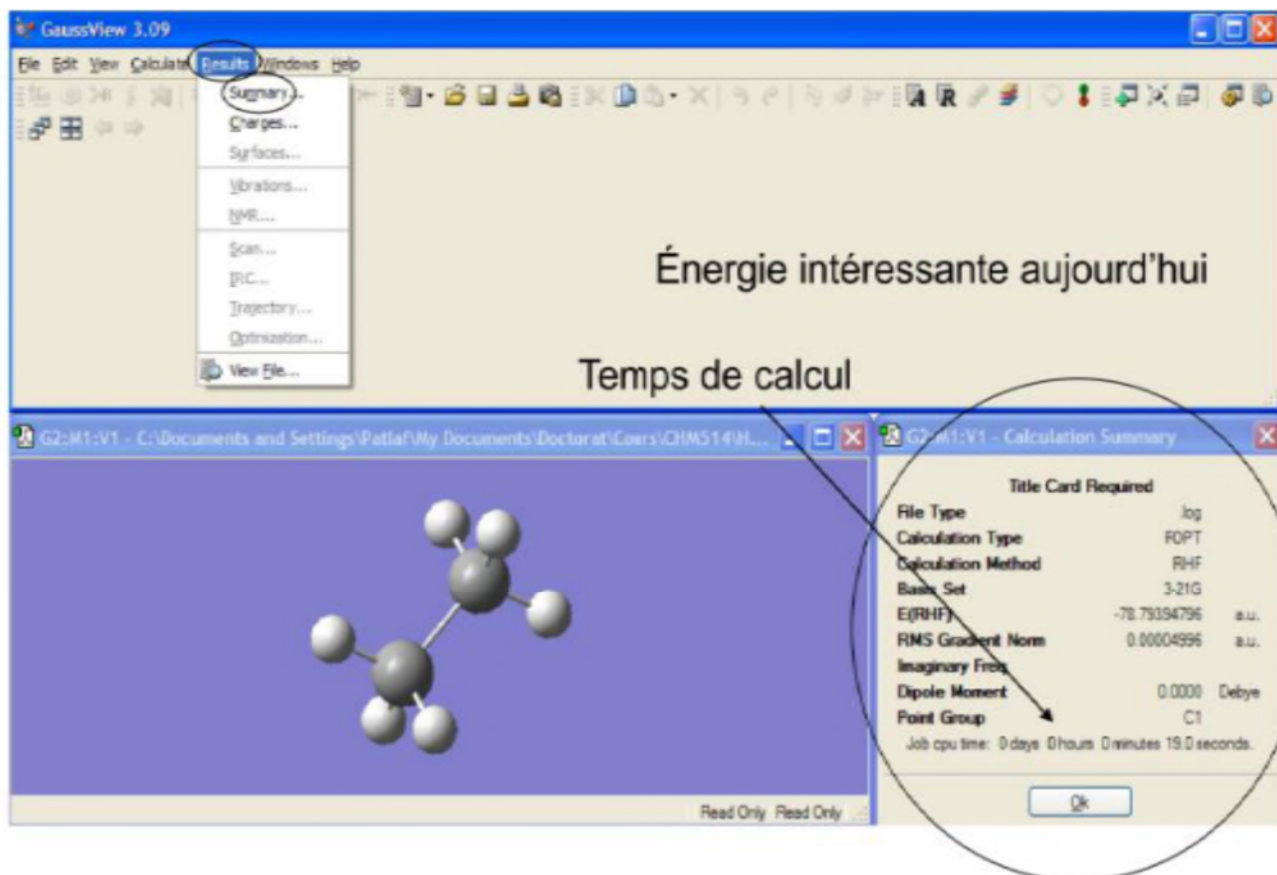
## E- Méthode de calcul :

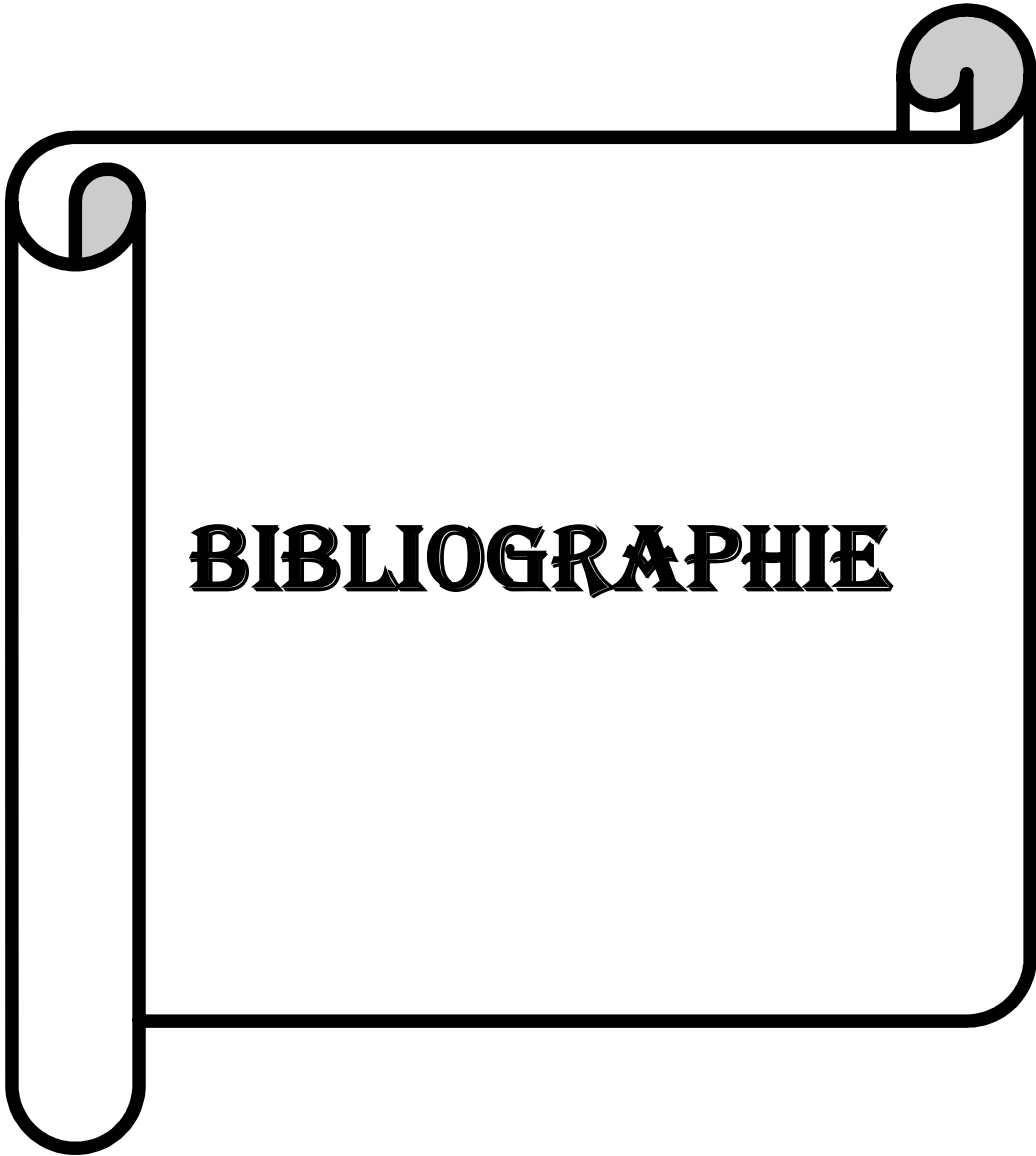


- Calcul fini
- Yes



- f- Visualisation des résultats :
- Ouverture du fichier \*.log





**BIBLIOGRAPHIE**

## *Bibliographie*

- [1] J. S. Lomas, L'actualité chimique. La mécanique moléculaire, Une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire, Mai **1986**.
- [2] K. Benhamed. Contribution à l'étude structurale par diffraction des RX et par modélisation moléculaire du complexe de ni(ii) dérivé de cinnamaldehyde thiosemicarbazone telemecen **2010**
- [3] A. Boukaoud. Structure, Conformation moléculaire et spectroscopie de la théophylline monohydrate ( $C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$ ) université mentouri – Constantine **2005**.
- [4] D. Liotta, Advances in Molecular Modeling, 1, Ed. JAI Press, **1988**.
- [5] H. Dugas, Principe de base en modélisation moléculaire, Aspect théorique et pratique, quatrième édition, Librairie de l'université de Montréal, **1996**.
- [6] U. Bukert, N. L. Allinger, Molecular Mechanics, American Chemical Society monograph, **1982**, 177, Washington, DC.
- [7] D. H. Andrews, Phys. Rev. , **1930**, 36, 544.
- [8] F. H. Westheimer, "Steric Effects in Organic Chemistry", Newman, M. S., Ed., J. Wiley, New York, **1956**.
- [9] J. B. Hendrickson, J. Am. Chem. Soc. , **1961**, 83, 4537 a; **1962**, 84, 3355 b; **1964**, 86, 4854c; **1967**, 89, 7036 d.
- [10] J. E. Williams, P. J. Strang, P. von R. Schleyer, Ann. Rev. Phys. Chem. , **1968**, 19, 531 a. Engler, E. M. Andose, J. D. Schleyer, P.V.R., J. Am. Chem. Soc. , **1973**, 95, 8005 b.
- [11] N. L. Allinger, Adv. Phys. Org. Chem. , **1976**.
- [12] G. Grant, W. Richards, Computational Chemistry, Oxford Primers, Oxford, **1995**.

- [13] C. Hercend Contribution de la modelisation moleculaire a l'etude de pathologies humaines : Application au transporteur ATP7B et au r\_cepteur 5HT2B
- [14] P.A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc. (London), **1929**, 123, 714.
- [15] E. Schrödinger, Ann. Phys. Leipzig, **1926**, 79, 361, 489, 734.
- [16] J. P. Doucet, J. Weber, Computer-aided molecular design: Theory and applications, Academic Press, London, **1996**, 266.
- [17] I. N. Levine, Quantum Chemistry, 5th edition, **1999**, 455.
- [18] V. Heine. Group Theory in Quantum Mechanics, an introduction to its present usage, Dover Publications, INC., New York **1993**.
- [19] M. J. S. Dewar et W.Thiel Journal of the American Chemical Society, 99, 4899-4907 **1977**.
- [20] C. C. J. Roothaan Rev. Mod. Phys., 26, 89 **1951**.
- [21] G. C. Hall Proc. R. Soc. London, Ser.A., 205, 541-552 **1951**.
- [22] H.FILALI – S. SOFRANI Étude des propriétés structurales et optiques non linéaires du composé DMACB par deux méthodes : La diffraction des rayons X et les calculs théoriques Université Ibn Khaldoun – Tiaret **2015**
- [23] J. A. Pople, D. P. Santry, G. A. Segal, J. Chem. Phys. , **1966**, 43, S129.
- [24] J. A. Pople, D. L. Beveridge, P. A. Dobosh, J. Chem. Phys. , **1967**, 47, **2026**.
- [25] L. Messaadia, Mémoire de Magister, Université El-Hadj Lakhder, Batna, **2005**.
- [26] R.H. Horton, et al, Principes de Biochimie. De BoeckUniversité. **1994**.
- [27] Dr. Benoît guillot et Pr. Claude le comte Propriétés électrostatiques et structurales des protéines di ractant à haute résolution l'Université Henri Poincaré, Nancy Université 10 novembre **2010**
- [28] J. Charles, **2007**.
- [29] I. Soury- N.Lavergne, Modélisation et analyse des propriétés mécaniques des protéines,Thèse de doctorat de l'Université paris VI Pierre et Marie Curie, **2004**.



- [30] Linderstrom-Lang, Proteins and Enzymes. Stand fort university, California: Press Standfort, **1952**.
- [31] J.D. Bernal, Discuss, Faraday Soc. 25: 7, **1958**
- [32] L. Lartundo- Rojas, Influence de l'adsorption de protéine (BSA) sur le comportement électrochimique et la composition de surface d'un alliage Fe-17Cr en solution aqueuse, Thèse de doctorat de l'Université Paris VI Pierre et Marie Curie, **2007**.
- [33] M. fatiha . Effet des cations compensateurs sur l'adsorption des proteines par les argiles université ibn khaldoun – tiaret – **2012/2013**.
- [34] G. Gilli and P. Gilli, \_Towards an uni\_ed hydrogen-bond theory,\_ Journal of Molecular Structure, vol. 552, no. 1-3, pp. 1 \_ 15, **2000**.
- [35] U. Koch and P. L. A. Popelier, \_Characterization of C-H...O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density,\_ The Journal of Physical Chemistry, vol. 99, pp. 9747\_9754, June **1995**.
- [36] T. Steiner, \_The hydrogen bond in the solid state,\_ Angew. Chem. Int. Ed., vol. 41, pp. 48\_76, **2002**.
- [37] S. J. Grabowski, ed., Hydrogen Bonding - New Insights. Springer, 2006.
- [38] C. Branden and J. Tooze, Introduction à la structure des protéines. De Boeck, **1996**.
- [39] S. Beaumont, **2005**
- [40] I. Soury-N.lavergne , **2004**
- [41] Le Cœur Clémence, Influence de l'encombrement cytoplasmique sur la stabilité et la diffusion des protéines, Thèse de doctorat de l'Université Paris Pierre et Marie Curie,**2010**
- [42] A. V. Fain, D. L. Ukrainskii, S. A. Dobkin, A. V. Galkin, and N. G. Esipova, Abundance and arrangement of single, double and bifurcated hydrogen bonds in protein alpha-helices : Statistical analysis of pdbselect, Biophysics, vol. 53, pp. 125\_133, **2008**.

- [43] W. Kabsch and C. Sander, Dictionary of protein secondary structure : Pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features, *Biopolymers*, vol. 22, no. 12, pp. 2577-2637, **1983**.
- [44] E. Howard, R. Sanishvili, R. Cachau, A. Mitschler, B. Chevrier, P. Barth, V. Lamour, M. V. Zandt, E. Sibley, C. Bon, D. Moras, T. Schneider, A. Joachimiak, and A. Podjarny, Ultrahigh resolution drug design : Details of interactions in human aldose reductaseinhibitor complex at 0.66 angstrom, *Proteins : Structure, Function, and Bioinformatics*, vol. 55, no. 4, pp. 792-804, **2004**.
- [45] Cours d'enzymologie de Jaques Bratti.
- [46] A. Cherouana, **2004**
- [47] Phelan, et al.; **2002**
- [48] Honig ; **1999**
- [49] Murphy ; **2001**
- [50] Chothia ; 1976, Eisenberg & McLachlan ; **1986**
- [51] Chakravarty & Varadarajan ; **2002**
- [52] I. Soury-L. Navizet. Modélisation et analyse des propriétés mécaniques des protéines. Université PARIS. 6. 5. Mars **2004**
- [53] Grottesi, et al ; **2002**
- [54] Jacques –Paul Borel, **1987**
- [55] Alain Randoux, **1987**
- [56] H. Christophe, **2011**.
- [57] H. Berman, K. Henrick, and H. Nakamura, \_Announcing the worldwide, protein data bank, *Nature Structural Biology*, vol. 10, p. 980, **2003**.
- [58] J.Zssy , *Molecular Nonlinear Optics*. Academic Press: San Diego, CA, 1994.

- [59] R. Guillot, N. Muzet, S. Dahaoui, C. Lecomte and C. Jelsch. Experimental and theoretical charge density of DL-alanyl-methionine. *Acta Crystallographica Section B Structural Science* ISSN 0108-768.
- [60] M.Guymont, **2003**.
- [61] N.K . Hansen et P. Coppens.  
*Acta Cryst, N°34 , pp.909-921 1978.*
- [62] C .Jelsch, B. Guillot., A .Lagoutte & C. Lecomte. *J. Applied Crystallography* 38, 38-54 **2005**, Advances in protein and small-molecules charge-density refinement methods using MoPro.
- [63] Y.Megrouss Détermination de la distribution de la densité électronique dans un composé organique université abd elhamid ibn badis – mostaganem 2012
- [64] R. H. Blessing,  
*J. Appl. Cryst.* 22, 396-397 **1989**.
- [65] Jeffery, G. A. Crivickshank D.W.J, Molecular structure determination by X-ray crystal analysis: Modern methods and their accuracy, *quart. Rev. Chem. Soc.* **1953**, 7,335,376
- [66] H .Hope et T.Ottersen.  
*Acta. Cyst.* A34 ,3623-362 **1978**.
- [67] R.F.Stewart, E.R.Davdson et W.T.Simpson  
*J ,Chem, Phys.* N°42.pp.3175-3187 **1965** .
- [68] P. Coppens.  
*X-Ray Charge Densités and chemical Bonding.* IUCr. **1997**.
- [69] M.Drissi .Analyse de la Densité de Charge dans le Composé M- Nitrophenole à partir d'une Etude de Diffraction X à Haut Résolution .université d'Abdelhamide ibn badis de mostaganem **2007-2008**
- [70] A.D.Buchingham *Quart.Rev.*13,183 **1959**

**Résumé :**

*Le travail présenté dans le cadre de ce mémoire concerne à l'étude des propriétés structurales et électronique ALA- MET de formule chimique  $C_8H_{16}N_2O_3S$ . Ce composé se trouve dans un système cristallin monoclinique avec un groupe de symétrie  $P2_1/c$ , donc il est centrosymétrique. Pour déterminer la structure nous avons utilisés deux méthodes : la première méthode est la modélisation moléculaire et la deuxième méthode est la diffraction des rayons X. Dans les calculs théoriques, nous avons utilisées deux modèles : semi empirique (base PM6) et Ab initio (HF et DFT avec la base 6-31G) en utilisant le logiciel GAUSSIAN. Ces calculs sont de différents degrés de précision. Nous avons effectué des calculs d'optimisation de la géométrie libre et aussi déterminé les modes de vibration de notre molécule. Les résultats obtenus sont utilisés pour visualiser la distribution électronique sur le long de la molécule ALA-MET.*

\*\*\*\*\*

**Abstract :**

*The work presented in the context relates to the study of structural and electronic property ALA MET with  $C_8H_{16}N_2O_3S$  chemical formula. This compound is in a monoclinic crystal system with a symmetry group  $P2_1 / c$ , it is a centrosymmetric. To determine the structure we used two methods: the first method is molecular modeling and the second method is the X-ray diffraction . In theoretical calculations, we used two models: semi empirical (based PM6) and Ab Intiö (HF DFT and with the base 6-31G) using the GAUSSIAN software. These calculations are different degree of accuracy. We conducted optimization of geometry calculations and also the determination of the vibration modes of the title compound. The results obtained are used to view the electronic distribution along the ALA - MET molecule.*

\*\*\*\*\*

**ملخص**

عمل المقدم في سياق هذا الكشف يتعلق دراسة الهيكلية والخصائص الإلكترونية ALA MET ذات الصيغة الكيميائية  $C_8H_{16}N_2O_3S$  هذا المركب هو في نظام بلوري أحادي الميل مع مجموعة التماثل  $P2_1 / c$  فهو centrosymmetric. لتحديد البنية استخدمنا طريقتين : الطريقة الأولى هي النمذجة الجزيئية و الطريقة الثانية هي حيود الأشعة السينية. في الحسابات النظرية ، استخدمنا نموذجين : شبه التجريبي ( PM6 ) Ab initio ( HF ) مع ( DFT ( 6-31G ) باستخدام برنامج GAUSSIAN . هذه الحسابات لها درجة مختلفة من الدقة. أجرينا الحسابات الهندسة حرّة و أيضا تحديد وسائط الاهتزاز جزيء . وتستخدم النتائج التي تم الحصول عليها لعرض التوزيع الإلكتروني على طول الروابط للجزيء ALA -MET