

Cour 06 : Initiation à la modélisation

1. Introduction

L'initiation à la modélisation moléculaire implique l'utilisation d'outils et de techniques informatiques pour étudier et représenter la structure tridimensionnelle des molécules. Cette approche permet aux chercheurs et aux scientifiques de visualiser, analyser et prédire le comportement moléculaire, ce qui est essentiel dans des domaines tels que la chimie, la biochimie, la pharmacologie et la chimie pharmaceutique.

2. Objectif de la Modélisation Moléculaire :

La modélisation moléculaire vise à comprendre la structure et les propriétés des molécules à un niveau atomique. Cela peut inclure l'étude de la conformation moléculaire, des interactions intermoléculaires, de la réactivité chimique, etc.

- **Pour quoi la modélisation moléculaire ?**

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité". L'utilisation de l'informatique a permis de mettre au point un outil performant : la modélisation moléculaire.

Modélisation : Transformation d'un ensemble le plus grand possible d'observations expérimentales en un ensemble le plus petit possible de paramètres.

Modèle : Ensemble des paramètres et des fonctions mathématiques permettant une représentation simplifiée de la réalité. Le modèle (M) idéal serait : **Précis, Général et Réel.**

NB :« *Modélisation moléculaire : Elaboration et application d'un modèle mathématique qui permet de représenter les molécules à l'échelle microscopique* ».

3. Principe de la modélisation moléculaire :

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

- **Calculs**

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

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

4. Méthodes de calculs de modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories :

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

4.1. La Mécanique Moléculaire

Cette technique calcule l'énergie des atomes (et non plus des électrons) au moyen d'approximations classiques. Elle est basée sur des approximations classiques où les atomes sont traités comme des particules ponctuelles reliées par des ressorts. Les équations du mouvement classiques de Newton sont utilisées pour simuler le comportement des molécules.

- **Avantage :**

1. Molécules de grande taille (macromolécules, protéines, ...)
2. Calcul des modes de vibration

3. Propriétés thermodynamiques

4. Dynamique moléculaire, Docking

➤ Inconvénients :

1. Traitement des interactions non-covalentes : Les interactions non-covalentes, telles que les liaisons hydrogène, peuvent être difficiles à modéliser avec précision ; impossible de casser des liaisons donc pas de réactivité.

2. Dépendance aux conditions initiales : Les résultats des simulations peuvent dépendre des conditions initiales, ce qui peut rendre certaines prédictions moins fiables.

4.2. La dynamique moléculaire

Cette technique a pour but de calculer les mouvements des molécules au cours du temps, le plus souvent à partir des énergies de la mécanique moléculaire. Elle permet donc de calculer l'énergie cinétique en simulant le mouvement des atomes et des molécules au fil du temps en résolvant numériquement les équations du mouvement.

4.3. Les méthodes quantiques

Ces méthodes fournissent une description plus précise des propriétés électroniques des systèmes moléculaires par rapport aux méthodes classiques comme la mécanique moléculaire. Ces méthodes sont basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger et le calcul des orbitales moléculaires (OM). Leur complexité augmente rapidement avec le nombre d'électrons. Voici quelques-unes des principales méthodes quantiques utilisées en modélisation moléculaire :

1. **Calculs ab initio :** Ces calculs visent à résoudre les équations de Schrödinger sans faire d'approximations significatives. Ils fournissent une description quantique exacte des systèmes électroniques, mais ils sont généralement plus coûteux en termes de puissance de calcul. Des méthodes telles que la Hartree-Fock et la méthode de la fonction d'onde corrélée (correlation consistent methods) font partie des calculs ab initio.
2. **Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :** La DFT est une approche qui utilise la densité électronique plutôt que la fonction d'onde pour décrire l'état électronique d'un

système. Elle est moins coûteuse que les calculs ab initio et offre un bon compromis entre précision et efficacité.

3. **Méthodes semi-empiriques** : Ces méthodes combinent des éléments de calculs ab initio avec des paramètres ajustés empiriquement pour réduire les coûts de calcul. Des exemples incluent les méthodes MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap) et PM3 (Parametric Method 3).
4. **Calculs de la théorie des perturbations** : La théorie des perturbations quantiques est utilisée pour améliorer les résultats obtenus par des méthodes plus simples en introduisant des corrections systématiques.
5. **Calculs de configuration électronique complète (FCE)** : Ces méthodes considèrent toutes les configurations électroniques possibles et sont particulièrement importantes pour la description d'états excités ou de réactions chimiques.
6. **Calculs multiréférences** : Ces méthodes, telles que la théorie de la configuration complète à plusieurs références (MR-CI) et la méthode de la fonction d'onde corrélée complète à plusieurs références (MR-CC), permettent de prendre en compte de manière plus précise les corrélations électroniques.
7. **Calculs basés sur la théorie des groupes de renormalisation (RGF)** : Ces méthodes incluent la théorie des groupes de renormalisation (RGF) et permettent de traiter les interactions fortes dans les systèmes électroniques.
8. **Calculs de la chimie quantique relativiste** : Pour les systèmes où les effets relativistes sont importants, notamment les éléments lourds, des méthodes de chimie quantique relativiste sont utilisées, telles que la théorie de la relativité générale du champ auto-consistant (SAC-CI) et la théorie des composants génériques relativistes (GCR).

5. Les logiciels de Modélisation Moléculaire

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

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

Il existe de nombreux logiciels de modélisation moléculaire disponibles, chacun offrant des fonctionnalités spécifiques pour la simulation et l'analyse des systèmes moléculaires. Voici quelques-uns des logiciels de modélisation moléculaire populaires :

1. **Gaussian** : Gaussian est un logiciel largement utilisé pour les calculs ab initio et DFT. Il est principalement utilisé pour la prédiction de structures moléculaires, la simulation de spectres électroniques, et d'autres propriétés moléculaires.
2. **GAMESS (General Atomic and Molecular Electronic Structure System)** : GAMESS est une suite de programmes de chimie quantique qui propose différentes méthodes de calcul électronique, notamment des calculs ab initio, DFT, et des calculs de perturbation.
3. **NWChem** : NWChem est un package de chimie quantique open-source qui offre une variété de méthodes de calcul, y compris des calculs ab initio, DFT, et des simulations de dynamique moléculaire.
4. **AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement)** : AMBER est un ensemble de programmes pour la simulation de dynamique moléculaire, la modélisation de champs de force, et l'analyse des structures moléculaires. Il est largement utilisé dans la simulation de biomolécules.
5. **CHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics)** : CHARMM est un logiciel de modélisation moléculaire utilisé pour la simulation de dynamique moléculaire, la modélisation de champs de force, et l'étude des structures de biomolécules.
6. **Schrodinger Suite** : La suite Schrodinger propose une gamme de logiciels pour la modélisation moléculaire, y compris des outils pour le docking moléculaire, la conception de médicaments, et la simulation de dynamique moléculaire.
7. **AutoDock** : AutoDock est un logiciel de docking moléculaire largement utilisé pour la prédiction des structures de complexes moléculaires.
8. **VMD (Visual Molecular Dynamics)** : VMD est un logiciel de visualisation moléculaire qui est souvent utilisé en conjonction avec des programmes de simulation de dynamique moléculaire pour analyser et visualiser les résultats.
9. **Open Babel** : Open Babel est une bibliothèque chimique open-source qui offre des outils pour convertir entre différents formats de fichiers de structures moléculaires.

10. **Avogadro** : Avogadro est un logiciel open-source de modélisation moléculaire qui permet la visualisation 3D, l'édition de structures moléculaires, et la création de calculs de chimie quantique.

Ces logiciels servent à différentes fins en fonction des besoins spécifiques de la recherche ou des applications. Certains sont plus adaptés pour des calculs ab initio, d'autres pour la simulation de dynamique moléculaire, le docking moléculaire, ou la visualisation moléculaire. Le choix du logiciel dépend souvent de la nature de la recherche et des préférences de l'utilisateur.

6. Applications de la Modélisation Moléculaire :

- **Conception de Médicaments** : Prédire l'interaction médicament-cible et optimiser la structure des médicaments.
- **Biologie Structurale** : Étude de la structure tridimensionnelle des macromolécules biologiques.
- **Chimie Organique** : Prédiction des réactions chimiques et étude des mécanismes réactionnels.

7. Limites de la Modélisation Moléculaire :

- a. Les modèles sont des approximations basées sur des simplifications.
- b. La précision dépend des méthodes utilisées et des paramètres de force choisis.
- c. La modélisation ne peut pas remplacer entièrement les expériences réelles.

La modélisation moléculaire est une technique puissante et complémentaire aux expériences de laboratoire, offrant des perspectives uniques pour comprendre et prédire le comportement des molécules dans divers contextes scientifiques.