



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Med Khider Biskra

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

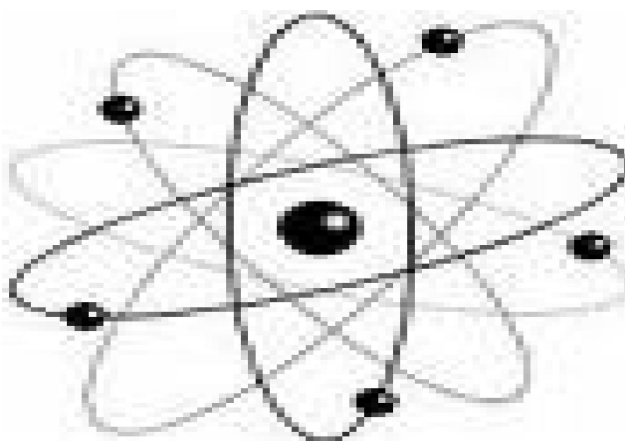


Département des Sciences de la Matière

Domaine des Sciences de la Matière

Filière de Chimie

Spécialité : Chimie Fondamentale Et Appliquée



Mémoire de fin d'étude en Master

Intitulé :

**Etude théorique et modélisation des
quelques molécules biologiques actives**

Présenté par :

Berbouche Dalila

Devant le jury composé par :

*Chadli Abdelhakim
Aggoun Sihem
Sellami Mohamed*

*Maitre- assistant.A
Maitre- assistant.A
Maitre- assistant.A*

*Président
Rapporteur
Examineur*

Année Universitaire
2013-2014

DEDICACE

*C'est avec une grande joie que je dédie ce modeste mémoire, à tous mes proches
particulièrement :*

*A mon seul et unique abri d'enfance, à celle qui n'a jamais cessé de me lancer l'appel d'amour
et tendresse, de me soutenir dans les moments difficiles, la plus proche de mon cœur :*

*A ma très chère **mère** : Saïda.*

*A celui qui m'a guidé vers la voie de la réussite, qui fait l'impossible pour me donner le
courage et qui s'est sacrifié pour me permettre de poursuivre mes études jusqu'à ce jour :*

*Mon très cher **père** : Abdelhamid.*

*Mes parents aucun mot ne saurait témoigner de l'étendue des sentiments que nous éprouvons
à leur égard, nous souhaitons que dieu leur préserve une long vie.*

*A mes **frères** qui sont toujours prêt de me donne la force, le zèle, la joie : **Salah** et sa femme
Souhila et au petit ange : **Mohamed chérif, Lazhar** et sa femme **Ghalia, Salim, Boubaker**, et
surtout à mon petit brillant frère **Abdelhek**.*

*A ma **sœur** : **Zakia** et ses enfants.*

*A ma **grand-mère**, qui été très fière et j'aime beaucoup: **Khadîdja**.*

*A mes meilleures **amies** : **Assia, Walida, Ibtisam, Sassia, Siham, Hafida, Naima,**
Ghzala, Sara Amel, Ftayma, fairouze, Fayza, Meriem, Abla, Amina Abir.....*

*Atout ma famille : **Berbouche, Zouaoui**.*

A tous ceux que j'aime et que je respecte.

DALILA

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donnée la force et la patience.

*Mes plus sincères remerciements vont à mon encadreur Mlle. **Aggoun Siham**, pour avoir accepté de diriger ma thèse de Mastère. Je lui remercie vivement pour le temps qu'il a consacré pour ma thèse. Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre patience.*

*Je remercie vivement Monsieur le Docteur **Mellkemi Nadjib**, pour leurs conseil.*

*Je tiens également à remercier les membres de jury de mon mémoire **Mr.Mohamed Sellami** et **Mr.Chadli Abdelhakim** d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.*

*Je tiens particulièrement à remercier ma très chère aimée. **Madjour Sassia**, qui m'ont beaucoup soutenu et encouragé d'aller jusqu'au bout.*

J'adresse un très grand et sincère remerciement à tous les enseignants du département de chimie l'université de Biskra..

Je remercie enfin toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous merci

DALILA

Sommaire

Sommaire

Liste des figures.....	
Liste des tableaux.....	
Liste des abréviations.....	
Introduction générale.....	3

➤ *Chapitre I : Généralités sur les nouvelles Molécules Biologiques actives*

I.1. Définition des nouvelles molécules biologiques actives.....	6
I.2. Les principales familles des nouvelles molécules biologiques actives.....	6
I.2.1. Les glucides.....	6
I.2.2. Les lipides.....	7
I.2.3. Les acides nucléiques.....	8
I.2.4. Les protéines.....	9
I.2.4.1. Structures spatial des protéines.....	9
➤ Structure primaire.....	9
➤ Structure secondaire.....	9
➤ Structure tertiaire.....	10
➤ Structure quaternaire.....	11
I.2.4.2. Structure des Acides Amines protéiques.....	12
I.2.4.2.1. Le rôle biologique des acides aminés.....	13
A) Le rôle de structure.....	13
B) Le rôle métabolique.....	13
C) Les rôles de médiateurs chimiques et de neurotransmetteurs.....	13
I.2.4.2.2. Classification des acides aminés.....	15
A) Polaires chargés.....	15
B) Polaires non chargés.....	15
C) Non polaires.....	15
D) Les acides aminés aux propriétés particulières.....	16
I.2.4.2.3. Domaines d'utilisation des acides aminés.....	18

I.2.4.2.4. Les propriétés physicochimiques générales des acides aminés.....	18
A) Configuration et isomérisation optique (le carbone chiral).....	18
B) La solubilité des acides aminés.....	18
C) La coloration et le spectre d'absorption des acides aminés.....	19

➤ *Chapitre II : Aspects Théorique et Méthodologique*

II.1. Introduction à la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....	21
II.2. Généralités sur les méthodes de chimie quantique.....	22
II.2.1. L'équation de Schrödinger.....	22
II.2.2. L'approximation de Born-Oppenheimer.....	22
II.2.3. Approximation de Hartree-Fock.....	24
II.2.4. Méthode de Hückel simple et Hückel étendue.....	25
II.3. La relation entre la chimie et l'informatique.....	26
II.4. La Chimie théorique.....	26
II.5. La base de la chimie théorique.....	28
II.5.1. L'équation de Schrödinger.....	28
II.6. La Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT).....	29
II.6.1. Aperçu historique.....	29
II.6.2. Fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité.....	30
II.6.2.1. Théorie de Hohenberg et Kohn.....	30
II.6.2.2. Approche de Kohn et Sham.....	31
II.6.3. Approximations utilisées en DFT.....	33
II.6.3.1. Fonctionnelles d'échange-corrélation.....	33
II.6.3.1.1. Approximation de la densité locale LDA.....	33
II.6.3.1.2. Introduction du terme de spin.....	34
II.6.3.1.3. L'approximation du gradient généralisé.....	34
II.6.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT).....	35
II.6.5. Succès et limites de la DFT.....	36
II.7. La Théorie Fonctionnelle de Densité Relativiste.....	36
II.7.1. La DFT relativiste.....	36

II.7.2. Méthode relativiste scalaire DFT- ZORA.....	37
II.8. Les avantage de la DFT.....	37
II.9. présentation générale du programme ADF.....	38
II.9.1. Caractéristiques disponibles dans le programme ADF.....	39
II.9.1.1. Fonctionnalités.....	39
II.9.1.2. Fonctionnelles d'échange-corrélation.....	39
II.9.1.3. Bases.....	40

➤ *Chapitre III : Etude des quelques molécules d'acides Aminés*

III.1. Introduction.....	42
III.2. Méthode de calcul utilisée.....	42
III.3. Calcul des géométries moléculaires.....	43
III.3.1. Analyse structurale.....	43
III.3.1.1. Cas d'un acide aminé : Alanine	43
III.3.1.2. Cas d'un acide aminé : Phénylalanine	45
III.3.1.3. Cas d'un acide aminé : Thrénine	48
III.3.1.2. Cas d'un acide aminé : Tyrosine	50
III.3.2. Analyse des paramètres électroniques et énergétiques.....	53
Conclusion générale.....	60

Référence bibliographie

Liste des figures

Liste des figures

Figure I.1) : La structure de Glucose.....	7
Figure I.2): La structure d'Acide Palmitate	7
Figure I.3): La structure de Cholestérol	8
Figure I.4): la structure d'un brin d'ADN	8
Figure I.5): La structure d'un brin d'ARN	8
Figure I.6): Définition des angles dièdres ω , ϕ et ψ	10
Figure I.7) : Les liaisons peptidiques trans ($\omega = 180^\circ$) et cis ($\omega = 0^\circ$).....	10
Figure I.8): La structure tertiaire de la porine	11
Figure I.9): La structure quaternaire de l'hémoglobine humaine; Constituée de 4 sous-unités identiques représentées en différente couleurs.....	11
Figure I.10) : La structure d'un acide aminé	12
Figure I.11): Les structures chimiques des acides aminés	17
Figure I.12): La configuration et isomérisation optique d'un acide aminé	18
Figure I.13) : Le spectre d'absorption des trois acides aminés Phénylalanine, Tyrosine, Tryptophane.....	19
Figure III.1) : La géométries optimisées de l'Alanine.....	43
Figure III.2) : La géométries optimisées de Phénylalanine.....	45
Figure III.3) : La géométries optimisées de Thréonine.....	48
Figure III.4): La géométrie optimisée de Tyrosine.....	51
Figure III.5): Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de l'Alanine.....	54
Figure III.6): Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de Phénylalanine.....	55
Figure III.7) : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de Thréonine.....	56
Figure III.8): Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de Tyrosine.....	57

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau I.1) : Groupes d'acides aminés et leurs fonctions	14
Tableau II.1): Fonctionnelles d'échange-corrélation disponibles dans l'ADF.....	39
Tableau III.1): Les paramètres structuraux calculés de l'Alanine.....	43
Tableau III.2): Résultats de calcul des charges de Mulliken de l'Alanine.....	44
Tableau III.3): Résultats de calcul des longueurs des liaisons, les angles de valence et les angles de torsion de Phénylalanine.....	46
Tableau III.4): Résultats de calcul des charges de Mulliken de Phénylalanine.....	47
Tableau III.5): Résultats de calcul des longueurs des liaisons, les angles de valence et les angles de torsion de Thréonine.....	48
Tableau III. 6): Résultats de calcul des charges de Mulliken de Thréonine.....	50
Tableau III.7): Résultats de calcul des longueurs des liaisons, les angles de valence et les angles de torsion de Tyrosine.	51
Tableau III. 8): Résultats de calcul des charges de Mulliken de Tyrosine.....	52
Tableau III .9): L'énergie des orbitales frontières de l'acide aminé Alanine selon(LDA)	53
Tableau III .10): L'énergie des orbitales frontières de l'acide aminé Phénylalanine selon (LDA).....	54
Tableau III .11): L'énergie des orbitales frontières de l'acide aminé Thréonine selon (LDA)	55
Tableau III .12) : L'énergie des orbitales frontières de l'acide aminé Tyrosine selon(LDA)	56
Tableau III.13): Résultats de calcul des paramètres énergétique de selon (LDA/DZ) (Tyrosine, Phénylalanine, Thréonine,Tyrosine)	57

Liste des abréviations

Liste des abréviations

3D	3-Dimentional.
AA	Acid amine.
ADF	Amsterdam Density Functional.
AND	Acide désoxyribonucléique.
ARN	Acide ribonucléique.
DZ	Double Z (ζ).
DZP	Double Z (ζ), 1 polarization Function.
TZP	Triple Zêta(ζ), 1polarisation.
DFT	Density Functional Theory.
GGA	Generalized Gradient Approximation.
HF	Hartree- Fock.
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital.
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
LDA	Local Density Approximation.
LSDA	Local Spin Density Approximation.
MM	Mécanique moléculaire.
OA	Orbitale Atomique.
OM	Orbitale Moléculaire.
QSAR	Quantitatives Structure- Activity Relationchips.
QSPR	Quantitatives Structure Primary Relationchips.
SR-ZORA	Scalar Relativistic - Zeroth Order Regular Approximation.
STO	Slater Type Orbital.
TD-DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps.
ZORA	Zeroth Order regular Approximation.

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale

La caractéristique la plus évidente des organismes vivants est qu'ils sont complexes et extrêmement organisés. Les organismes assez grands pour être visibles à l'œil nu sont formés de nombreuses cellules, le plus souvent de types différents. A leur tour, ces cellules contiennent des structures subcellulaires, qui sont des assemblages complexes de très grosses molécules. Ces macromolécules elles-mêmes ont un remarquable degré d'organisation avec une structure tridimensionnelle complexe, bien qu'elles soient constituées d'un petit nombre d'éléments chimiques comme les glucides, lipides, acides nucléiques et les protéines [1].

Les acides aminés, sont les éléments constitutifs des peptides et des protéines. Ils sont liés entre eux par des liaisons peptidiques (ou liens amides) pour former ces biopolymères que sont les peptides et les protéines. Les acides aminés dont on parle le plus couramment sont des acides α -aminés, indiquant que la fonction amine et la fonction carboxylique sont toutes deux directement voisines du carbone porteur de la chaîne latérale. Leur structure générale est donnée à la (**figure I.10**) [2].

Le développement important des moyens informatiques (*microprocesseur plus puissant, mémoire plus importante, calcul scientifique, infographie,.....*) au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire [3.4].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (*mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique*) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées [4].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle "*Rational design*" qui signifie que la connaissance de la relation entre les propriétés physico-chimiques et

Introduction générale

la structure moléculaire des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation [5].

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à différentes séries des acides aminés. Dans notre étude nous mettrons en œuvre la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT). Nous avons choisi d'utiliser le code ADF (Amsterdam Density Functional). La fonctionnelle d'échange-corrélation que nous utiliserons est celle de l'approximation LDA et les bases DZ, DZP, TZP.

Dans la première partie de ce document, est présenté, deux chapitres contenant respectivement :

Le premier chapitre, est consacré à une généralité sur les nouvelles molécules biologiques actives. Les molécules biologiques classées en quatre grandes familles :

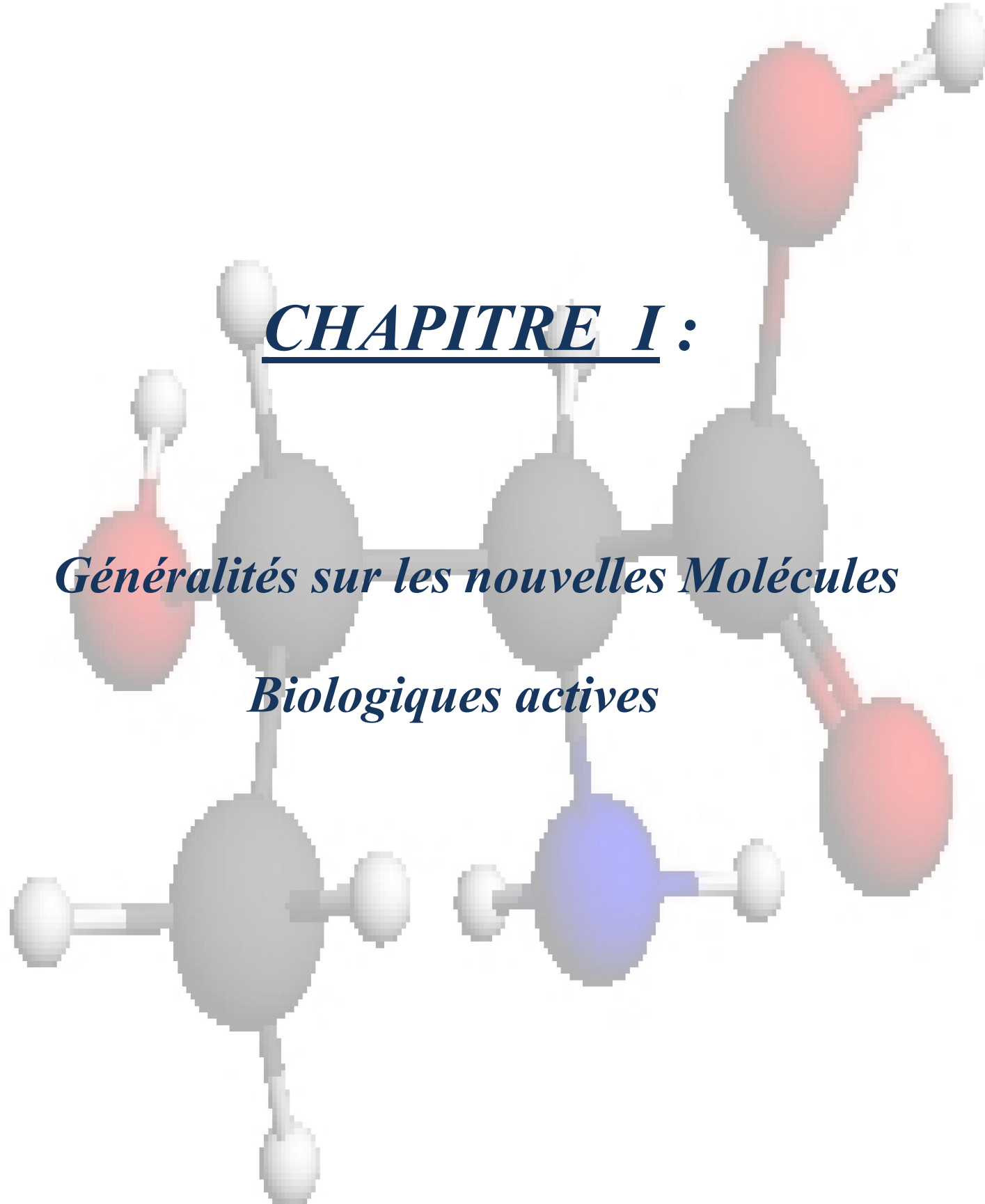
Les carbohydrates (les glucides), les lipides, les acides nucléiques et les protéines. En outre, Quant à lui, portera sur les quelques molécules des acides aminés.

Dans le **deuxième chapitre**, on a décrit la description de la méthode de la méthodologie choisi : **la modélisation moléculaire** (mécanique quantique, qui basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

La deuxième partie, dans la quelle nous analysons les résultats de nos calculs contenant :

Le troisième chapitre, nous avons étudié les propriétés géométriques et énergétiques des quelques acides aminés : alanine, phénylalanine, thréonine, tyrosine.

- Les conclusions de ce travail et les perspectives attendues seront ensuite présentées.



CHAPITRE I :

Généralités sur les nouvelles Molécules Biologiques actives

CHAPITRE I :

Généralités sur les nouvelles Molécules

Biologiques actives

I-1- Définition des nouvelles molécules biologiques actives :

La biochimie se propose d'écrire en termes moléculaires les phénomènes biologiques, les premières caractéristiques des organismes vivants et leur composition chimique qualitativement différente de celle de l'environnement dans lequel vivent ces organismes.

Ainsi que les organismes vivants sont constitués par 99% de carbone, oxygène, azote et hydrogène [6].

Les êtres vivants sont principalement constitués de quatre classes de biomolécules. Les acides nucléiques, tout d'abord, contiennent l'information génétique des organismes permettant leur reproduction. Les lipides sont également des réserves d'énergie mais forment aussi la majorité des constituants des membranes biologiques. Les protéines, constituées d'acides aminés, jouent des rôles cruciaux dans pratiquement tous les processus biologiques (la catalyse enzymatique, le transport et la mise en réserve des petites molécules et d'ions, la protection immune, le contrôle de la croissance et de la différenciation des cellules et peuvent également être un support mécanique dans la peau et les os. Enfin, les glucides, servent de réservoir d'énergie et d'intermédiaire métaboliques [7].

I-2- Les principales familles des nouvelles molécules biologiques actives :

Les molécules biologiques constituant les êtres vivants peuvent être classées en quatre grandes familles :

Les carbohydrates (les glucides), les lipides, les acides nucléiques et les protéines [8].

I.2.1. Les glucides :

Les (hydrates de carbone) simples (aussi appelés monosaccharides ou simplement sucres) ont pour formule $(CH_2O)_n$, ou $n \geq 3$. Le glucose, un monosaccharide à six atomes de carbone, a pour formule $C_6H_{12}O_6$. Il est parfois commode de le dessiner comme une chaîne ressemblant à une échelle (à gauche) pourtant le glucose en solution adopte une structure cyclique (à droite) :

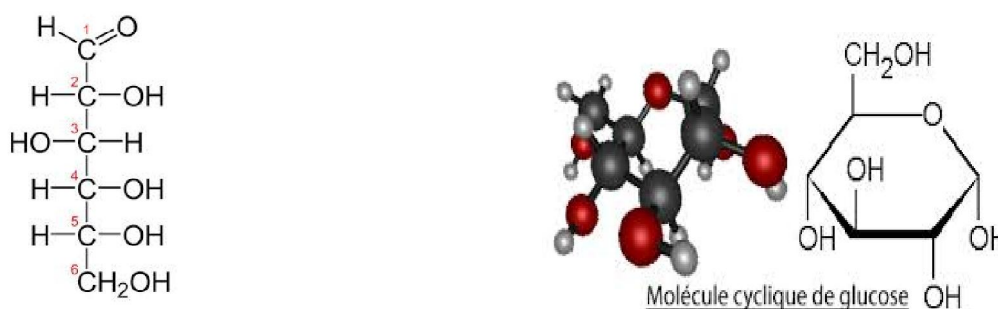


Figure I.1 : La structure de Glucose

Dans la représentation en structure cyclique, les liaisons en trait plus sombre se situent en avant du plan de page et les plus claires en arrière. Dans de nombreux monosaccharides un groupement hydroxyle ou plusieurs, sont remplacés par d'autres groupements mais la structure cyclique de ces molécules et leurs nombreux groupements –OH permettent facilement de les identifier comme des glucides [8].

I.2.2. Les lipides:

Ces composés ne peuvent pas être décrits par une seule formule structurale car il s'agit d'un ensemble de diverses molécules. Pourtant ils ont en commun une tendance à une mauvaise solubilité dans l'eau du fait de leur structure en gros de type hydrocarbure. Par exemple, l'acide palmitique est constitué d'une chaîne hautement insoluble de 15 atomes de carbone attachée à un groupement d'acide carboxylique, qui est ionisé dans les conditions physiologiques. Le lipide anionique est de ce fait appelé palmitate.

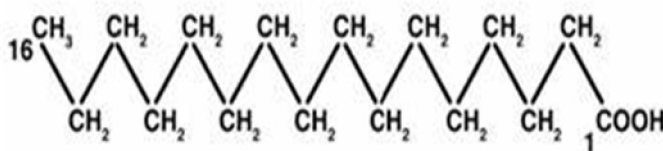


Figure I.2 : La structure d'Acide Palmitate

Le cholestérol, bien qu'il diffère fortement du palmitate de par sa structure, est également peu soluble dans l'eau du fait de sa composition de type hydrocarbure.

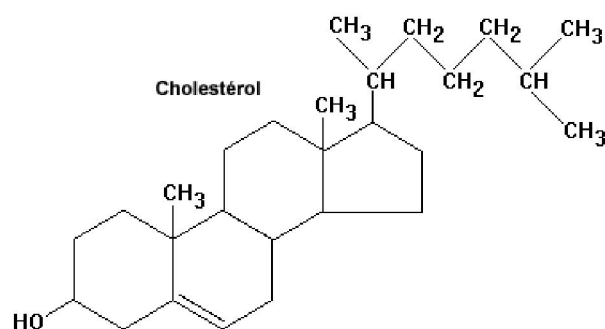


Figure I.3 : La structure de Cholestérol

Les cellules contiennent également quelques autres petites molécules qui ne peuvent pas être aisément classées dans les groupes ci-dessus ou qui sont construites à partir des molécules appartenant à plusieurs de ces groupes [8].

I.2.3. Les acides nucléiques :

Les polymères des nucléotides sont appelés polynucléotides ou acides nucléiques, plus connus sous le nom d'ADN et d'ARN. Contrairement aux polypeptides, pour les quels 20 acides aminés différents sont disponibles pour la polymérisation, chaque acide nucléique ne comporte que quatre nucléotides différents. Ainsi, les résidus de l'ARN contiennent comme bases l'adénine, la cytosine, la guanine et la thymine. La polymérisation met en jeu des groupements du phosphate et du sucre des nucléotides, qui sont reliés par des liaisons phosphodiester [8].

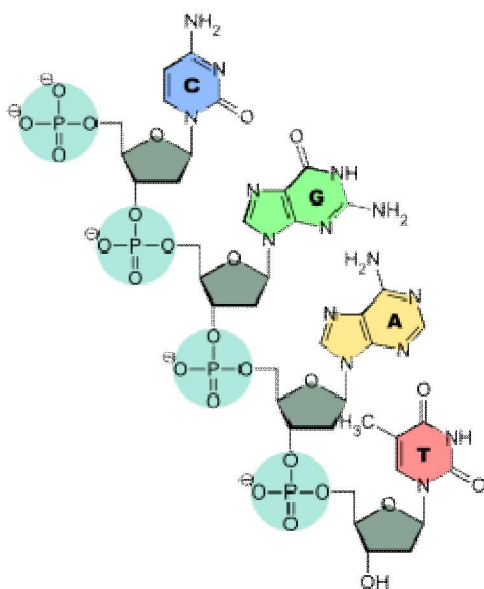


Figure I.4 : La structure d'un brin d'ADN

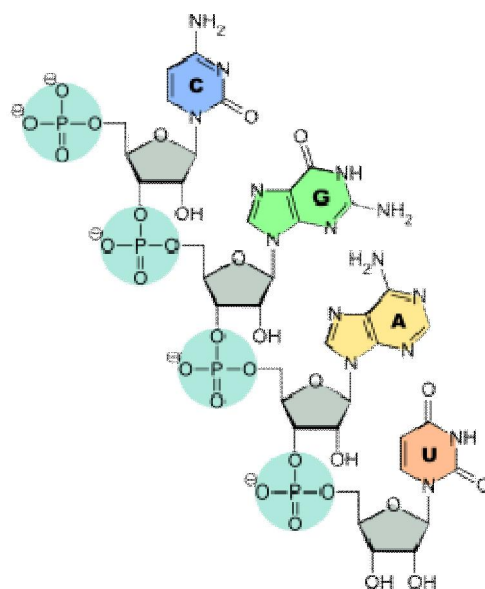


Figure I.5 : La structure d'un brin d'ARN .

I.2.4. Les protéines :

Le terme protéines exprime en lui-même l'importance de ces molécules : il vient du grec protos, qui signifie le premier ou qui tient la première place [9].

Les protéines sont constituées d'une succession d'acides aminés (vingt types différents Chez l'homme); la chaîne ainsi formée se replie pour aboutir à la forme active de la protéine. Cette conformation totalement repliée correspond à la forme la plus stable de la protéine dans des conditions normales. On distingue quatre niveaux d'organisation structurale pour une protéine, respectivement appelés structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire [10].

I.2.4.1. Structures spatial des protéines :

Les protéines présentent plusieurs structures différentes :

➤ Structure primaire :

La structure primaire correspond à la séquence proprement dite de la protéine, c'est-à-dire l'enchaînement des acides aminés par la liaison peptidiques [11].

. On dénombre pas moins de 20 acides aminés qui ne diffèrent les uns des autres que par leur chaîne latérale (groupement R) portée par le C_{α} . On parle de peptide lorsque le nombre de résidus formant la molécule est inférieur à 50 et de protéine au-delà de 50 résidus.

➤ Structure secondaire :

La structure secondaire d'une protéine correspond aux repliements qu'adoptent les Portions partielles de la séquence protéique, caractérisées par les angles dièdres ω , ϕ , ϕ de Leurs résidus (**Figure I-6**) et par la présence de certaines liaisons hydrogène [12].

Dans les protéines, les acides aminés sont reliés entre eux par une liaison peptidique $O=C-N-H$ caractérisée par 2 formes imposant ainsi à l'angle de torsion de la liaison C-N (Angle dièdre ω) deux valeurs particulières (**Figure I-7**)

0° : liaison peptidique cis : son taux d'occurrence est très faible. C'est avec la proline que l'on a le plus de chance d'observer une liaison peptidique cis : jusqu'à 10% de l'ensemble des prolines (Fischer et al.1994).

180° : liaison peptidique trans : c'est la forme la plus stable correspondant à la forme quasiment exclusivement observés dans les protéines.

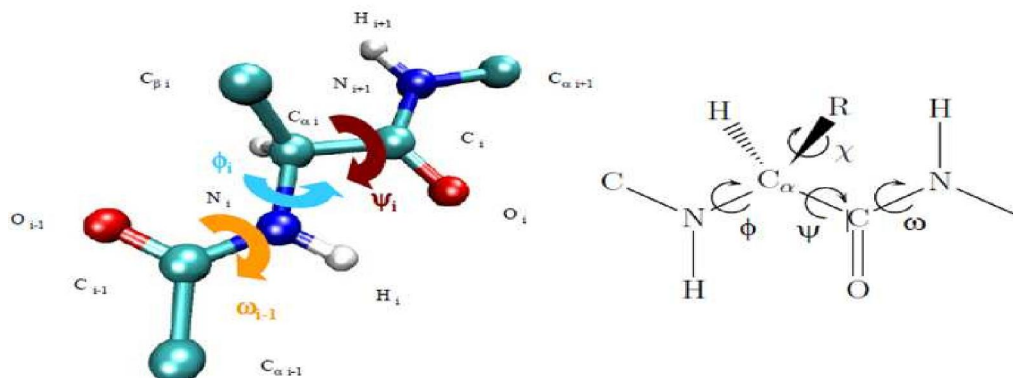


Figure I.6 : Définition des angles dièdres ω , ϕ et ψ .

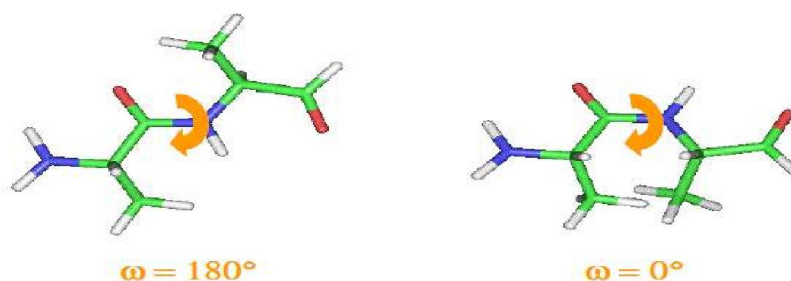


Figure I.7 : Les liaisons peptidiques trans ($\omega = 180^\circ$) et cis ($\omega = 0^\circ$).

Puisque la grande majorité des liaisons peptidiques sont en conformation trans ($\omega=180^\circ$), il est donc possible de décrire la structure d'une protéine à partir de ces deux angles dièdres ϕ et ψ . L'angle dièdre Φ correspond à l'angle de torsion de la liaison N- C_α et ψ , à l'angle de la torsion de la liaison C_α -C (**Figure I-6**).

➤ Structure tertiaire :

La structure tertiaire des protéines correspond au repliement et à l'assemblage des différents éléments de structures secondaire. Cette structure correspond en fait à la structure tridimensionnelle (structure 3D) de la protéine (**Figure I-8**). Ce sont des interactions non

liantes de types électrostatiques et de Van Der Waals , ainsi que les ponts salins, les liaisons hydrogènes et les ponts disulfures qui permettent de stabiliser ce type de structure [13].

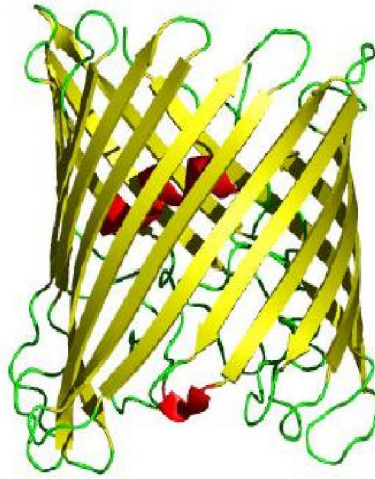


Figure I.8 : La structure tertiaire de la porine.

➤ Structure quaternaire :

La structure quaternaire d'une protéine résulte de l'association de plusieurs chaînes Polypeptidiques ou sous-unités [6-7]. Ces sous unités peuvent être identiques comme c'est le cas de l'hémoglobine (**Figure I-9**) ou bien radicalement différentes comme dans le cas de la protéine du virus du tabac.

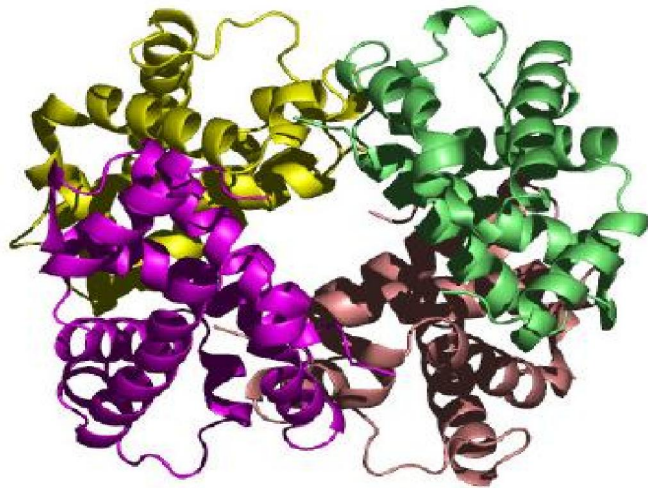


Figure I.9 : La structure quaternaire de l'hémoglobine humaine ; Constituée de 4 sous-unités identiques représentées en différentes couleurs.

I.2.4.2. Structure des Acides Aminés protéiques :

Les acides aminés protéiques sont nommés ainsi parce qu'ils constituent les "briques" permettant d'élaborer les protéines. Le "jeu de construction" est le même des bactéries aux organismes supérieurs [14].

Ces acides aminés sont au nombre de 20 et possèdent une structure de base identique, Ils sont tous constitués d'un atome de carbone lié à :

- . Un groupement carboxylique $-\text{COOH}$.
- . Une fonction amine $-\text{NH}_2$.
- . Un atome d'hydrogène.
- . Une partie variable R.

Dans la nature, les acides les plus courant sont les α -aminoacides, appelés les α aminoacides comme le montre la (figure I- 10).

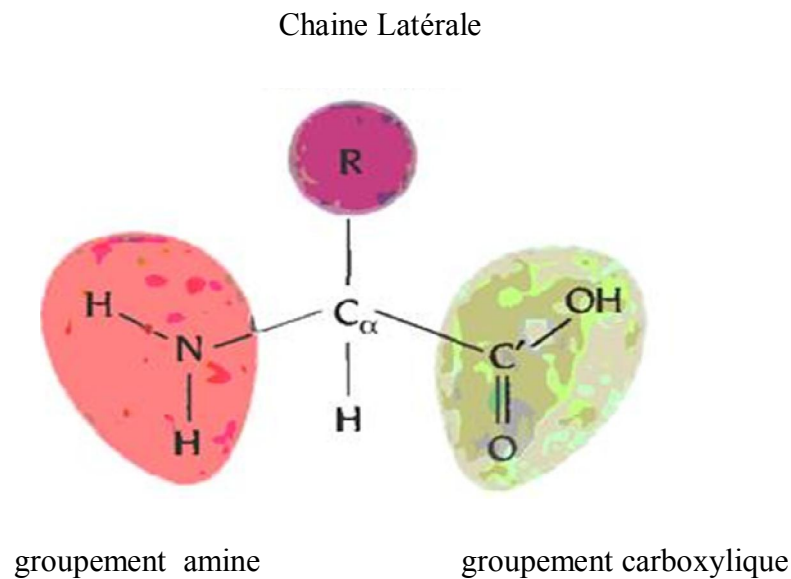


Figure I.10 : La structure d'un acide aminé.

Tous les acides aminés naturels adoptent la configuration S (sauf la glycine), et appartiennent à la Série L.

I.2.4.2.1. Le rôle biologique des acides aminés :

A) Le rôle de structure :

Vingt acides aminés distincts entrent dans la composition des protéines. Ils sont par fois appelés acides aminés protéinogènes . La synthèse protéique a lieu dans le cytoplasme des cellules au cours de la traduction des ARN messagers. L'enchaînement des acides aminés forme la structure primaire des protéines. Plusieurs acides aminés ou leurs dérivés entrent aussi dans la constitution de molécules diverses non protéiques par exemple, L'éthanolamine (dérivé de la sérine) est un composant de phospholipides ou encore l'hème de l'hémoglobine dérive de la glycine [15].

B) Le rôle métabolique :

Les acides aminés, par leur fonction amine, sont les éléments de base du métabolisme azoté. Différents acides aminés exercent un rôle dans le transport de l'azote (glutamine, alanine) ou dans son élimination sous forme d'urée (ornithine et citrulline). Certains acides aminés interviennent aussi dans le métabolisme énergétique puisque leur catabolisme alimente le cycle de Krebs et constituent des substrats de la néoglucogenèse (acides aminés glucoformateurs) [15]

C) Les rôles de médiateurs chimiques et de neurotransmetteurs :

- L'acide glutamique et l'acide aspartique sont des neurotransmetteurs excitateurs, stimulant la transmission de l'influx nerveux.
- La glycine est un neuromédiateur inhibiteur que l'on trouve essentiellement dans la moelle épinière [15].

Groupes	Acides aminés	Fonctions métaboliques ^[16,17]
Acides aminés Aliphatiques	Glycine	Synthèse des purines, acides nucléiques, porphyrine, créatine, glutathion, sels biliaires
	Alanine	Métabolisme glucidique, glycolyse
	Valine	Métabolisme du muscle, croissance et réparation des tissus
	Leucine	Régulation de la glycémie, production des hormones de croissance. Croissance et réparation des tissus
	Isoleucine	Formation de l'hémoglobine, régulation de la glycémie
Acides aminés hydroxylés	Proline	Structures des protéines (ex: collagènes)
	Sérine	Synthèses des purines, créatine, porphyrine. Participe à la production d'anticorps
Acides aminés soufrés	Thréonine	Indispensable pour la croissance, formation du collagène et de l'élastine, fonctionnement du foie
	Cystéine	Actions de détoxication, production du collagène, élasticité et texture de la peau, du glutathion, de la taurine, des sels biliaires
Acides aminés à noyau aromatique	Méthionine	Maintien le fonctionnement du foie, antioxydant, précurseur de la créatine, la choline, la
	Phénylalanine	Système nerveux, fonctionnement de la mémoire, précurseurs d'hormones thyroïdiennes, de
	Tyrosine	Précurseur de la mélanine, adrénaline et thyroxine. Fonctionnement de la thyroïde
Acides aminés amidés	Tryptophane	Précurseur de la production de sérotonine, d'acide nicotinique
	Asparagine	Système nerveux
Acides aminés dicarboxyliques	Glutamine	Détoxication de l'ammoniac, formation des bases azotées, fonctionnement du cerveau
	Acide aspartique	Cycle de l'urée, formation des nucléotides, production d'anticorps
Acides aminés dibasiques	Acide glutamique	Cycle des acides tricarboxyliques, participe à la néoglucogénèse, neurotransmetteur cérébral, transport du potassium, précurseur du glutathion (système immunitaire intestinal, fourniture d'énergie, ...)
	Lysine	Développement des os, production d'anticorps, d'hormones, d'enzymes,
	Histidine	Formation de l'hémoglobine, promoteur de la formation de leucocytes. Croissance et réparation des tissus
	Arginine	Détoxication de l'ammoniac, du mercure, métabolisme du glycogène

En **rouge** : Acides aminés indispensables.

Tableau I.1 : Groupes d'acides aminés et leurs fonctions.

I.2.4.2.2. Classification des acides aminés :

Il est pratique de classer les acides aminés en fonction du caractère de leurs chaînes latérales, ils entrent à peu près dans quatre catégories : polaire chargée, polaire non chargée, non polaire, et acides aminés dotés de propriétés particulières [18].

A) Polaires chargés :

Les acides aminés de ce groupe sont l'acide aspartique, l'acide glutamique, la lysine et l'arginine, ces quatre acides aminés possèdent des chaînes latérales dont la charge peut devenir complète parce qu'ils renferment des acides et bases relativement forts [18]. En prenant un pH égal à 7 comme référence. Les acides aminés « acides » comme l'acide aspartique et l'acide glutamique, possèdent des groupements carboxyle supplémentaires qui sont habituellement ionisés (chargés négativement).

Les acides aminés « basique » possèdent des groupements chargés positivement [19].

B) Polaires non chargés :

Celles-ci contiennent des groupements qui forment des liaisons hydrogène avec l'eau. Associées aux acides aminés chargés, elles sont souvent décrites comme hydrophiles (attirant l'eau), ces acides aminés sont souvent assez réactifs, se trouvent dans cette catégorie l'asparagine et la glutamine (amides des acides aspartique et glutamique), la thréonine, la serine et la tyrosine [18], [19].

C) Non polaires :

Les chaînes latérales de ces acides aminés sont hydrophobes et ne sont pas capables de former des liaisons électrostatiques ni de réagir avec l'eau. Les acides aminés de cette catégorie sont l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, le tryptophane, la phénylalanine et la méthionine.

Les chaînes latérales des acides aminés non polaires sont généralement dépourvues d'oxygène et d'azote, ces acides aminés diffèrent surtout par leur taille et leur forme qui donnent à l'un ou l'autre la capacité de s'insérer avec précision dans un espace particulier au

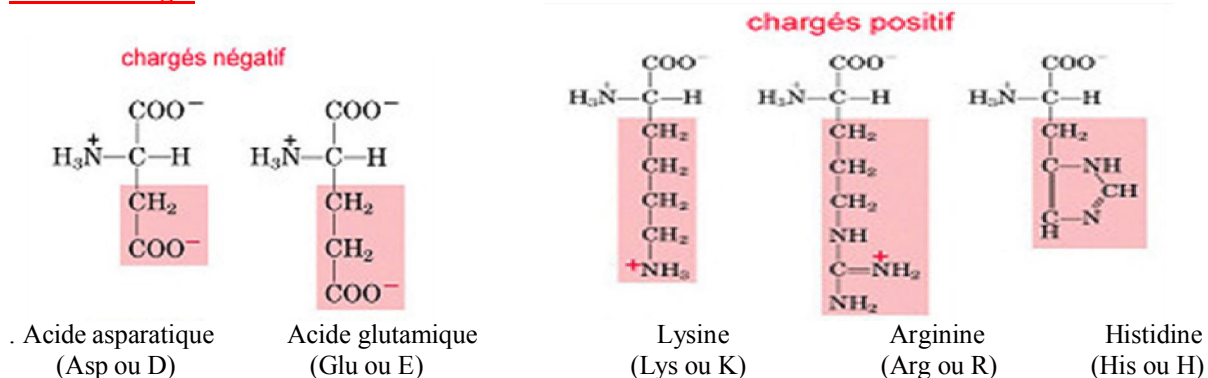
cœur d'une protéine, ou ils s'associent entre eux par des forces de Vander Waals et des interactions hydrophobes [18].

D) Les acides aminés aux propriétés particulières :

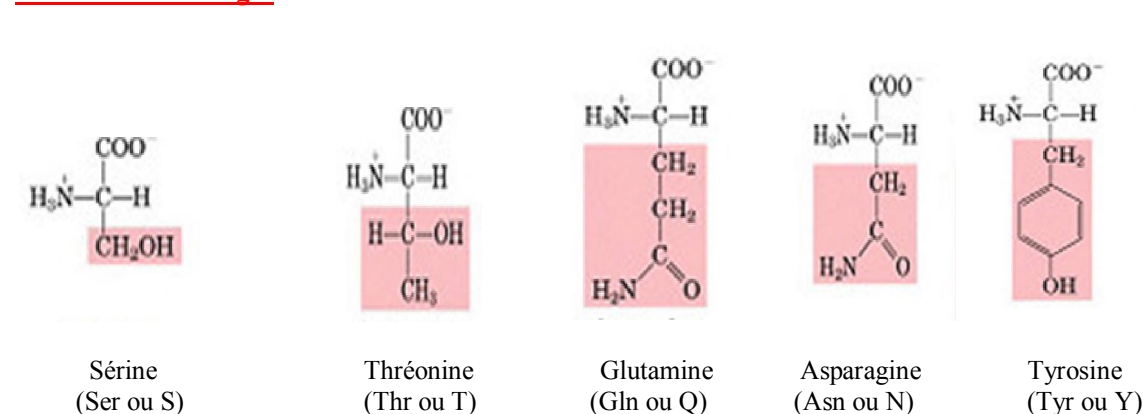
La glycine, proline et cystéine ont des propriétés particulières qui les distinguent des autres. La chaîne latérale de la glycine ne contient qu'un atome d'hydrogène, et c'est pour cela que la glycine est un acide aminé tellement important. A cause de l'absence de chaînes latérales, les résidus glycine permettent le rapprochement très étroit de deux polypeptides (ou de deux segments d'un même polypeptide).

En outre, la glycine est plus flexible que les autres acides aminés et sa présence est utile dans les parties du squelette qui doivent se déplacer ou servir de charnière (la particularité de la proline est la participation de son groupement α -amine à un cycle ce qui en fait un acide aminé). La proline est un acide aminé hydrophobe qui ne trouve pas facilement place dans une structure secondaire organisée. La cystéine possède un groupement sulfhydryle réactif (-SH) elle est souvent liée par covalence à un autre résidu cystéine par un pont disulfure (-SS-) [18].

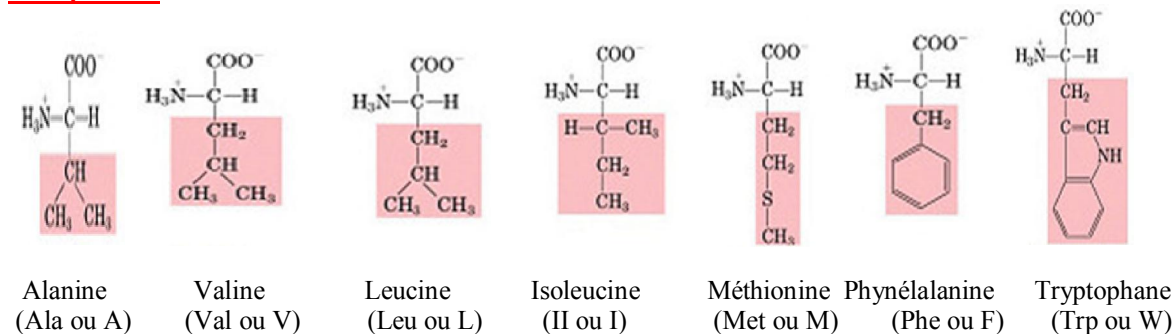
Polaires chargés



Polaires non chargés



N on polaires



Groupe R doués de propriétés particulières

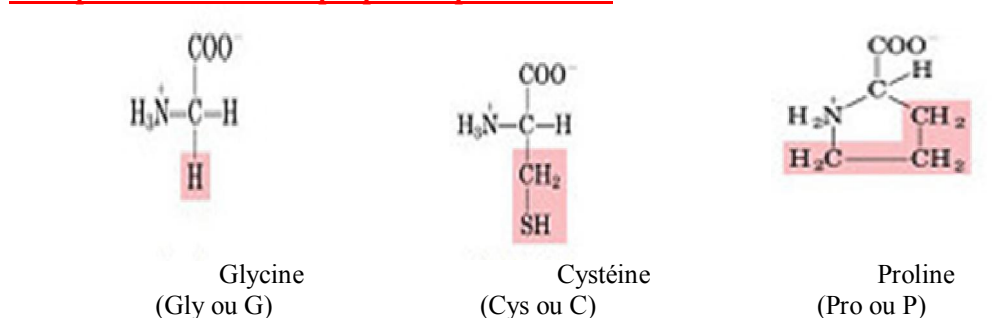


Figure I-11: Les structures chimiques des acides aminés.

I.2.4.2.3. Domaines d'utilisation des acides aminés :

Les acides aminés sont les principaux constituants des protéines et des enzymes chez les organismes vivants, leur production répond à des besoins alimentaires et thérapeutiques.

Beaucoup d'acides aminés sont utilisés au domaine médecine, particulièrement comme ingrédients dans les infusions comme traitement post opératoire. Le tryptophane peut servir d'indicateur de sommeil, et d'antidépresseur. L'arginine est souvent prescrit lors des traitements des désordres hépatiques.

Ils sont d'importants constituants de nombreuses denrées alimentaires. La L-lysine et le tryptophane sont les principaux acides aminés ajoutés aux aliments de bétail. L-cystéine agit comme un antioxydant dans les jus de fruits [20].

I.2.4.2.4. Les propriétés physicochimiques générales des acides aminés :

A) Configuration et isomérisation optique (le carbone chiral) :

A l'exception de la glycine, les acides aminés ont ou moins un carbone asymétrique et ont deux configurations possibles (D ou L), images l'une de l'autre en miroir.

Tous les acides aminés des êtres vivants sont de la série L [15].

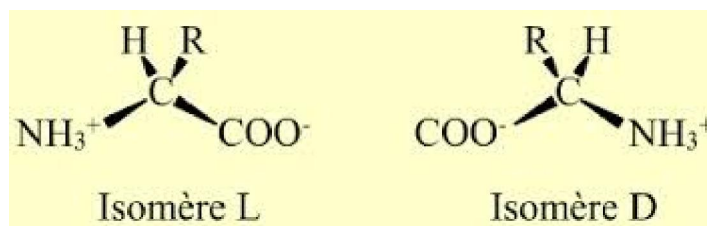


Figure 12 : La configuration et isomérisation optique d'un acide aminé.

B) La solubilité des acides aminés : [21]

- Les acides aminés sont solubles dans l'eau, mais très faiblement à un PH autour de leur $P\mathbf{H}_i$, plus fortement en milieu alcalin (formation de sels). (ou $P\mathbf{H} = (P\mathbf{K}_1 + P\mathbf{K}_2)/2$)
- Ils sont plus faiblement solubles dans l'alcool.
- La solubilité dans les solvants apolaires dépend de leur chaîne latérale.

C) Le coloration et le spectre d'absorption des acides aminés [21] :

- Les solutions d'acides aminés sont incolores.
- Les plupart des AA absorbent à une $\lambda < 230 \text{ nm}$.
- Les AA aromatique absorbent vers **280 nm**.

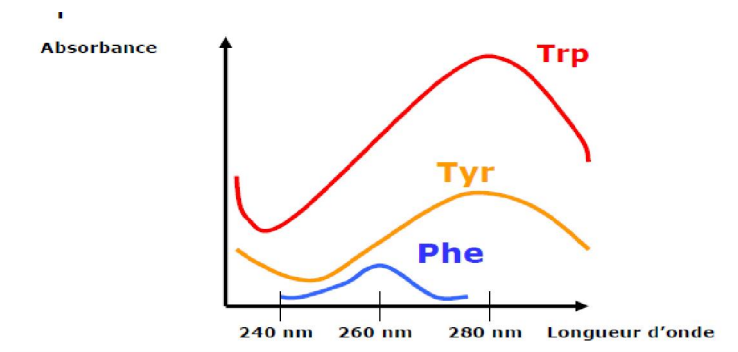


Figure I- 13 : Le spectre d'absorption des trois acides aminés : Phénylalanine, Tyrosine, Tryptophane.

CHAPITRE II :

Aspects Théorique et Méthodologique

CHAPITRE II :

Aspects Théorique et Méthodologique

II.1. Introduction à la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) :

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 [22]. 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 super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation des quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [23].

Les trois méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [22]:

- **Les méthodes quantiques**
- **La mécanique moléculaire**
- **La dynamique moléculaire**

Dans ces dernières années, la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT de son acronyme anglais 'Density Functional Theory, est devenue l'une des méthodes les plus utilisées, pour le calcul de la structure électronique et la prédiction des propriétés physico-chimiques des atomes, des molécules et même des solides [24-25].

La DFT n'est pas seulement une méthode de résolution de l'équation de Schrödinger, elle est complètement différente [26-27], elle est devenue assez rapidement très compétitive comparée aux méthodes ab-initio plus traditionnelles de type Hartree-Fock et post-Hartree-Fock [24].

Ces méthodes HF malgré une précision quantitative meilleure, elles sont connues d'être très coûteuses en temps de calculs CPU et en mémoire. De plus, elles ne sont applicables que sur des systèmes petits. Contrairement aux méthodes HF, les méthodes DFT permettent de traiter des systèmes de taille importante (plusieurs dizaines d'atomes). Grâce à son utilisation dans l'étude théorique de gros complexes inorganique et organométallique, elle devenue l'outil principal des quanto-chimistes et des théoriciens en général [28-29].

Dans ce chapitre, on se propose de donner les bases pour comprendre les concepts clés de la DFT qui permet d'accéder à un nombre important de propriétés. Ne pouvant être exhaustif, l'accent sera mis sur les fondements théoriques et les inévitables limites de cette théorie.

II.2. Généralités sur les méthodes de chimie quantique :

II.2.1. L'équation de Schrödinger :

Toute l'information que l'on peut obtenir sur un système constitué d'un ensemble de particules est contenue dans la fonction d'onde Ψ du système. La fonction d'onde d'un système composé de N atomes et $2n$ électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps suivante [30] :

$$\mathbf{H}\Psi = \mathbf{E}\Psi \quad (1)$$

Où

- $\mathbf{H}$ est l'opérateur hamiltonien du système.
- Ψ est la fonction d'onde du système.
- $\mathbf{E}$ est l'énergie totale du système.

Cette équation ne peut être rigoureusement résolue que pour les systèmes mono-électroniques. La description des systèmes plus complexes nécessite la mise en œuvre d'un certain nombre d'approximations [31].

L'hamiltonien exact d'un système comportant N noyaux et n_e électrons, où les noyaux sont désignés par A et B et les électrons par k et l , s'écrit :

$$\hat{\mathbf{H}} = -\frac{1}{2} \sum_{k=1}^{n_e} \frac{\hbar^2}{m_e} \cdot \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{n_e} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{kA}} - \sum_{k=1}^{n_e} \sum_{l>k}^{n_e} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 \cdot r_{kl}} - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{M_A} \cdot \nabla_{R_A}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2)$$

II.2.2. L'approximation de Born-Oppenheimer :

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois

moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux [30].

L'équation de Schrödinger peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique. La fonction d'onde approchée du système, solution de cette équation, s'écrit alors sous la forme d'un produit de deux fonctions :

$$\Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \cdot \psi_N(\mathbf{R}) \quad (3)$$

Où $\psi_N(\mathbf{R})$ est la fonction d'onde nucléaire et $\Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ la fonction d'onde électronique pour des positions données des noyaux figés. Les positions des électrons et des noyaux sont désignées respectivement par $\mathbf{r}$ et $\mathbf{R}$.

L'hamiltonien dans ce cas s'écrit:

$$\hat{H} = \hat{H}_N + \hat{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (4)$$

Où $\hat{H}_N$ est l'opérateur nucléaire et $\hat{H}_e$ l'opérateur électronique.

Par suite, l'équation de Schrödinger électronique s'écrit :

$$\hat{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \varepsilon(\mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (5)$$

L'énergie de Born-Oppenheimer, pour un ensemble de positions $\mathbf{R}$ des noyaux fixés est :

$$E(\mathbf{R}) = \varepsilon(\mathbf{R}) + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (6)$$

Cette énergie permet, pour la totalité des positions des noyaux, de définir la surface d'énergie potentielle dite de Born-Oppenheimer dont le minimum de plus basse énergie correspond à la géométrie d'équilibre du système. Connaissant cette énergie, on peut résoudre l'équation nucléaire (7) et avoir ainsi accès aux constantes de force du système et à ses fréquences de vibration.

$$\left[-\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{m_A} \nabla_{R_A}^2 + E(R) \right] \cdot \Psi_N(\mathbf{R}) = E_N \cdot \Psi_N(\mathbf{R}) \quad (7)$$

Cependant, l'équation ainsi formulée ne peut être résolue de manière exacte que pour les systèmes hydrogénoides. Pour un système polyélectronique, il est indispensable d'introduire de nouvelles approximations afin de décrire les électrons en interaction. Deux approches sont connues, le premier fait appel à la fonction d'onde, l'autre à la densité électronique.

II.2.3. Approximation de Hartree-Fock :

L'approximation orbitale, introduite par Hartree en 1928 [32], consiste à écrire la fonction d'onde pour un système polyélectronique sous forme de produit de spin-orbitales mono électroniques supposées normalisées.

$$\Psi_e(1,2,3,\dots,n_e) = \varphi(1) \cdot \varphi(2) \cdot \varphi(3) \dots \varphi_{ne}(n_e) \quad (8)$$

Sachant que chaque spin-orbitale est le produit d'une fonction de position de l'électron ϕ_i et d'une fonction de spin $\eta_{(s_i)}$.

$$\varphi_i(n_i) = \phi_i(r_i) \cdot \eta(s_i) \quad (9)$$

On associe à la fonction de spin $\eta_{(s_i)}$ deux formes : α pour le spin $\left(\frac{1}{2}\right)$ et β pour le spin $\left(-\frac{1}{2}\right)$

Ce concept a été ensuite généralisé par Hartree et Fock [33] en écrivant la fonction d'onde sous forme d'un déterminant de Slater construit sur la base des fonctions d'onde de chaque électron pour satisfaire le principe de Pauli [34]. Il est possible, dans ce cas, d'évaluer la meilleure fonction d'onde, pour un tel système en minimisant, l'énergie à l'aide du principe variationnel.

$$\Psi_{(e)}(1,2,3,\dots,n_e) = \frac{1}{\sqrt{n_e!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(1) & \varphi_2(1) & \dots & \varphi_{n_e}(1) \\ \varphi_1(2) & \varphi_2(2) & \dots & \varphi_{n_e}(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(n_e) & \varphi_2(n_e) & \dots & \varphi_{n_e}(n_e) \end{vmatrix} \quad (10)$$

$\frac{1}{\sqrt{n_e!}}$ Est le facteur de normalisation.

II.2.4. Méthode de Hückel simple et Hückel étendue :

La méthode de Hückel simple est essentiellement une méthode topologique dans le sens où elle permet d'exprimer rapidement la forme des OM d'un système. Bien qu'elle fasse intervenir des approximations très grossières, elle conduit à des résultats étonnement pertinents qui permettent d'obtenir, au moyen de calculs triviaux, des informations importantes sur la réactivité des molécules conjuguées. Cette méthode, aussi rustique soit-elle, permet de rationaliser un grand nombre de réactions et d'observations spectroscopiques en raisonnant exclusivement sur la forme des OM et sur les poids respectif des OA qui les composent ainsi que sur leurs énergies correspondantes. La découverte de cette approche de Hückel a véritablement constitué une petite révolution dans le monde de la chimie et a véritablement servi de détonateur au développement de la chimie quantique.

La méthode de Hückel étendue qui a été développée à partir de 1962 par R. Hoffmann [35] fait appel à moins d'approximations et permet de traiter des cas assez complexes. Même si elle ne donne pas des résultats très satisfaisants concernant les énergies des OM, comparativement aux méthodes ab-initio, elle est néanmoins très complète et a été paramétrée pour presque tous les éléments existants.

La méthode de calcul de type Hückel simple est identique à celle exposée précédemment dans le cas des molécules diatomiques homo et hétéronucléaires. Après avoir déterminé les orbitales atomiques qui participent au système π et le nombre d'électrons avec le quel chaque atome contribue.

La méthode de Hückel étendue permet d'aborder très vite les schémas orbitaux, même les plus sophistiqués, avec un concept simple. Elle a trouvé de nombreuses applications en chimie organique ainsi qu'en chimie du solide ; Elle a aussi été adaptée pour l'étude des spectres photo électroniques de molécules contenant des métaux de transition. Elle est toujours très utilisée en chimie organométallique.

II.3. La relation entre la chimie et l'informatique

La chimie assistée par ordinateur (« Computation al Chemistry » en anglais) est le domaine de la chimie qui fait intervenir l'ordinateur ; ses applications peuvent être de différente nature, telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques ou encore la chimie théorique [36]. Les domaines de la chimie théorique sont, de même, très nombreux : chimie quantique, mécanique moléculaire, dynamique moléculaire ou encore représentation moléculaire. La chimie a cette particularité, avec l'informatique, de réunir sous un même vocable à la fois une activité scientifique et une activité industrielle de grande ampleur, visible et clairement identifiée dans l'opinion publique. Ce n'est le cas ni des mathématiques, ni de la physique, de la biologie ou de l'archéologie égyptienne, pour ne prendre que quelques exemples. Même si certaines des branches de ces disciplines comme l'électronique ou le génie génétique ont aussi, mais de façon clairement moins marquée dans l'esprit du public, cette double identité scientifique et industrielle [37].

La chimie et l'informatique sont très largement rependues dans notre quotidien malgré que certains les considèrent trop complexe d'autres personnes trouvent que la chimie et l'informatique des moyens plus au moins facile à aborder.

On juge l'informatique comme envahissante à cause du progrès qu'elle a subi ces derniers temps qui a touché plusieurs domaines (comme la médecine et la pharmacie, l'environnement, la biologie). La chimie a aussi connue un grand développement au cours des années pour céder la place à la chimie numérique.

Le terme de chimie théorique peut être défini comme la description mathématique de la chimie, tandis que la chimie numérique est habituellement utilisée lorsqu'une méthode mathématique est suffisamment bien développée pour être automatisée puis implémentée dans un code de calcul. Il convient de remarquer que les mots exact et parfait n'apparaissent pas ici, peu de quantités chimiques pouvant être calculées de manière exacte. Cependant, chaque propriété chimique peut être décrite par un schéma numérique de manière qualitative ou de manière quantitative approximative.

II.4. La Chimie théorique :

La chimie théorique est l'étude de la chimie à travers un raisonnement théorique fondamental c'est une discipline neuve, apparue vers 1930. Se développant lentement jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, puis plus rapidement dans les années cinquante, elle a connu un

essor important depuis 1960 grâce au progrès des ordinateurs. Ainsi, dans de nombreuses universités scientifiques françaises et étrangères, cette discipline a acquis droit de cité au même titre que celles beaucoup plus anciennes et traditionnelles de la chimie : chimie physique, chimie minérale, chimie organique [38].

Ainsi que la chimie théorique comme la description de la chimie à l'aide d'outils mathématiques. Certains domaines de la chimie théorique ne s'intéressent pas du tout à l'équation de Schrödinger. Cette dernière est par contre au cœur de la chimie théorique quantique. Le but principal de la chimie théorique quantique est de d'écrire la structure électronique d'un système (i.e. de décrire les électrons), donc de trouver la fonction d'onde (il existe une autre façon de procéder, dont nous ne parlerons pas, qui consiste à regarder non plus la fonction d'onde ψ mais la densité électronique). Quand on a la fonction d'onde , on peut ensuite travailler sur l'énergie du système, ses orbitales, son état de spin , etc... Sauf qu'on ne peut pas le faire de manière exacte, puisque qu'il y a plus d'un électron dans le système, le terme de répulsion inter-électronique bloque la résolution analytique. Des approximations sont donc nécessaires pour résoudre $\hat{H}\Psi = E\Psi$ [39].

Son objectif est l'application de la mécanique quantique ou ondulatoire aux problèmes de la chimie. Il s'agit aussi bien de calculer une propriété chimique, à partir des équations de base de cette mécanique, que de fournir les concepts nécessaires à la compréhension des phénomènes. Dans la grande majorité des cas, les principes et les équations de base interviennent pour permettre au théoricien de déterminer le comportement des électrons dans les molécules. Ce comportement détermine à son tour la géométrie et la structure des molécules ainsi que leur aptitude à entrer en réaction et les changements et déformations qu'elles subissent lorsqu'elles réagissent. Il faut cependant, pour décrire les réactions et avoir une vue d'ensemble des phénomènes, faire également appel à certains concepts traditionnels de mécanique classique.

Les outils de travail du chimiste théoricien sont donc la plume et le papier, et surtout les machines à calculer de toutes dimensions, depuis les micro-ordinateurs personnels jusqu'aux plus puissants calculateurs. En effet, l'équation fondamentale de la mécanique quantique, qui contrôle le comportement des électrons et des noyaux dans une molécule, ne peut être résolue que par des méthodes numériques approchées. Ces dernières font appel au calcul de millions d'intégrales compliquées pour une seule molécule. Il faut alors utiliser des programmes spécialisés qui font partie de l'arsenal de tous les laboratoires théoriques.

En chimie théorique, les chimistes, les physiciens et les mathématiciens développent des algorithmes et des codes afin de prédire des propriétés atomiques, moléculaires ou autres, et éventuellement des chemins de réactions chimiques. Les chimistes numériciens, peuvent appliquer simplement les codes et méthodologies existants pour des problématiques chimiques spécifiques. Il existe deux aspects distincts de la chimie numérique :

- Les études menées pour trouver un point de départ pour une synthèse de laboratoire, ou pour expliciter des résultats expérimentaux, comme la position et la source des pics spectroscopiques.
- les études menées pour prédire la possibilité d'existence pour des systèmes inconnus ou d'explorer des mécanismes réactionnels qui ne peuvent être étudiés par des moyens expérimentaux.

La chimie numérique se place donc à la fois en amont (moyen de prédiction et de prospection) et en aval (moyen d'explication) de l'expérience. Plusieurs secteurs majeurs de la chimie numérique peuvent être distingués :

- La prédiction des structures moléculaires, cristallines, ou autres états stables ou métastables de systèmes physico-chimiques par la détermination des forces appliquées afin de trouver les points stationnaires de l'hyper surface d'énergie lorsque la position des noyaux (ou ions) varie par exemple, ou lorsque les états d'excitation électroniques sont relaxés.
- L'accumulation et la recherche de données sur des systèmes chimiques (base de données chimiques).
- L'identification des corrélations entre structure chimique et propriétés démontrées par le système étudié (QSPR / QSAR)
- Les approches numériques d'aide à la synthèse de différents composés.
- Les approches numériques à la conception de systèmes chimiques interagissant de manière spécifique avec d'autres systèmes (comme la conception des médicaments) [40].

II.5. La base de la chimie théorique :

II.5.1. L'équation de Schrödinger :

L'équation fondamentale de la chimie théorique est l'équation de Schrödinger :

$$\hat{H}_{OP}\Psi = E\Psi \quad (11)$$

Qui signifie essentiellement : « L'opération de l'opérateur hamiltonien H sur la fonction d'onde Ψ , fonction des coordonnées de toutes les particules (noyaux et électrons), donne la même fonction Ψ multipliée par un nombre E . Le nombre E est l'énergie du système. L'équation admet généralement un ensemble de solutions E , correspondant aux différentes énergies possibles. On a donc un ensemble de niveaux d'énergie discrets pour la molécule, c'est-à-dire discontinus, ce qui est une caractéristique primordiale de la mécanique quantique (en mécanique classique, l'énergie d'un système peut varier continûment).

L'opérateur hamiltonien H_{OP} contient à la fois un terme différentiel, assimilable à l'énergie cinétique des particules, et un terme multiplicatif, assimilable à leur énergie potentielle. C'est la présence simultanée de ces deux termes de caractère mathématique très différent qui rend la résolution de l'équation si difficile.

En pratique, une première simplification est apportée en séparant noyaux et électrons. Comme le noyau le plus petit, le proton, est déjà 1 860 fois plus lourd qu'un électron, on suppose que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux. Ainsi, du point de vue d'un électron en mouvement, les noyaux sont essentiellement fixes. C'est l'approximation de Born-Oppenheimer : les noyaux n'ont pas eu le temps de bouger alors que déjà les électrons ont accompli de nombreuses trajectoires.

Il reste que, même réduite aux seuls électrons, l'équation de Schrödinger est impossible à résoudre analytiquement, sauf pour le cas simple d'un électron (atome hydrogène H ou ions hélium He^+ , lithium Li^{++} ...). Il faut donc trouver des méthodes approchées ; les deux méthodes utilisées communément correspondent chacune à un point de vue différent pour la molécule [40].

II.6. La Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT):

II.6.1. Aperçu historique :

La théorie de la fonctionnelle de la densité a pour objet de décrire un système en considérant la densité $\rho(r)$ comme variable de base. Ainsi le problème à n électrons est étudié dans l'espace de $\rho(r)$ qui est de dimension 3 au lieu de l'espace de dimension $3n$ de la fonction d'onde ψ .

Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent *L. H. Thomas* et

E. Fermi en 1927 [24]. Dans leur modèle, les interactions électroniques sont traitées classiquement et l'énergie cinétique est calculée en supposant la densité électronique homogène. Ce modèle a été amélioré par *P. A. Dirac* en 1930 [24] avec un terme d'échange.

Un peu plus tard, en 1951 *J. C. Slater* [24] proposa un modèle basé sur l'étude d'un gaz uniforme améliorée avec un potentiel local. Cette méthode, appelée *Hartree-Fock-Slater* ou $X\alpha$, fut essentiellement utilisée en physique du solide dans les années 70.

Mais la DFT a véritable [41] qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité.

Alors que le premier succès applications de DFT pour la recherche sur la structure électronique moléculaire a commencé à apparaître dans les années 90 avec le développement des fonctionnels d'échange et de corrélation [24, 28-29], les plus précises et les plus rapides pour le calcul des propriétés électroniques de grands systèmes moléculaires ou a été introduite dans le code Gaussienne. Enfin nous signalons par le prix Nobel qui a été attribué à *Kohn* et à *Pople* [42-43] en 1998 dans le cadre de développement de cette méthode.

II.6.2. Fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité :

II.6.2.1. Théorie de Hohenberg et Kohn :

En se basant sur la théorie de Thomas-Fermi, Hohenberg et Kohn ont montré que l'énergie fondamentale d'un système polyélectronique ainsi que toutes les autres propriétés sont complètement déterminées par la connaissance de la densité électronique en chaque point de l'espace.

Au point $\mathbf{r}_1$ de l'espace, par exemple, la densité électronique s'écrit :

$$\rho(\mathbf{r}_1) = n_e \int |\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n)|^2 d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}_3 \dots d\mathbf{r}_{n_e} \quad (12)$$

Au cours de leurs travaux pour le calcul de l'énergie totale d'un système, Hohenberg et Kohn ont introduit une nouvelle fonctionnelle, dite universelle du fait qu'elle ne dépend pas du système électronique, la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn $F[\rho(\mathbf{r})]$. Ils ont montré aussi que l'énergie du système atteint sa valeur minimale si et seulement si la densité électronique est celle de l'état fondamental. En d'autres termes, la fonctionnelle d'énergie $E[\rho(\mathbf{r})]$ satisfait le principe variationnel [44].

$$E[\rho(\mathbf{r})] = \int V_{ext}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\rho(\mathbf{r})] \quad (13)$$

Le terme $V_{ext}\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}$ détermine l'interaction attractive noyaux-électrons et $F[\rho(\mathbf{r})]$ représente une fonctionnelle universelle de la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$, qui contient les contributions cinétiques et coulombiennes à l'énergie.

$$F[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (14)$$

$T[\rho(\mathbf{r})]$ est l'énergie cinétique du système électronique et $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ est la fonctionnelle d'interaction répulsive électron-électron. Elle se décompose en deux fonctionnelles

$$V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] = J[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (15)$$

Où $J[\rho(\mathbf{r})]$ est la fonctionnelle coulombienne des interactions classiques électron-électron :

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \iint (\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_1) \frac{1}{r_{12}} \rho(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (16)$$

Et $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ est la fonctionnelle d'échange et de corrélation qui contient toutes les interactions électron-électron non classiques. Cette fonctionnelle s'écrit généralement comme la somme d'une fonctionnelle d'échange et une fonctionnelle de corrélation :

$$E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = E_x[\rho(\mathbf{r})] + E_c[\rho(\mathbf{r})] \quad (17)$$

II.6.2.2. Approche de Kohn et Sham :

À l'image de la méthode de Hartree-Fock, l'approche de Kohn-Sham, utilisant le théorème de Hohenberg et Kohn, se base sur une résolution de problèmes mono électroniques

afin de traiter les électrons d'un système non homogène. On considère un système fictif d'électrons indépendants sous un champ effectif moyen. Le potentiel V_{eff} est choisi pour que la densité électronique du système fictif soit identique à celle du système réel.

La résolution de l'équation de Schrödinger dans cette théorie, fait intervenir des fonctions d'espace mono électroniques orthonormales, appelées orbitales de Kohn-Sham. La densité du système fictif est alors construite à partir d'une somme de probabilités mono électroniques. Cette méthode permet une première évaluation de l'énergie cinétique électronique. La différence avec l'énergie cinétique électronique réelle est alors placée dans le terme qui reste inconnu, c'est à dire l'énergie d'échange et corrélation $E_{xc}[\rho(r)]$ qui se retrouve au niveau de l'expression de la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn.

$$V_{eff}[\rho(r)] = V_{ext}(r) + V_{xc}[\rho(r)] + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} d_{r'} \quad (18)$$

$[p(r)]$ est le potentiel d'échange-corrélation, dérivée fonctionnelle de $E[p(r)]$ par rapport à la Densité $p(r)$ et au potentiel électron-électron classique $\int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} d_{r'}$. La correction de l'énergie cinétique doit être intégrée au trou d'échange corrélation, en connectant le système d'électrons sans interactions avec le système réel ; ce qu'on appelle la connexion adiabatique [32]. Ce processus tient compte de la diminution de la densité électronique dans tout l'espace entraînée par la présence d'un électron en un point particulier. Ceci permet d'inclure avec précision les effets d'échange-corrélation dans l'énergie totale.

Ce potentiel effectif est utilisé dans les n_e équations de Schrödinger mono électroniques du système dont la résolution conduit à n_e fonctions d'ondes mono électroniques. Elles permettent d'accéder à la densité par sommation de leur carré.

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{eff}(r)\right)\phi_i(r) = \varepsilon_i\phi_i(r) \quad (19)$$

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^{n_e} |\phi_i(r)|^2 \quad (20)$$

La théorie de la fonctionnelle de la densité appliquée dans le cadre de l'approche orbitale de Kohn et Sham demeure exacte dans son formalisme. En effet, la partie inconnue.

Dans la fonctionnelle d'énergie $E[\rho(r)]$ a été réduite à une fonctionnelle universelle, puis à une énergie d'échange et de corrélation $E_{xc}[\rho(r)]$, dont l'expression doit être approchée de sorte qu'elle offre une description aussi précise que possible du système [44].

II.6.3. Approximations utilisées en DFT :

II.6.3.1. Fonctionnelles d'échange-corrélation :

II.6.3.1.1. Approximation de la densité locale LDA :

Les réussites de la théorie de la fonctionnelle de la densité reposent sur le fait que l'énergie d'échange-corrélation peut être corrigée en utilisant la fonctionnelle exacte pour un gaz homogène d'électrons ; la densité électronique et la fonction d'onde sont considérées localement comme constantes. La fonctionnelle d'échange-corrélation s'écrit :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (21)$$

Le terme $\epsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}))$ est l'énergie d'échange-corrélation par particule du gaz d'électron uniforme de la densité $\rho(\mathbf{r})$. De plus, $\epsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}))$ peut être considérée comme la somme d'une contribution d'échange et de corrélation :

$$\epsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r})) = \epsilon_x(\rho(\mathbf{r})) + \epsilon_c(\rho(\mathbf{r})) \quad (22)$$

L'énergie d'échange pour un gaz homogène d'électrons (terme d'échange de Dirac [45]) symbolisé par S car reprise par Slater est connue exactement :

$$\epsilon_x(\rho(\mathbf{r})) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3\rho(\mathbf{r})}{\pi} \right)^{1/3} \quad (23)$$

Pour l'énergie de corrélation $\epsilon_x \rho(\mathbf{r})$) aucune forme analytique exacte n'est connue. Plusieurs paramétrisations ont été proposées, les plus élaborées sont celles de Perdew et Zinger [46] et Perdew et Wang [47], mais la fonctionnelle approchée la plus utilisée est celle proposée par Vosko et collaborateurs [48]. Elle est basée sur une interpolation des résultats de calculs Monte-Carlo quantiques très précis sur un gaz uniforme d'électrons réalisés par Ceperley et Alder [49].

II.6.3.1.2. Introduction du terme de spin :

La LSDA (*Local Spin Density Approximation*) est l'introduction de la notion de spin dans l'approximation de la LDA. La densité électronique se divisant en deux populations $\rho(\uparrow)$ spin haut et $\rho(\downarrow)$ spin bas, l'énergie sera alors :

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho \downarrow, \rho \uparrow] = \int \epsilon_{xc}^{hom}(\rho_{\downarrow}(\mathbf{r}), \rho_{\downarrow}(\mathbf{r})) \rho(\mathbf{r}) d^3\mathbf{r} \quad (24)$$

L'avantage de cette approximation est qu'elle permet de décrire des systèmes placés dans un champ magnétique externe et d'accéder à la susceptibilité. La LSDA convient aussi bien aux systèmes dont la variation de la densité électronique est lente qu'aux systèmes dont la densité varie rapidement, ce qui la rend d'un usage plus fréquent que la LDA [50]. cependant, elle aussi surévalue les énergies de liaisons et donne des gaps trop faibles pour les semi-conducteurs et les composés isolants.

II.6.3.1.3. L'approximation du gradient généralisé :

Pour améliorer la précision des calculs DFT et remédier aux insuffisances des méthodes LDA et LSDA, des meilleures approximations pour la fonctionnelle d'échange-corrélation s'avèrent nécessaires. L'approximation du gradient généralisé GGA (*de l'anglais Generalised Gradient Approximation*) [51] tient compte de l'inhomogénéité de la densité électronique en considérant des fonctions d'échange-corrélation dépendant, non seulement de la densité en chaque point, mais aussi de son gradient. L'énergie E_{xc} prend une forme générale similaire à celle de la LDA :

$$E_{XC}^{GGA} = \int \varepsilon_{XC}^{GGA}(\rho(r), \nabla\rho(r)) dr \quad (25)$$

En pratique, les fonctionnelles de ce type traitent séparément la partie échange et la partie corrélation. On les appelle aussi les fonctionnels non locales NLD (*de l'anglais Non-Local Density*). Elles sont utilisées comme termes correctifs aux fonctionnelles locales et de ce fait, corrigent l'énergie Exc.

Parmi les plus connues et les plus utilisées, on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [53]52 et de Perdew et Wang (PW91) [53] ; et pour la corrélation les fonctionnelles de Perdew (P86) [54] et celle de Lee, Yang et Parr (LYP) [55]. Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration au niveau des énergies de liaisons et des géométries des systèmes étudiés par rapport à la LDA.

II.6.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps (noté TD-DFT par la suite) se base sur la stationnarisation de l'intégrale d'action quantique Runge et Grosse [56] ont montré en 1983 que, pour tout potentiel $V_{ext}(r, t)$ pouvant se développer en série Taylor par rapport au temps autour du temps initial t_0 et pour une condition initiale donnée, la fonction d'onde à N corps intervenant dans l'équation de Schrödinger peut s'écrire sous la forme d'une fonctionnelle unique de la densité. A la base de la TD-DFT se trouvent les équations de Kohn et Sham dépendantes du temps :

$$i\frac{\partial}{\partial t}\Phi_k(r, t) = H_{KS}(r, t)\Phi_k(r, t) \quad (26)$$

L'opérateur de Kohn et Sham étant défini par :

$$H_{KS}(r, t) = -\frac{\nabla^2}{2} + V_{KS}[\rho](r, t) \quad (27)$$

Par construction :

$$[\rho](r_1, t) = \sum_k^N |\Phi_k(r, t)|^2 \quad (28)$$

Et ;

$$V_{KS}[\rho](r, t) = V_{ext}(r, t) + J[\rho](r, t) + V_{xc}[\rho](r, t) \quad (29)$$

Une des principales applications de la TD-DFT et la spectroscopie électronique.

II.6.5. Succès et limites de la DFT :

La DFT permet souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision proche de celle obtenue avec des calculs post-Hartree-Fock. De plus, elle peut être utilisée pour étudier des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons, que les calculs post-Hartree-Fock ne peuvent pas traiter. Ceci explique que la DFT soit aujourd'hui très utilisée pour étudier les propriétés des systèmes moléculaires ou même biologiques [57].

Les nombreux travaux effectués ces dernières années montrent que les calculs DFT donnent de bons résultats sur des systèmes très divers (métalliques, ioniques, organométalliques, ...) pour de nombreuses propriétés (les structures moléculaires, les fréquences de vibration, les potentiels d'ionisation, ...) [28]. Toutefois, ces méthodes souffrent encore de plusieurs défauts. Et par ailleurs, on ne comprend pas toujours les bons ou les mauvais résultats de la DFT sur certains systèmes, et il n'existe aucun véritable critère pour choisir une fonctionnelle plutôt qu'une autre. Il est en outre difficile de trouver des critères permettant d'améliorer une fonctionnelle donnée, ce qui rend parfois l'utilisation de la DFT délicate. De plus, les états excités ne sont pas accessibles dans le formalisme développé. Cependant, des développements récents en utilisant un formalisme dépendant du temps pour une description des états excités ont été faits [58].

II.7. La Théorie Fonctionnelle de Densité Relativiste:

II.7.1. La DFT relativiste :

Le champ de la chimie quantique relativiste a connu un énorme développement pendant les deux dernières décennies, et plusieurs excellentes études synoptiques se concentrant sur les effets relativistes et leur rôle dans la description précise des systèmes

atomiques et moléculaires contenant les éléments lourds existent [59-60], car ces systèmes des atomes lourds ne sont pas correctement décrits dans un modèle mécanique quantique non relativiste.

II.7.2. Méthode relativiste scalaire DFT- ZORA :

L'approche quasi-relativiste (DFT-QR) a été retenue pour le programme ADF que nous avons utilisé par Snijders, Ziegler et al. [61]. Celle-ci est une description approximative des équations exactes à quatre composantes de Dirac-Kohn-Sham [62].

Dans le programme ADF le terme négligé de couplage spin-orbite peut être réintroduit seul dans un calcul 'single point'.

L'approximation SR-ZORA (Scalar Relativistic – Zeroth Order Regular Approximation) a été introduite dans le programme ADF par Baerends et Van Lenthe [63].

L'Hamiltonien effectif ZORA [61,63] ne prend en compte que les termes des effets relativistes scalaires, qui sont la variation de la masse avec la vitesse et le terme de Darwin :

$$H^{ZORA} = V + \frac{\vec{\sigma} \cdot \vec{p}}{2C^2 - V} \frac{c^2}{\sigma \cdot p} \vec{\sigma} \cdot \vec{p} = V + \frac{\vec{p}}{2C^2 - V} \frac{c^2}{p} + \frac{c^2}{2C^2 - V} \frac{\vec{\sigma}}{\sigma} \cdot \left(\frac{\vec{\sigma}}{\nabla} \cdot \frac{\vec{p}}{p} \right) \quad (30)$$

L'équation ZORA aux valeurs propres s'écrit alors :

$$H^{ZORA} \Phi^{ZORA} = \left(V + \frac{\vec{\sigma} \cdot \vec{p}}{2C^2 - V} \frac{c^2}{\sigma \cdot p} \right) \Phi^{ZORA} E^{ZORA} \Phi^{ZORA} \quad (31)$$

II.8. Les avantages de la DFT :

La DFT permet souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision proche de celle obtenue avec des calculs post Hartre-fock. De plus, elle peut être utilisée pour étudier des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons, que les calculs post-Hartre-fock ne peuvent pas traiter. Ceci explique que la DFT soit aujourd'hui très utilisée pour étudier les propriétés des systèmes moléculaires ou même biologiques.

Les nombreux travaux effectués ces dernières années montrent que les calculs DFT donnent de bons résultats sur des systèmes très divers (métalliques, ioniques, organométalliques.....)

Pour de nombreuses propriétés (les structures moléculaires, les fréquences de vibration, les potentiels d'ionisation,).

Toutefois, ces méthodes souffrent encore de plusieurs défauts. Et par ailleurs, on ne comprend pas toujours les bons ou les mauvais résultats de la DFT sur certains systèmes, et il n'existe aucuns véritables critères permettant d'améliorer une fonctionnelle donnée, ce qui rend parfois l'utilisation de la DFT délicate. De plus, les états excités ne sont pas accessibles dans le formalisme développé. Des développements récents en utilisant un formalisme dépendant du temps pour une description des états excités ont été faits [40].

II.9. présentation générale du programme ADF :

Le programme ADF (Amsterdam Density Functional) a été développé à partir des années 70 sous la direction du Professeur E.J.Baerends [64-65].

Ce programme est basé sur un processus de calcul itératif et s'appuie sur les équations de Kohn et Sham. Il dispose initialement d'une grande variété de fonctionnelles d'échange –corrélation mais par défaut, les fonctionnelles locales d'échange et de corrélation utilisées sont respectivement celle de Slater et celle de Vosko, Wilk et Nusair (VWN) [66]. Les corrections non locales de l'échange et de la corrélation sont apportées en utilisant généralement les fonctionnelles de Becke (B88) [67] et de Perdew (P86) [68], bien que l'on dispose d'autres fonctionnelles semi-locales GGA (PW86 [69], PW91 [70] et LYP [71]).

Certaines de ces fonctionnelles contiennent à la fois les parties d'échange et de corrélation dans leur implémentation, c'est notamment le cas de PW91 [70], ou BLYP [71]. Il est à noter que depuis 2006, il est possible d'utiliser les fonctionnelles hybrides de type B3LYP [72].

Le logiciel ADF permet également d'incorporer les effets relativistes dans les calculs par le biais d'une approche scalaire ou par inclusion des termes de couplage spin-orbite selon le formalisme ZORA (de l'anglais Zéro Order Regular Approximation) [73,74].

II.9.1. Caractéristiques disponibles dans le programme ADF :**II.9.1.1. Fonctionnalités :**

- calcul Single Point
- Géométrie Optimisations
- Les États transition
- Fréquences et propriétés thermodynamique
- Tracer un chemin de réaction
- Calcul d'une configuration électronique
- énergies d'excitation, les forces d'oscillateur, moments dipolaires de transition, (hyper) polarisabilités, Vander Waals coefficients de dispersion.
- RMN déplacements chimiques et les constantes de couplage spin-spin
- Diverses autres propriétés moléculaires

Traitement des grands systèmes et de l'environnement par le QM / MM (mécanique quantique /mécanique moléculaire) approche hybride [75].

II.9.1.2. Fonctionnelles d'échange-corrélation :

Les fonctionnelles d'échange-corrélation disponibles dans le programme ADF sont résumées dans le tableau 1 suivant : [76]

Approximations	Fonctionnelles
LDA	VWN.
GGA	BP, BLYP, PW91, mPW, PBE, RPBE, revPBE, mPBE, PBEsol, OLYP, OPBE.
GGA-D	BP86-D, BLYP-D, PBE-D, PBEsol-D.
Meta-GGA	M06L, TPSS.
Model	SAOP, LB94.

Hybride	B3LYP, B3LYP*, B1LYP, KMLYP, O3LYP, BHandH, BHandHLYP, B1PW91, MPW1PW, MPW1K, PBEO, OPBEO.
Meta-hybride	M06, M06-2X, M06-HF, TPSSH.

Tableau II.1 : Fonctionnelles d'échange-corrélation disponibles dans l'ADF.

II.9.1.3. Bases :

Le programme ADF utilise les orbitales de type Slater (STO) :

$$\chi^{STO}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\varepsilon r} \quad (32)$$

Les diverses bases d'orbitales atomiques disponibles sont :

SZ : simple zêta ou « single zêta ».

DZ : double zêta.

DZP : double zêta + une fonction de polarisation.

TZP : triple zêta + une fonction de polarisation.

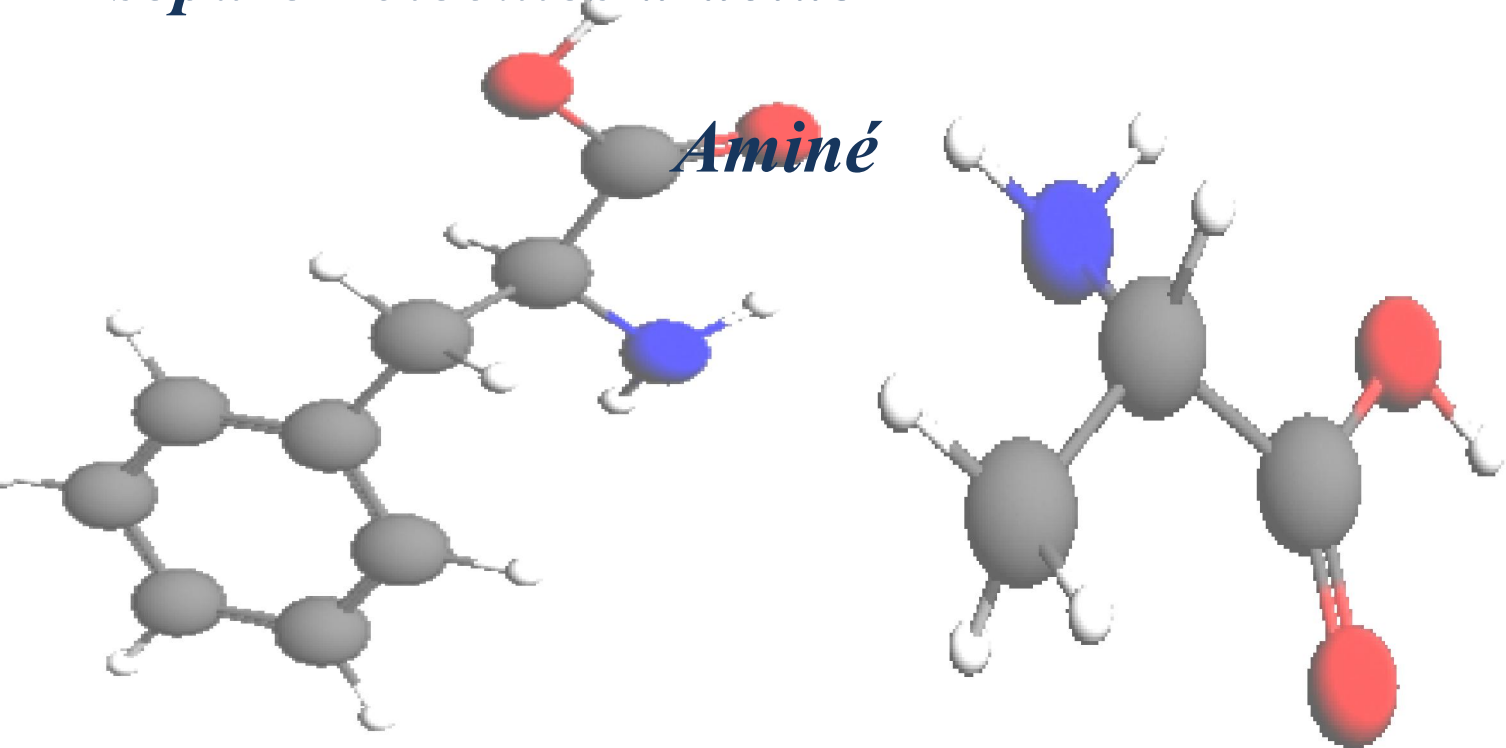
TZ2P : triple zêta + deux fonctions de polarisation.

QZ2P : quadruple zêta + deux fonctions de polarisation [76].

CHAPITRE III :

*Etude des quelques chapitre 01
sépare molécules d'acide*

Aminé



CHAPITRE III :

*Etude des quelques molécules d'acides
Aminés*

III.1. Introduction :

La recherche et la synthèse des nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire [77].

Nous nous sommes intéressés dans ce chapitre à une étude structurale d'acides aminés suivant : Alanine, phénylalanine, Thréonine et Tyrosine.

III.2. Méthode de calcul utilisée :

Les molécules ont été optimisées initialement par logiciel ADF .On a utilisé la méthode de calcul théorique suivant :

Mécanique quantique : DFT les structures obtenues ont été ré-optimisées en utilisant la L'approximation : LDA et les bases DZ, DZP, TZP.

Le but de notre étude et traiter les caractéristiques structurales et électroniques des quelques molécules biologique actives et leur stabilités géométriques, nous avons réalisé une étude théorique sur quelques molécules des acides aminé.

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

- Les longueurs des liaisons.
- Les angles de valence formée par trois atomes liés.
- Les angles dièdres formés par quatre atomes successifs.
- Les charges de Mulliken.
- les paramètres électroniques et énergétiques.

III.3. Calcul des géométries moléculaires :

III.3.1. Analyse structurale :

III.3.1.1. Cas d'un acide aminé : Alanine

Nous commençons cette série par l'étude de la molécule Alanine ; il est un des 20 acides aminés principalement retrouvés dans les chaînes peptidiques des protéines de formule générale $C_3H_7NO_2$ représenté sur la figure III.1. Les résultats du calcul d'optimisation de géométrie moléculaires selon l'approximation LDA et les bases (DZ, DZP, TZP) sont regroupés dans le Tableau III.1 et Tableau III.2.

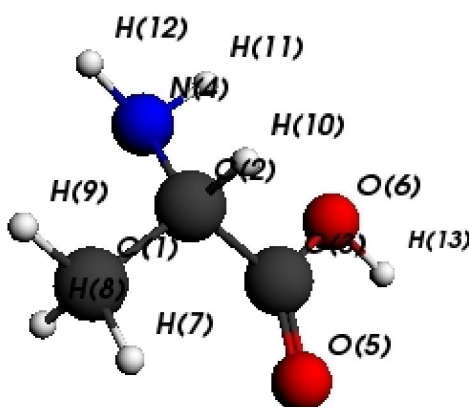


Figure III.1 : Géométries optimisées de l'Alanine.

Les paramètres structuraux calculés d'Alanine sont présentés dans le tableau III.1 :

	Paramètres	DFT/LDA/TZP	DFT/LDA/DZP	DFT/LDA/DZ
Longueur de liaison (Angstrom)	O6-C3	1.349	1.433	1.380
	O5-C3	1.208	1.206	1.232
	C3-C2	1.501	1.497	1.498
	C2-C1	1.503	1.500	1.517
	C2-N4	1.444	1.441	1.432
Angle de valence (degré)	N4-C2-C1	111.4	111.0	111.6
	N4-C2-C3	110.6	110.6	110.5

	O6-C3-O5	122.5	123.5	122.3
	O6-C3-C2	111.9	111.7	111.8
	O5-C3-C2	125.5	125.2	125.9
	C3-C2-C1	110.5	110.3	109.3
Angle de torsion (degré)	O6-C3-C2-N4	33.9	34.5	23.9
	O5-C3-C2-N4	210.9	211.7	201.3
	C1-C2-C3-O5	334.7	334.8	324.5
	C1-C2-C3-O6	157.7	157.7	147.1

Tableau III.1 : Les paramètres structuraux calculés de l'Alanine.

D'après les résultats obtenus pour la molécule Alanine, on peut noter que les paramètres structuraux sont voisins aux trois bases TZP / DZP / DZ. La distance de la liaison C2-N4 (1.432 Å) est plus longue que les longueurs des liaisons O6-C3 (1.380 Å) et O5-C3 (1.232 Å) ; associés au type de liaison et la nature des atomes liés (tableau III.1 ; LDA/DZ).

On note que les atomes O6 et O5 et N4 portent des charges négatives et le carbone C3 possède une charge positive qui confirme l'existence des liaisons ioniques entre (O6-C3), (O5-C3) (C2-N4) (tableau III-2).

Les autres liaisons interatomiques C-C sont des liaisons simples.

D'après les résultats de calcul on cite les charges de Mulliken de la molécule Phénylalanine (tableau III.2) :

Atomes	TZP	DZP	DZ
C1	0.294	0.144	0.792
C2	0.078	0.168	0.340
C3	0.802	1.031	0.665
N4	-0.213	-0.433	-0.538
O5	-0.566	-0.662	-0.527
O6	-0.543	-0.635	-0.675

Tableau III. 2: Résultats de calcul des charges de Mulliken de l'Alanine

La molécule Alanine présente une charge négative sur l'atome d'azote et les deux oxygène, on not que l'atome de (O5) est privilégié pour subir un attaque électrophile et le carbone (C3) présente une charge positive maximale cette atome est privilégié pour subir une attaque nucléophile (tableau III.4).
(tableau III.2).

III.3.1.2. Cas d'un acide aminé : Phénylalanine

La phénylalanine est un acide aminé aromatique non polaire dont sont issus, notamment, la tyrosine et l'aspartame. Son noyau benzénique lui confère un spectre d'absorption particulier dans l'U.V, autour de 260 nm de longueur d'onde. Elle se présente sous la forme de deux énantiomères du fait de la chiralité de l'atome de carbone portant les fonctions amine et acide. Chez l'homme, c'est un acide aminé essentiel, c'est-à-dire qu'elle doit être apportée par l'alimentation, car l'organisme est incapable de la synthétiser.

La phénylalanine est un acide aminé plus hydrophobe, il es généralement à l'intérieur des protéines soluble dans l'eau ou dans les hélices membranaires, en contact avec les lipides .

L'étude de la molécule Phénylalanine de formule générale $C_9H_{11}NO_2$ représenté sur la **figure III.2** .Les résultats du calcul d'optimisation de géométrie moléculaire selon l'approximation LDA et les bases (DZ, DZP, TZP) sont regroupés dans le **Tableau III.3** et **Tableau III.4**.

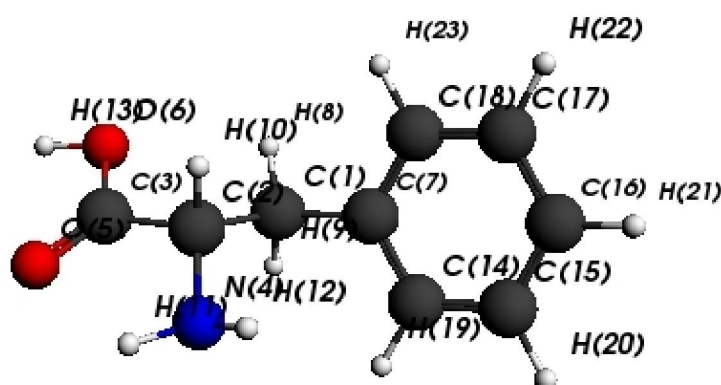


Figure III.2 : La géométrie optimisée de Phénylalanine.

Les paramètres structuraux calculés de Phénylalanine sont présentés dans le tableau III.3.

	Paramètres	DFT/LDA/TZP	DFT/LDA/DZP	DFT/LDA/DZ
Longueur de liaison (Angstrom)	O5-C3	1.211	1.209	1.233
	O6-C3	1.343	1.374	1.374
	N4-C2	1.435	1.431	1.425
	C3-C2	1.497	1.495	1.493
	C2-C1	1.524	1.525	1.545
	C1-C7	1.492	1.484	1.491
	C7-C14	1.392	1.388	1.396
	C14-C15	1.386	1.383	1.392
	C15-C16	1.387	1.383	1.392
	C16-C17	1.386	1.383	1.393
	C17-C18	1.386	1.383	1.391
	C18-C7	1.391	1.387	1.396
Angle de valence (degré)	O5-C3-C2	124.1	1.241	125.5
	O6-C3-C2	108.2	112.6	111.6
	N4-C2-C3	108.2	108.3	108.4
	N4-C2-C1	111.7	111.3	112.6
	C3-C2-C1	112.9	112.5	109.5
	C2-C1-C7	110.8	110.5	109.4
	C1-C7-C14	120.8	120.7	120.4
	C7-C18-C17	120.9	120.8	120.7
	C18-C17-C16	120.0	120.0	120.0
	C17-C16-C15	119.6	119.7	119.7
	C16-C15-C14	120.2	120.2	120.1
	C15-C14-C7	120.7	120.6	120.5
	C1-C7-C18	120.6	120.5	28.7
Angle de torsion (degré)	O6-C3-C2-N4	194.6	195.1	183.8
	O5-C3-C2-N4	16.8	16.9	3.4
	O6-C3-C2-C1	318.8	318.6	306.9
	O5-C3-C2-C1	140.9	140.4	126.5
	N4-C2-C1-C7	297.1	298.7	301.0

Tableau III.3 : Les paramètres structuraux calculés de Phénylalanine.

D'après les résultats obtenus pour la molécule Phénylalanine, on note que les paramètres structuraux sont très voisins d'après les trois bases de l'approximation LDA (DZ/DZP/TZP).

A partir de la base TZP la distance de la liaison C2-N4 (1.435 Å) est plus long que les longueurs des liaisons O6-C3 (1.343 Å) et O5-C3 (1.211 Å) à cause de l'effet d'Azote (tableau III.3).

On note que le type de liaison entre (C2-N4), (O6-C3), (O5-C3) sont des type ioniques car les atomes N4, O6, O5 porté des charges négatives et les deux carbones C2, C3 possède des charges positives (tableau III.4). Les longueurs des liaisons C3-C2 et C2-C1 sont des intermédiaires entre la longueur des liaisons simples et double, et les autres liaisons entre C-C sont des liaisons simples.

D'après les résultats de calcul on site les charges de Mulliken de la molécule Phénylalanine (tableau III.4) :

Atomes	DFT/LDA /TZP	DFT/LDA /DZP	DFT/LDA /DZ
C1	0.103	0.214	0.591
C2	0.116	0.113	0.302
C3	0.786	1,035	0.640
N4	-0.220	-0.443	-0.837
O5	-0.578	-0.671	-0.533
O6	-0.538	-0.636	-0.654
C7	0.103	0.082	0.057
C14	0.158	0.042	0.301
C15	0.134	0.046	0.304
C16	0.133	0.061	0.309
C17	0.129	0.044	0.302
C18	0.170	0.036	0.295

Tableau III.4 : Résultats de calcul des charges de Mulliken de Phénylalanine.

La molécule Phénylalanine présente une charge négative sur l'atome d'azote et les deux oxygène, on not que l'atome de (O5) est privilégié pour subir un attaque électrophile et le carbone (C3) présente une charge positive maximale cette atome est privilégié pour subir une attaque nucléophile (tableau III.4).

III.3.1.3. Cas d'un acide aminé : Thréonine

La Thréonine (Thr ou T) est un acide α -aminé, homologue hydroxylé de la valine. Acide aminé polaire. La thréonine possède, comme l'isoleucine, deux carbones asymétriques, mais un seul stéréoisomère est naturel. La chaîne latérale de la thréonine porte une fonction alcool, propriété partagée avec la sérine et la tyrosine. Ceci permet en particulier à la thréonine de pouvoir être la cible de modifications post-traductionnelles, comme des O-glycosylations ou des phosphorylations par des protéine kinases.

La Thréonine est considérée comme acide aminé essentiel dans l'alimentation chez l'homme.

L'étude de la molécule Thréonine de formule générale $C_4H_9NO_3$ représentée sur la **figure III.3**. Les résultats du calcul d'optimisation de géométrie moléculaire selon l'approximation LDA et les bases (DZ, DZP, TZP) sont regroupés dans le **Tableau III.5** et **Tableau III.6**.

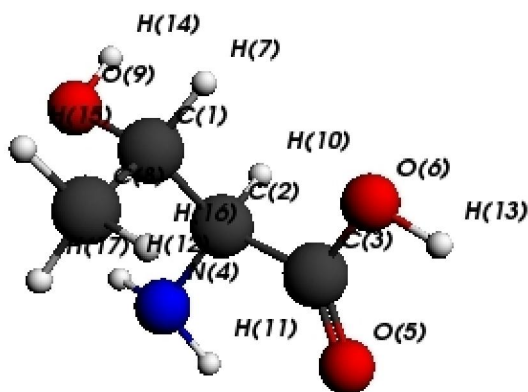


Figure III.3 : La géométrie optimisée de Thréonine.

Les paramètres structuraux calculés de Thréonine sont présentés dans le tableau III.5 :

	Paramètres	ADF/LDA/TZP	ADF/LDA/DZP	ADF/LDA/DZ
Longueur de liaison	O6-C3	1.345	1.340	1.377
	O5-C3	1.210	1.208	1.232
	C3-C2	1.496	1.492	1.488

(Angstrom)	C2-N4	1.427	1.424	1.416
	C1-C8	1.497	1.494	1.499
	C1-O9	1.420	1.416	1.463
	C2-C1	1.529	1.524	1.542
Angle de valence (degré)	O6-C3-O5	122.8	1.233	1.231
	O6-C3-C2	112.8	112.3	111.0
	O5-C3-C2	124.4	124.3	125.9
	C3-C2-N4	108.9	108.9	109.7
	N4-C2-C1	111.2	110.6	110.8
	C2-C1-C8	112.3	111.6	111.5
	C8-C1-O9	107.5	107.5	106.3
	C3-C2-C1	113.3	112.9	109.3
	C2-C1-O9	108.4	108.4	107.1
Angle de torsion (degré)	O5-C3-C2-N4	17.0	16.1	2.5
	O6-C3-C2-N4	194.6	194.5	183.1
	N4-C2-C1-C8	58.0	59.0	62.3
	N4-C2-C1-O9	299.3	300.8	306.4
	O6-C3-C2-C1	319.0	317.8	304.7
	O5-C3-C2-C1	141.3	139.4	124.2
	C3-C2-C1-O9	176.2	178.5	185.4
	C3-C2-C1-C8	294.9	296.7	301.3

Tableau III.5: Les paramètres structuraux calculés de Thréonine.

D'après les résultats obtenus pour la molécule Thréonine, on note que les paramètres structuraux sont voisins selon les trois bases de 'approximation LDA : TZP, DZP et DZ (tableau III.5). La distance de la liaison C2-N4 (1.427Å) est plus long que les longueurs des liaisons O6-C3 (1.345 Å) et O5-C3 (1.210Å) et O9-C1 (1.420Å) ; associés au type de liaison et la nature des atomes liée (tableau III.5 ; LDA/TZP).

On note que les liaisons(N4-C2) (O6-C3), (O5-C3), (O9-C1) sont des liaisons ioniques car ces atomes (O9, O6, O5) portent des charges négatives et les carbones C1,C2,C3 possède des charge positives (tableau III.6). Ainsi que les autres liaisons intermédiaires C-C sont des liaisons simples.

Les charges de Mulliken obtenus d'après l'optimisation géométrique présentée dans le tableau III.6.

Atomes	DFT/LDA/TZP	DFT/LDA/DZP	DFT/LDA/DZ
C1	0.417	0.197	0.163
C2	0.105	0.108	0.283
C3	0.789	1.020	0.615
N4	-0.192	-0.427	-0.839
O5	-0.574	-0.663	-0.522
O6	-0.535	-0.632	-0.652
C8	0.268	0.136	-0.784
O9	-0.569	-0.631	-0.665

Tableau III. 6: Résultats de calcul des charges de Mulliken de Thréonine.

Les résultats obtenus confirment la charge négative portée par les atomes d'Azote et Oxygène. On note que la Thréonine présente une charge négative sur l'Oxygène(O5), donc cet atome est privilégié pour subir une attaque électrophile et le carbone(C3) présente une charge positive cet atome est privilégié pour subir une attaque nucléophile (tableau III.6.).

III.3.1.4. Cas d'un acide aminé : Tyrosine

La tyrosine (en abrégé, Tyr ou Y) est l'un des 20 acides aminés participant à la synthèse des protéines. C'est un acide aminé aromatique, polaire du fait de la présence du groupement hydroxyle phénolique qui est faiblement acide. Il est un acide aminé ionisable à PH élevé.

L'étude de la molécule Tyrosine de formule générale : $C_9 H_{11} N O_3$ représentée sur la figure III.4. Les résultats du calcul d'optimisation de géométrie moléculaire selon l'approximation LDA et les bases (DZ, DZP, TZP) sont regroupés dans le Tableau III.7 et Tableau III.8.

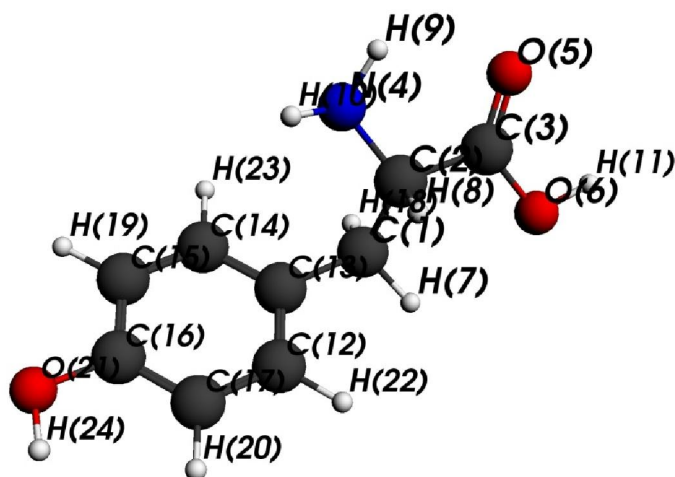


Figure III.4 : La géométrie optimisée de Tyrosine.

L'optimisation géométrique montre les paramètres structuraux de la Tyrosine (Tableau III.7) :

	Paramètres	DFT/LDA/TZP	DFT/LDA/DZP	DFT/LDA/DZ
Longueur de Liaison (Angstrom)	O6 – C3	1.344	1.338	1.374
	O5 – C3	1.210	1.209	1.234
	C3 – C2	1.497	1.494	1.493
	C2 – N4	1.434	1.433	1.425
	C2 – C1	1.524	1.520	1.544
	C1 – C13	1.492	1.484	1.490
	C13 – C14	1.393	1.389	1.399
	C14 – C15	1.383	1.379	1.387
	C15 – C16	1.388	1.385	1.389
	C16 – O21	1.358	1.352	1.389
	C16 – C17	1.389	1.354	1.389
	C17 – C12	1.385	1.382	1.392
	C12 – C13	1.390	1.386	1.395
Angle de valence (degré)	O5 – C3 – O6	122.6	123.3	122.8
	O5 – C3 – C2	124.2	124.1	125.5
	O6 – C3 – C2	113.2	112.6	111.6
	C3 – C2 – N4	108.3	108.4	108.4
	N4 – C2 – C1	111.6	111.2	112.5
	C2 – C1 – C13	111.2	110.6	109.4
	C1 – C13 – C14	121.1	120.9	120.6
	C13 – C14 – C15	121.4	121.3	121.6
	C14 – C15 – C16	119.7	121.3	119.6
	C15 – C16 – C17	119.8	119.8	120.5

	C16 – C17 – C12	119.8	119.7	119.4
	C17 – C12 – C13	121.2	119.9	121.1
	C12 – C13 – C1	120.8	121.2	120.9
	C12 – C13 – C14	118.0	118.1	118.4
	O21 – C16 – C15	117.9	117.7	116.2
	O21 – C16 – C17	122.3	122.7	123.3
Angle de torsion (degré)	O5 – C3 – C2 – N4	17.7	17.0	4.5
	O6 – C3 – C2 – N4	194.9	195.3	184.9
	O21 – C16 – C15 – C14	180.3	180.3	180.0
	O21 – C16 – C17 – C12	179.7	179.6	179.9
	C1 – C13 – C14 – C15	182.3	182.8	184.0
	C17 – C12 – C13 – C1	177.7	177.2	0.1
	C12 – C13 – C14 – C15	360.0	359.9	359.8
	C13 – C14 – C15 – C16	360.0	0	0.2
	C14 – C15 – C16 – C17	0.0	0.1	359.8
	C15 – C16 – C17 – C12	360.0	359.9	0.2
	C16 – C17 – C12 – C13	360.0	0.0	359.9

Tableau III.7: Les paramètres structuraux calculés de Tyrosine.

D'après les résultats obtenus pour la molécule Tyrosine, on peut noter que les paramètres sont voisins en trois bases (TZP, DZP et DZ). A partir de la base TZP la distance de la liaison C2-N4 (1.434 Å) est plus long que les longueurs des liaisons O6-C3 (1.344 Å) et O5-C3 (1.210 Å) et O21-C16 (1.358 Å) à cause de l'effet d'Azote (tableau III.7).

On remarque que le type de liaison entre (C2-N4), (O6-C3), (O5-C3), (O21-C16) sont des liaisons ionique portent des charges négatives et les carbones C16, C2, C3 possède des charges positives (tableau III.8). Ainsi que les autres liaisons intermédiaires C-C sont des liaisons simples.

Les charges de Mulliken de Tyrosine sont représentées dans le tableau III. 8 :

Atomes	DFT / LDA/TZP	DFT / LDA/DZP	DFT / LDA/DZ
C1	0.102	0.215	0.591
C2	0.117	0.113	0.301
C3	0.785	1.034	0.640
N4	-0.221	-0.443	-0.836
O5	-0.579	-0.672	-0.534
O6	-0.539	-0.630	-0.655

C12	0.165	0.026	0.291
C13	0.084	0.092	0.059
C14	0.152	0.040	0.306
C15	0.087	0.054	0.836
C16	0.411	0.388	0.182
C17	0.044	0.035	0.320
O21	-0.541	-0.619	-0.673

Tableau III. 8: Résultats de calcul des charges de Mulliken de Tyrosine.

Les résultats obtenus confirment la charge négative portée par les atomes d'Azote et Oxygène. On note que la Tyrosine présente une charge négative sur l'Oxygène(O5), donc cet atome est privilégié pour subir une attaque électrophile et le carbone(C3) présente une charge positive cet atome est privilégié pour subir une attaque nucléophile (tableau III.8).

III.3.2. Analyse des paramètres électroniques et énergétiques :

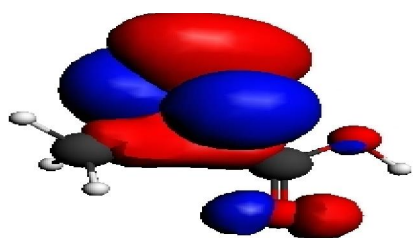
L'optimisation géométrique à l'aide de l'approximation LDA et les ces bases (TZP/DZP/DZ) présente les paramètres énergétiques des molécules tels que la HOMO (orbitale moléculaire plus haut occupée), LUMO (orbitale moléculaire plus bas vacante) et la différence ΔE (le gap énergétique) entre les énergies des orbitales HOMO et LUMO.

❖ La molécule d'Alanine donne les paramètres énergétiques montrés dans (Tableau III .9) :

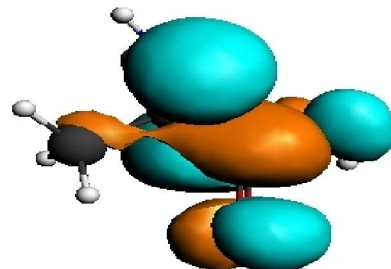
Les bases :	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	ΔE (a.u.)
DZ	-0.194	-0.777	0.583
DZP	-0.220	-0.571	0.351
TZP	-0.213	-0.534	0.321

Tableau III .9 : L'énergie des orbitales frontières de l'acide aminé Alanine.

D'après les valeurs énergétiques des orbitales frontière HOMO et LUMO et le gap entre eux, On remarque que la base DZ donne la plus grande valeur de gap qui égale à (0.583 a.u) par rapport à celle des bases DZP et TZP, que la base TZP donne le plus petit gap qui égale à (0.321 a.u) Tableau III.9.



HOMO



LUMO

Figure III.5: Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de l'Alanine (en 3D).

❖ La molécule Phénylalanine donne les paramètres énergétiques montrés dans (Tableau III .10) :

Les bases :	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	ΔE (a.u.)
DZ	-0.199	-0.875	0.676
DZP	-0.221	-0.697	0.476
TZP	-0.211	-0.599	0.388

Tableau III –10 : L'énergie des orbitales frontières de l'acide aminé Phénylalanine.

D'après les résultats obtenu on remarque que le gap énergétique entre la HOMO et la LUMO plus important dans le cas de la base DZ (0.676 a.u) que les bases DPZ et TZP respectivement (0.476 a.u) et (0.388 a.u) alors que la molécule plus stable.

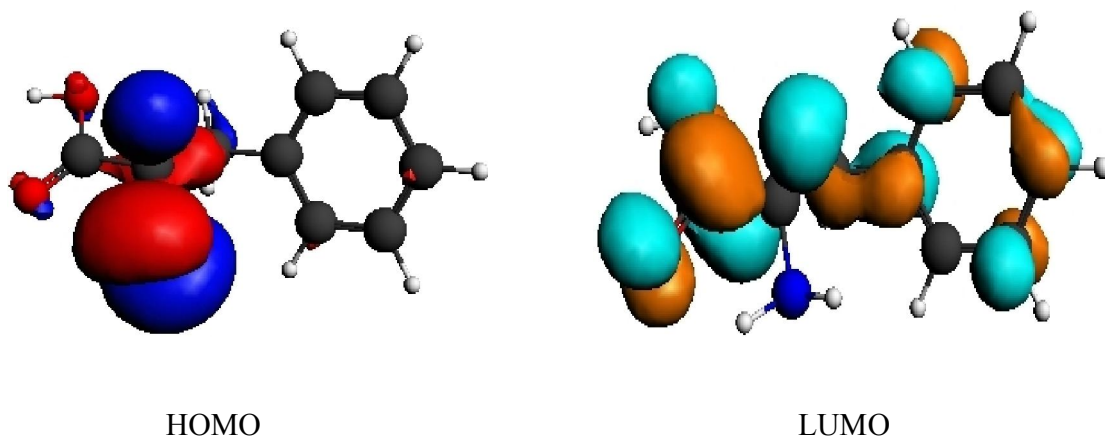


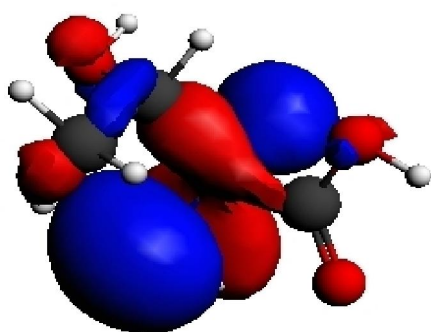
Figure III.6 : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de Phénylalanine (en 3D).

❖ La molécule Thréonine donne les paramètres énergétiques montrés dans (Tableau III .11) :

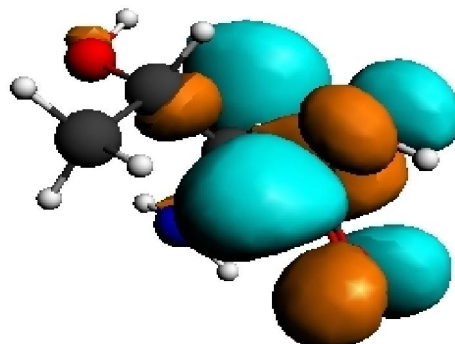
Les bases :	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	ΔE (a.u.)
DZ	-0.194	-0.829	0.635
DZP	-0.214	-0.614	0.400
TZP	-0.207	-0.586	0.379

Tableau III –11 : L'énergie des orbitales frontières de l'acide aminé Thréonine.

On remarque que la base DZ donne la plus grande valeur de gap énergétique entre la HOMO et LUMO qui égale à (0.635 a.u) par rapport à celle des bases DZP et TZP, qui donne un gap égale à (0.400 a.u) et (0.379 a.u) respectivement (Tableau III.11).



HOMO



LUMO

Figure III.7 : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de Thréonine (en 3D).

❖ La molécule Tyrosine donne les paramètres énergétiques montrés dans (Tableau III .7) :

Les bases :	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	ΔE (a.u.)
DZ	-0.199	-0.864	0.665
DZP	-0.217	-0.682	0.465
TZP	-0.204	-0.587	0.383

Figure III.7 : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de Tyrosine.

D'après les résultats obtenu , Les valeurs énergétique des orbitales frontière HOMO et LUMO obtenait par les bases DZP et TZP sont proche que la base DZ, portant on remarque que la base

DZ donne la plus grande valeur de gap énergétique entre la HOMO et LUMO qui égale à (0.665 a.u) par rapport à celle des bases DZP et TZP(0.465 a.u) et (0.383 a.u) (Tableau III.12).

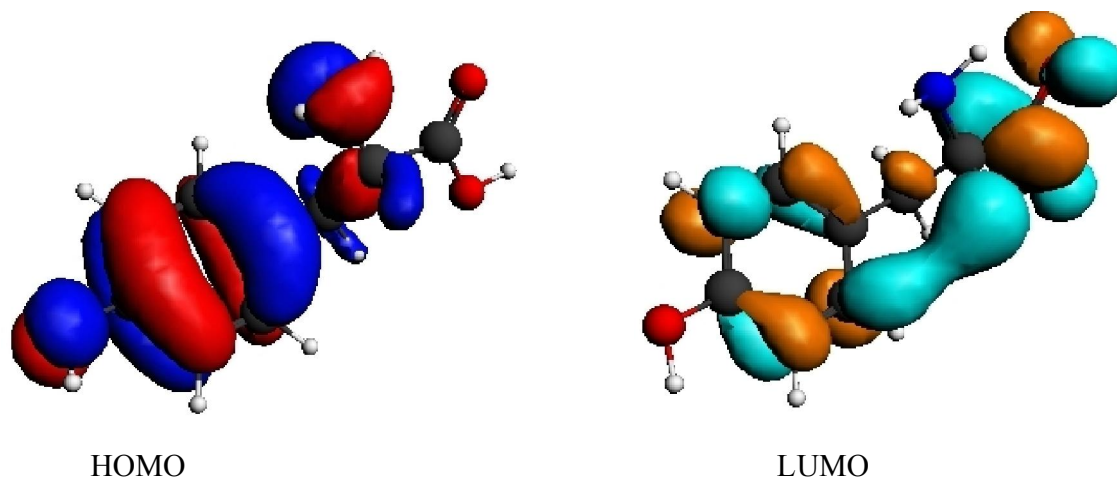


Figure III.8 : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de Tyrosine (en 3D).

- ❖ La comparaison énergétique HOMO-LUMO entre les acides aminés (Tyrosine, Phénylalanine, Thréonine, Tyrosine) représenté dans (Tableau III .13) suivant :

Composé	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	ΔE (a.u.)	E (e.V.)
Alanine	-0.194	-0.777	0.583	-75.63
Phénylalanine	-0.199	-0.875	0.676	-146.92
Thréonine	-0.193	-0.829	0.635	-177.90
Tyrosine	-0.199	-0.864	0.665	-153.22

Tableau III.13 : Résultats de calcul des paramètres énergétiques de selon (LDA/DZ).

ΔE : gap énergétique $E_{HOMO} - E_{LUMO}$.

HOMO : orbitale moléculaire plus haut occupé.

LUMO : orbitale moléculaire plus bas vacant.

E : L'énergie d'optimisation.

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons à l'état d'énergie plus élevée est difficile (stable), ce qui rend la molécule dure et moins réactif. D'autre part, le gap énergétique HOMO-LUMO plus faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci gouverné par le principe de HSAB (*Hard Soft Acide and Bas*) [78].

D'après les résultats obtenus on remarque que la molécule Phénylalanine présente le gap énergétique plus élevé entre l'HOMO-LUMO (0.676 a.u), donc il est le plus stable et le moins actif chimiquement (Tableau III.13). Les orbitales frontières HOMO et LUMO de la composé Phénylalanine son représenté dans la figure III.6.

Dans le cas du la composé Alanine présent le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO (0.583a.u), donc il est le moins stable et le plus actif chimiquement (Tableau III.13). Les orbitales frontières HOMO et LUMO de la composé Alanine son représenté dans la figure III.5.

On résulte que :

$$\Delta E_{\text{Phénylalanine}} > \Delta E_{\text{Tyrrosine}} > \Delta E_{\text{Thréonine}} > \Delta E_{\text{Alanine}}$$

Conclusion général

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de cette thèse a été de présenter une étude théorique et traiter les caractéristiques électroniques sur les molécules biologiques vivantes, notamment les acides aminés suivi par une étude structurale au sein de la DFT des quelques acides aminés : Alanine, Phénylalanine, Thréonine, Tyrosine.

Le premier chapitre est une mise au point bibliographique permettant de situer le thème de notre travail dans le cadre général de l'étude des molécules biologiques vivantes peut être classés en quatre grandes familles :

Les carbohydrates (les glucides), les lipides, les acides nucléiques et les protéines.

Les protéines sont de grosses molécules .Elle constitué d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques entre le group α – carboxylique et le groupe aminé.

L'Alanine et la Phénylalanine sont des acides aminés non polaires, Les chaines latérales de ces acides aminés sont hydrophobes et ne sont pas capables de formés des liaisons électrostatiques ni de réagir avec l'eau. Ces chaines latérales non polaires sont généralement dépourvues d'oxygène et d'azote, ces acides aminés différent surtout par leur taille et leur forme qui donnent a l'un ou l'autre la capacité de s'insérer avec précision dans un espace particulier au cœur d'une protéine, ou ils s'associent entre eux par des forces de Vander Waals et des interactions hydrophobes.

La Thréonine, et la Tyrosine sont des acides aminés Polaires non chargés. Celles-ci contiennent des groupements qui forment des liaisons hydrogène avec l'eau. Associe aux acides aminés chargés, elles sont souvent décrites comme hydrophiles (attirant l'eau), ces acides aminés sont souvent assez réactifs.

Le deuxième chapitre on a décrivons la description de la méthode de la méthodologie choisi : la modélisation moléculaire.

Le troisième chapitre nous avons étudié les propriétés géométriques et énergétiques des quelques acides aminés a l'aide de calcule quantique par l'utilisation de l'approximation LDA et les bases DZ ,DZP et TZP de logiciel ADF (Amestrdam Density Functionel).

Conclusion générale

Les résultats de calculs montrent que le composé Alanine est le plus actif chimiquement avec une valeur de gap (0.583a.u), et pour la molécule Phénylalanine est la plus stable sa valeur de gap est (0.676) d'après les résultats.

L'analyse des charges Mulliken montre que les atomes O, N, possèdent des charges négatives, on a l'atome O5 possède la charge négative donc elle est susceptible de recevoir des attaques électrophiles dans les quatre acides aminés : Alanine, Phénylalanine, Thréonine, Tyrosine, Cependant que l'atome de C3 est de charge positive qui le permet de recevoir des attaques nucléophiles.

Les analyses des longueurs des liaisons montrent que les acides aminés Alanine, Phénylalanine, Thréonine, Tyrosine possèdent le type de liaison ionique car les atomes l'azote (N), l'oxygène (O) portent des charges négatives et les carbones (C) possèdent des charges positives.

Références bibliographiques

- [1]- H. Ayachi, Thèse de Magistère de l'université Abou-Baker Belkaid -Tlemcen, **2011**.
- [2]-Marc Decaffmeyer, Thèse de Doctorat de l'université Wallonie-Europe, **2008**.
- [3]-E.Derety,J.Mol.Struct,(Theochem),**1999**,459,273.
- [4]-S.Belaidi,Thèse de Doctorat, Université de Batna,**2002**.
- [5]-J.Acar,La recherche,**1998**,314,50.
- [6]- Kessous.C, Biochimie Structurale,**2006**.
- [7]- G.Moroy,Thèse de Doctoratde l'université de Reims Champagne-Ardenne,**2005**.
- [8]- Pratt.Cornely, Biochimie, **2011**.
- [9]- NeilCampbell,Jane Reece,Biologie,7^{ème} édition ;(ed)perrson,Paris,**2007**.
- [10]- Adrien Melquionde,Thèse de Doctorat de l'université -Paris 7 - Denis Diderot,**2007**.
- [11]- Biochimie structurale 1, Chapitre 4, Biochimie des protéines 50-63.
- [12]- R. Srinivasan and G. Rose. A physical basis for protein secondary structure. PNAS, **1999**, 96, 14258-14263.
- [13]- P.C. Turner, A.G. McLennan, A.D. Bates &M.R.H. White, biologie Moléculaire. Chapitre B, 22-23.
- [14]- L. Stryer, "Biochemistry", 3 édition, chapitre 2, W. H Freeman and company, New York, **1988**.
- [15]- Bernad. Sablonnière,Biochimie et Biologie moléculaire,**2006**.
- [16]- Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3^{ème} édition, CNERNA-CNRS, **2001**.
- [17]- http://www.ajinomoto.co.jp/ajinomoto/A_Life/e_aminoscience/bc/index.html.
- [18]- Gerald Karp,Biologie Cellulaire et moléculaire concepts et expérience ;(ed) de Boek , Belgique, **1998**.
- [19]- P.C.turner, A.G. Mcleurrn et al,l'essentiele en biologie moléculaire,(ed),Berti,**2000**.
- [20]- Mokhtari.Roza, Thèse de Magistere de l'université de Mouloud Mammeri –Tizi-ouzou, **2012**.

- [21]- Michel Seve, Chapitre 2, les acides aminés : propriétés physico-chimiques, université Joseph Fourier de Grenoble, **2010/2011**.
- [22]- D. Liotta, Advances in Molecular Modeling, 1, Ed. JAI Press, **1988**.
- [23]- J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, **2004**, 37-41.
- [24]- C. Corminboeuf, F. Tran, J. Weber, Journal of Molecular Structure: Theochem. 762, **2006**.
- [25]- Chris-Kriton Skylaris, thèse de doctorat, The Computing Modelling of Heavy Atom Chemistry, université de Cambridge, (**1999**).
- [26]- The ABC of DFT, Kieron Burke and friends, **2003**.
- [27]- A. Nagy, Chemical Physics Letters. 411, **2005**, 492-495.
- [28]- H. Chermette, Coordination Chemistry Reviews 178-180, **1998**, 699.
- [29]- M. Roger, L. Belkhir, P. Thuéry, Thérèse Arliguie, M. Fourmigué, A. Boucekkine, M. Ephritikhine Organometallics. 24, **2005**, 4941.
- [30]- Schrödinger, E. Ann. Phys. 1926, 79, 361. (b) Schrödinger, E. Ann. Phys. **1926**, 79, 489.
- [31]- T. Epstein, The Variation Method in Quantum Chemistry, Academic Press: New-York, **1974**.
- [32]- a) D. R. Hartree, Proc. Cambridge Philos. Soc. **1928**, 24, 89.
b) D. R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc. **1928**, 24, 426.
- [33]- a) V. Z. Fock, Z. Phys. **1930**, 61, 126.
b) V. Fock, Z. Phys. **1930**, 62, 795.
c) J. C. Slater, Phys. Rev. **1930**, 48, 35.
d) J. C. Slater, Adv. Quantum Chem, **1972**, 6, 1.
- [34]- J. L. Rivail, Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, Inter-Editions/ Editions du CNRS: Paris, **1989**.
- [35]- W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev. **1965**, 140, 1133.
- [36]- Doucet, J.P. Weber, J. Computer-aided molecular design: Theory and applications, Academic Press, London, **1996**, 266
- [37]- Pour un dialogue confiant entre la chimie et la société. Bernard Bigot, Président de la Fondation de la Maison de la Chimie Discours du 16 juillet 2007 prononcé à la Maison de la Chimie, à l'occasion des journées SFC 07 : *Chimie du Futur, Futur de la Chimie*, **2007**.
- [38]- www.wikipedia.org.
- [39]- Nicolas Chéron, Rappels de chimie théorique. Ecole Normale Supérieure de Lyon 27 septembre, **2011**.

- [40]- Thèse de Licence en Chimie Pharmaceutique, Etude théorique des paramètres structuraux des substances antibactériennes(les sulfamides), université de Biskra ,**2013**.
- [41]- P. Hohenberg, W.Kohn, Phys, Rev, 136, **1964**.
- [42]-W. Kohn, Rev. Mod. Phys, 71, (**1999**), 1253.
- [43]- J.A. Pople, Rev. Mod. Phys. 71, (**1999**), 1267.
- [44]- N. Nebbach , Thèse de Doctorat,université de Biskra , **2013**.
- [45]- Dirac. P. A. M, Proc. Camb. Phil. Soc, 26, (**1930**), 376.
- [46]- J. P. Perdew, A. Zinger, Phys. Rev , B, **1981**, 23, 5048.
- [47]- J. P. Perdew, Y. Wang, Phys. Rev,B **1992**, 45, 13244.
- [48]- S. J. Vosko, L. Wilk, M. Nussair, Can. J. Phys,**1980**, 58, 1200.
- [49]- D. M. Ceperley, B. J. Alder, Phys. Rev. Lett, **1980**, 45, 566.
- [50]- Betranhandy, thèse de doctorat, université de Bordeaux 1, **2005**.
- [51]- J. P. Perdew, K. Burke, Y. Wang, Phys. Rev, B **1996**, 54, 16533.
- [52]- A. D. Becke, Phys. Rev,A **1988**, 38, 3098.
- [53]- J. P. Perdew, dans Electronic Structure of Solids, Eds. P. Ziesche, H. Eschring, Academic Verlag : Berlin, **1991**.
- [54]- J. P. Perdew, Phys. Rev, B **1986**, 33, 8822.
- [55]- C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev, B **1988**, 37, 785.
- [56]- E.Runge, E.K.U.Gross,Phys.Rev.Lett,**1984**,52 ,997.
- [57]- Franck Rabilloud, thèse de doctorat, Etude théorique et expérimentale des agrégats de bromure d'argent, université de Paul Sabatier Toulouse III, **2000**.
- [58]- M. van Faassen, K. Burke, Chemical Physics Letters 431, **2006**, 410.
- [59]- P. Pyykkö, Chem. Rev. 88, **1988**, 563.
- [60]- Engelbertus Maria Van Wezenbeek , thèse de doctorat, relativistic effects in atoms and uranuim compounds, université Vrije d'Amsterdam, pays bas, **1992**.
- [61]- E. Engel, R.M. Dreizler, Topics Current. Chem. 181, **1996**, 1.
- [62]- L.Belkhiri, thèse de doctorat, Etude en Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) relativiste de complexes organométalliques d'actinides. Modes de liaison métal-ligands,rôle des orbitales 5f et propriétés physico-chimiques ; université Mentouri de Constantine , **2005**.
- [63]- E. Van Lenthe, thèse de doctorat, the zora equation, université Vrije d'Amsterdam, Netherlands, **1996**.
- [64]- Te Velde. G, Bickelhaupt. F. M, Baerends. E. J, Guerra. C. F, Van Gisbergen. S. J. A,

- Snijders. J. G, Ziegler. T., J. Comput Chem.22, No, 9, **2001**, 931.
- [65]- ADF2006.01, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije university ,**2009**.
- [66]- S. J. Vosko, L. Wilk, M. Nussair, Can. J. Phys, **1980**, 58, 1200.
- [67]- A. D. Becke, Phys. Rev. A **1988**, 38, 3098.
- [68]- J. P. Perdew, Phys. Rev. B 1986, 33, 8822.
- [69]- J. P. Perdew et Y. Wang, Phys. Rev. B **1986**, 33, 8800.
- [70]- J. P. Perdew et Y. Wang, Phys. Rev. B **1992**, 45, 244.
- [71]- C. Lee, W. Yang, et R. G. Parr, Phys. Rev. B **1988**, 37, 785.
- [72]- A. D. Becke, J. Chem. Phys. **1993**, 98, 5648.
- [73]- G. te Velte, F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, C. Fonseca Guerra, S. J. A. Van Gisbergen, J. G. Snijders, T. Ziegler, J. Comp. Chem, **2001**, 22, 931.
- [74]- E. van Lenthe, A. E. Ehlers, E. J. Baerends, J. Chem. Phys, **1999**, 110, 8943.
- [75]- <http://www.scm.com/Doc/Doc2010/ADF/ADFUsersGuide/page 9.html>
- [76]- Kharouba Abdelmadjid, thèse de Magistère, université Mentouri de Constantine.
- [77]- P. Bultinck, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Dekker, Nwe Yourk, **2014**.
- [78]- G.L. Missler, D.A. Tar inorganic Chemistry, 2 nd edition ,Prentice –Hall upper Saddle River, NJ, USA, **1999**.

Résume :

Ce travail porte sur une étude théorique des quelques molécules biologique active , notamment les acides aminés , cette étude sur des molécules : Alanine, Phénylalanine, Thréonine et Tyrosine à l'aide du logiciel ADF par l'utilisation de l'approximation LDA est les bases DZ,DZP, TZP. qui nous permet de déterminer les propriétés structurales ,et énergétique des acides aminés.

L'Alanine et la Phénylalanine sont des acides aminés non polaires, Les chaines latérales de ces acides aminés sont hydrophobes et ne sont pas capables de formés des liaisons électrostatiques ni de réagir avec l'eau.

La Thréonine, et la Tyrosine sont des acides aminés Polaires non chargés. Celles-ci contiennent des groupements qui forment des liaisons hydrogène avec l'eau. Associe aux acides aminés chargés, elles sont souvent décrites comme hydrophiles (attirant l'eau). Les résultats d'étude montrent que l'acide aminé Alanine plus actif chimiquement, et l'acide aminé l'Phénylalanine est plus stable.

Mots clés : logiciel ADF, Acide aminé, Alanine, Phénylalanine, Thréonine, Tyrosine, hydrophile, hydrophobes.

Abstract:

This work deals with a theoretical study of biological active molecules, including amino acids. A structural study by DFT performed on molecules: Alanine, Phenylalanine, Threonine and Tyrosine with the ADF software. Witch allow us to determine the structural properties of amino acids and energy.

Alanine and Phenylalanine are non-polar amino acids; the side chains of these amino acids are hydrophobic and are not capable of forming electrostatic bonds by reacting with water.

Threonine, and Tyrosine are polar uncharged amino acids. These contain groups which form hydrogen bonds with water. Associates with charged amino acids, they are often described as hydrophilic (water-attracting). The results of this study show that the amino acid Alanine is more active, and that the amio acid Phenylalanine is less crowded.

Key words: Program ADF, amino acid, Alanine, Threonine, Phenylalanine, Tyrosine, hydrophilic, hydrophobic.

الملخص:

يهدف هذا العمل إلى إجراء دراسة نظرية لبعض الجزيئات البيولوجية النشيطة بالأخص الأحماض الامينية . هذه الدراسة حول الجزيئات التالية الانين , فينيل الانين؛ تريونين, تيروزين و التي تسمح لنا بتحديد الخصائص البنيوية والطاقوية للأحماض الامينية الانين و الفينيل الانين هي احماض امينية غير قطبية ولها خاصية انها كارهة للماء غير قادرة على تشكيل رابطة مع الماء. تريونين و تيروزين هي أحماض امينية قطبية غير مشحونة حيث تشكل رابطة هيدروجينية مع الماء ولها خاصية أنها محبة للماء. نتائج هذه الدراسة تبين أن الحمض الاميني الانين أكثر نشاطا كيميائيا وان الحمض الاميني فينيل الانين يكون اقل ازدحاماً.

الكلمات المفتاحية : برنامج, الأحماض الامينية, الانين, فينيل الانين , تريونين تيروزين ,كارهة للماء , محبة للماء .