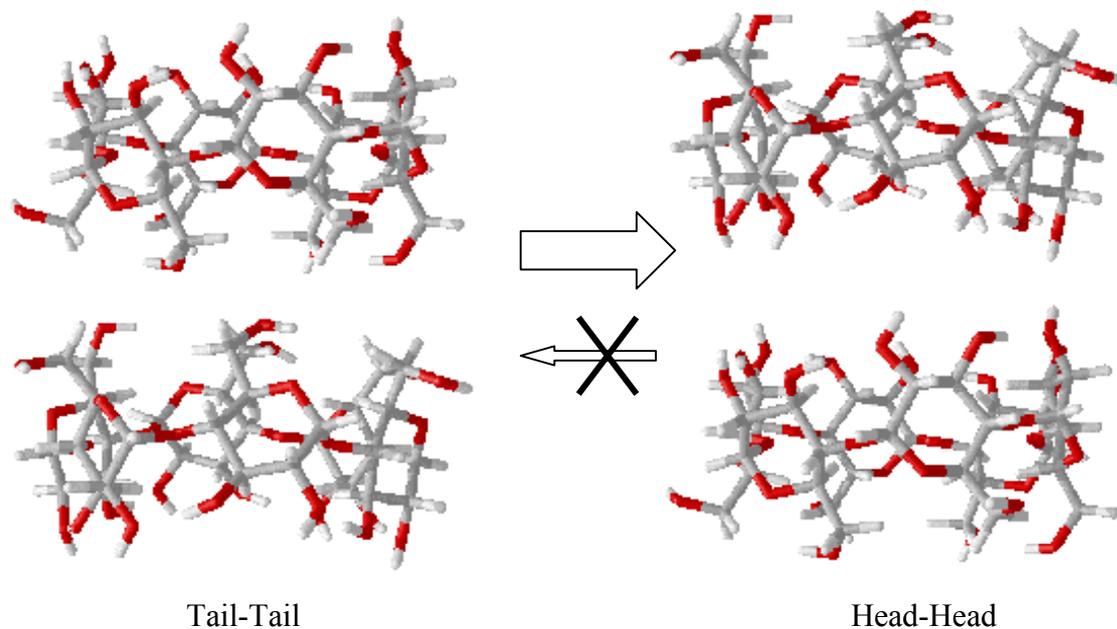


4 ETUDE PAR MECANIQUE ET DYNAMIQUE MOLECULAIRE DES DIMERES D' α -, DE β - et DE γ -CYCLODEXTRINES EN MILIEU NON SOLVATE.



4.1 Objectifs.

Souvent, les complexes de cyclodextrines possèdent une stœchiométrie *host:guest* 1:1. Cependant suivant la taille du *guest*, il existe des complexes de stœchiométrie *host:guest* 2:1 (cf. Introduction). Dans la littérature, on ne rencontre aucune étude sur le comportement des dimères de cyclodextrines. Dans le but d'étudier des complexes d'inclusion de cyclodextrines de stœchiométrie *host:guest* 2:1 il nous faut dans un premier temps analyser la stabilité des conformations des dimères de cyclodextrines (Figure 12). Nous connaissons ainsi les interactions responsables de la stabilité des orientations *Head-Head* (notée HH), *Head-Tail* (notée HT) et *Tail-Tail* (notée TT) des dimères d' α -, de β - et de γ -cyclodextrines en milieu non-solvaté et en milieu solvaté. L'étude des dimères de cyclodextrines en milieu solvaté sera développée dans le chapitre suivant car le programme et la méthodologie utilisés sont différents.

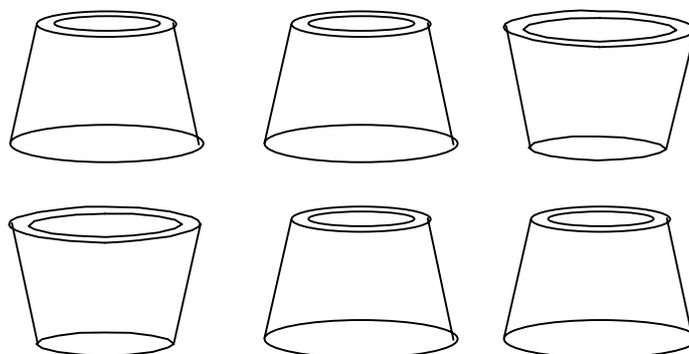


Figure 12 : Représentation des trois orientations étudiées : HH, HT et TT.

4.2 Méthodologie utilisée.

Avant d'effectuer une simulation par dynamique moléculaire de chaque orientation des dimères de cyclodextrines, nous avons voulu étudier préalablement la position de chaque

cyclodextrine par rapport à l'autre. C'est à dire, que dans un premier temps nous rapprocherons, suivant un pas d'approche faible, les deux cyclodextrines l'une de l'autre et ensuite nous calculerons par mécanique moléculaire l'énergie stérique de chaque nouvelle position grâce au programme MM3 d'Allinger⁸⁵ (version 92⁸⁶). Cependant la position angulaire relative de chaque cyclodextrine ne sera pas prise en compte. Pour remédier à ce problème, nous ferons tourner ou pivoter une seule cyclodextrine suivant un pas de rotation faible. Nous couvrirons ainsi tout l'espace conformationnel possible entre les 2 cyclodextrines. Cette étude sera appliquée à chaque orientation (HH, HT et TT). Dans la réalité les atomes, soumis à une agitation thermique constante, sont toujours en mouvement. Pour reproduire ce phénomène une fois les énergies stériques obtenues par MM pour toutes les distances et pour toutes les rotations possibles entre les 2 CD, les positions correspondant aux minima énergétiques seront étudiées par dynamique moléculaire avec le champ de force AMBER* du programme MacroModel v5⁸⁴.

4.2.1 Mise en place des fichiers d'entrée pour la MM.

Pour notre étude, nous avons utilisé les coordonnées cartésiennes des trois cyclodextrines extraites d'une thèse de notre laboratoire⁸⁷. Pour résumer, les fichiers d'entrée des coordonnées des trois cyclodextrines (α-, β- et γ-) sont obtenus à partir de résultats de diffraction des rayons X⁸⁸. Une fois les coordonnées converties en coordonnées cartésiennes, une première optimisation est effectuée grâce au programme MM3. Les géométries obtenues

85 - Allinger, N. L. ; Yuh, Y. H. ; Lii, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551, 8566 et 8576.

86 - Version 92 disponible à Technical Utilization Corporation, 235, Glen Village Court, Powell, Ohio 43065.

87 - Sánchez Ruiz, X. Thèse, Departament de Química, U.A.B., **1998**.

88 - α-CD : Manor, P. C. ; Saenger, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3630 ; β-CD : Betzel, C. ; Saenger, W. ; Hingerty, B. E. ; Brown, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7545 ; γ-CD : Harata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2763.

montrent une bonne concordance avec les géométries expérimentales⁸⁹. Dans un deuxième temps, chaque orientation des dimères de cyclodextrines est construit, grâce à l'interface graphique du programme MacroModel, avec une distance de séparation de 18 Å (Figure 13). Le plan de référence pris pour chaque cyclodextrine correspond au plan moyen formé par les oxygènes interglucosidiques (Figure 4).

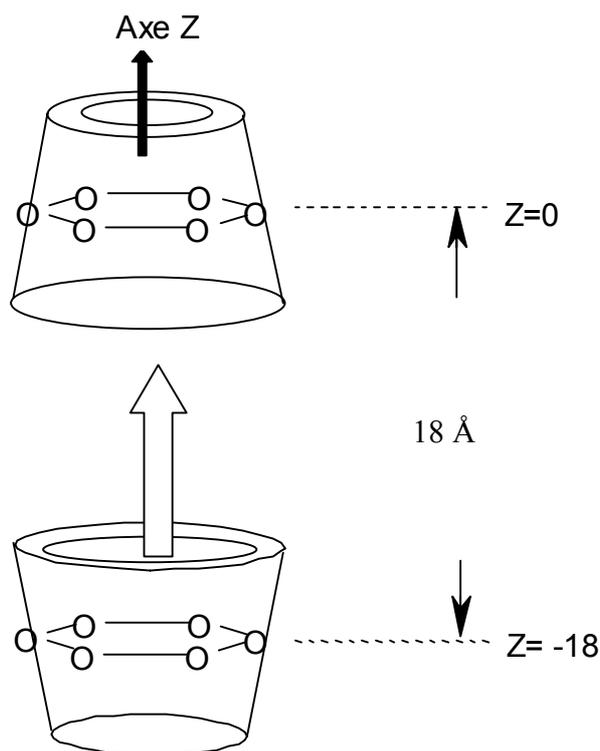


Figure 13 : Orientation initiale HH du dimère d' α -cyclodextrines.

A une distance de 18 Å, nous considérons qu'il n'existe plus d'interaction entre les 2 cyclodextrines, mis à part l'effet des interactions à grande distance de van der Waals.

Afin de réaliser la procédure de rapprochement des deux cyclodextrines, nous avons décidé de fixer 3 oxygènes glucosidiques (le premier atome en xyz, le deuxième en yz et le

89 - α -CD : Sánchez-Ruiz, X. ; Ramos, M. ; Jaime, C. *J. Mol. Struct.* **1998**, 442, 93 ; β -CD : Jaime, C. ; Redondo, J. ; Sánchez-Ferrando, F. ; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4772 ; γ -CD : Fathallah, M. ; Fotiadu, F. ; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1288.

troisième en z) d'une cyclodextrine (celle située à $z=0$), et de fixer uniquement un oxygène en z de la deuxième cyclodextrine. De cette manière, l'orientation d'une cyclodextrine est complètement fixée, et la deuxième peut se mouvoir librement en x et y mais restera toujours fixée à la distance z lors du rapprochement (Figure 14).

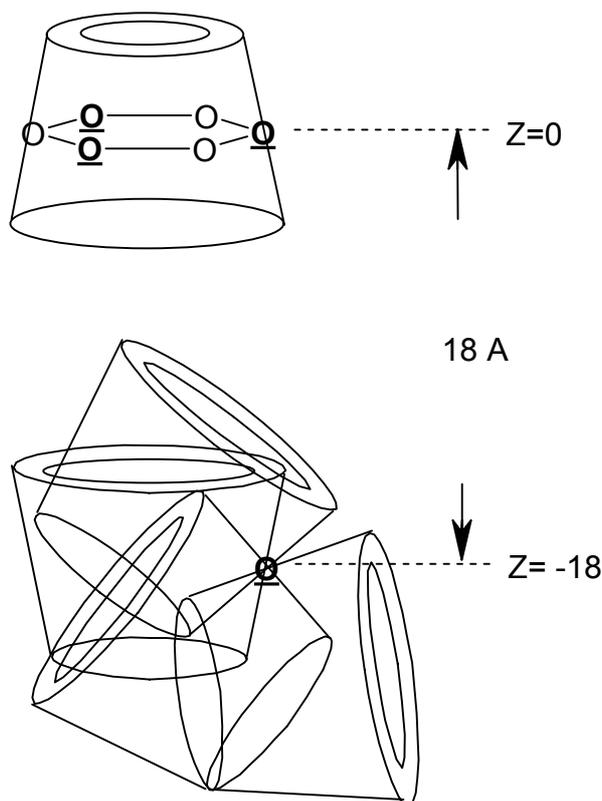


Figure 14 : Représentation du mouvement possible d'une cyclodextrine séparée de 18 Å de l'autre cyclodextrine fixe (les oxygènes fixés sont soulignés en gras).

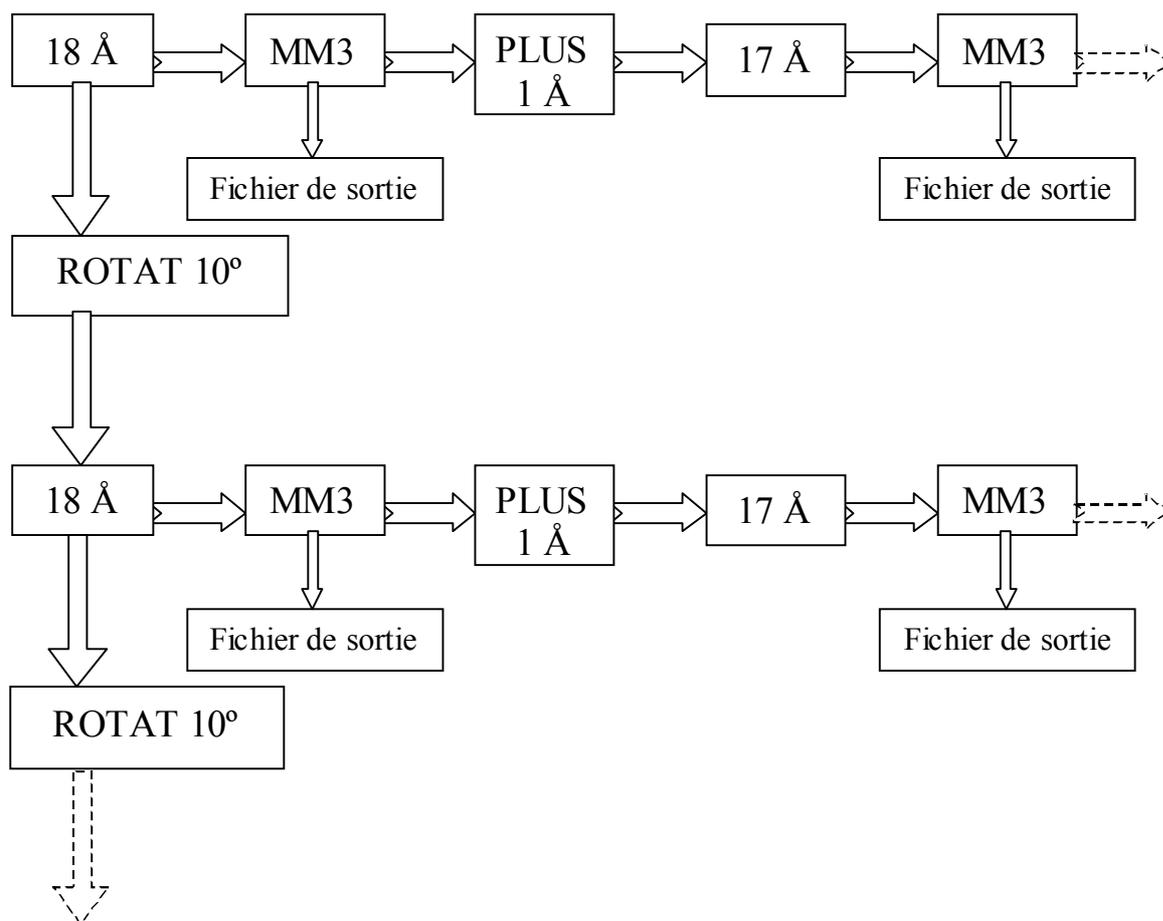
Le but recherché dans cette restriction atomique, est de pouvoir obtenir un minimum énergétique pour chaque orientation sans que les cyclodextrines ne s'éloignent. Evidemment, la restriction des atomes peut altérer les résultats, donc chaque minimum obtenu sera ensuite simulé sans restriction en utilisant la dynamique moléculaire du programme MacroModel. Les fichiers de départ des trois orientations (HH, HT et TT) sont donc établis pour les dimères d'α-, de β- et de γ-cyclodextrines. Nous avons donc initialement 9 fichiers d'entrées (3 orientations différentes du dimère * 3 cyclodextrines différentes).

4.2.2 Simulation du rapprochement des deux cyclodextrines.

L'orientation initiale est optimisée avec le programme MM3. Ensuite, grâce à un programme (PLUS1) développé en langage fortran dans notre laboratoire, les deux cyclodextrines sont rapprochées d'un pas de 1 Å. A cette nouvelle distance, l'énergie stérique du système est optimisée. Les deux cyclodextrines seront rapprochées jusqu'à une distance minimum de 1 Å avec toujours une incrémentation de 1 Å.

L'optimisation de la géométrie se fait dans un premier temps avec la méthode de *Block Diagonal Newton-Raphson*, jusqu'à une convergence du moment moyen de 0.00008. La méthode de *Full Matrix Newton-Raphson* plus précise et plus gourmande en temps de CPU, n'est pas utilisée car il n'est pas nécessaire d'avoir une énergie extrêmement précise puisque le but est d'obtenir des minima pour les utiliser ensuite en DM. Une fois tous les rapprochements effectués et minimisés avec le programme MM3, une cyclodextrine est pivotée sur elle-même de 10°, puis les étapes précédentes (les rapprochements) sont une nouvelle fois appliquées. Pour effectuer ce travail, nous avons développé un autre programme (ROTAT)⁹⁰ en langage fortran. La rotation se fait d'un pas de 10° jusqu'à un tour complet (36 opérations). Dans le schéma suivant, nous avons résumé les étapes de l'algorithme :

90 - Ce programme a été développé avec l'aide de Gaël Guilianini du CRMC2-CNRS, de l'Université de Luminy, Marseille, France.



Un autre programme (RESTAB92) est exécuté en fin de procédure ; il permet de récupérer tous les fichiers de sortie et de les regrouper en un seul, sous forme de tableau où apparaissent les énergies internes en fonction de la distance séparant les 2 cyclodextrines.

Comme ce travail a été effectué pour les trois orientations et pour les trois cyclodextrines, cela représente : $3 \times 3 \times 17 \times 36 = 5508$ calculs de mécanique moléculaire. Les étapes de rapprochement et de rotation sont programmées en script de *Shell*, de façon à obtenir 9 fichiers d'entrées.

4.2.3 Mise en place des fichiers d'entrée pour la DM.

La modélisation moléculaire est effectuée avec le programme MacroModel v5.0. Comme le groupe du Pr. Carlos Jaime, avait déjà réalisé plusieurs études^{91,92,93,94,95} de complexes d'inclusion avec des cyclodextrines en utilisant les champs de force de MacroModel, nous avons réutilisé un même champ de force, c'est à dire AMBER*. Le champ de force AMBER est adapté aux protéines, aux acides nucléiques et aux nucléosides, c'est pourquoi nous l'avons appliqué aux cyclodextrines composées uniquement de sucres.

Le processus de simulation d'une dynamique moléculaire est divisé en plusieurs étapes. Les étapes utilisées dans cette étude sont décrites ci-après. La première étape consiste à minimiser le système suivant la méthode du PRCG de MacroModel (Polar-Ribiere Conjugate Gradient⁹⁶) jusqu'à un critère de convergence de 0.05 kJ/mol.Å (~0.01 kcal/mol.Å). Les valeurs des *cutoffs* (distance limite où les interactions sont prises en compte pendant la simulation) sont de 15 Å pour les interactions électrostatiques, 15 Å pour les interactions de van der Waals et 4 Å pour les liaisons hydrogènes. Les valeurs par défaut conseillées dans la documentation de MacroModel, sont de 12 et 8 Å pour respectivement les interactions électrostatiques et pour les interactions de van der Waals. Comme celles-ci sont trop faibles pour notre modèle (dû à la taille des cyclodextrines), les valeurs utilisées sont plus importantes, ce qui provoque une augmentation des temps de calculs parallèlement à une amélioration de la qualité des résultats.

La deuxième étape consiste à chauffer le système faiblement et par petits paliers successifs permettant des sauts d'énergie de faible amplitude. La température initiale est de 5 K, et les vitesses sont obtenues aléatoirement à partir de l'énergie cinétique. Le système est chauffé de 5 à 50 K pendant 10 ps avec un pas de temps (*time step*) de 1 fs. Ensuite le système est chauffé de 50 à 150 K, puis de 150 à 298 K avec les paramètres précédents.

91 - Thèse de Xavi Sánchez Ruiz, Université Autonome de Barcelone, mars 1998.

92 - Thèse de Dolors Salvatierra Robert, Université Autonome de Barcelone, février 1996.

93 - Thèse de Mariluz Zubiaur Martinez, Université Autonome de Barcelone, octobre 2000.

94 - Thèse de Xavier Grabuleda i Salart, Université Autonome de Barcelone, mars 2000.

95 - Thèse de Enric Cervelló i Merigó, Université Autonome de Barcelone, mars 1999.

96 - Polak, E. ; Ribiere, G. *Revue Française Inf. Rech. Oper.* **1969**, 16-R1, 35.

La troisième étape consiste à une phase d'équilibration du système à 298 K pendant 100 ps., avec un *time-step* de 1 fs. L'énergie du système doit être stable (faibles variations au court du temps), avant de poursuivre l'étape suivante. Le temps de l'équilibration (exprimé en ps) est en générale de 0.2 à 0.5 fois le nombre d'atomes du système.

La dernière étape, appelée production, est l'étape où le système est maintenu par un bain de température constant⁹⁷ à 298 K pendant 5000 ps. (5 ns.) avec un *time-step* de 1 fs. Les données sont enregistrées toutes les picosecondes, soit au total 5000 structures. La constante de couplage de bain thermique est de 0.2 ps. Le temps de simulation (5 ns.) est très long de façon à mettre en évidence les changements d'orientation du dimère de cyclodextrines.

Aucun solvant et aucune contrainte n'ont été introduits pendant les simulations utilisant le champ de force AMBER*. La méthodologie SHAKE^{67,68} a été appliquée afin de diminuer les temps de calculs. Celle-ci consiste à maintenir fixe, les longueurs des liaisons C-H pendant toutes les simulations. Pour tenir en compte toutes les interactions entre les atomes, l'incrément de temps appliqué δt doit être 10 à 20 fois inférieur à la période de la vibration la plus élevée (environ 3000 cm⁻¹ pour la vibration Csp³-H).

4.3 Résultats de la mécanique moléculaire.

Comme il est expliqué dans le chapitre concernant la méthodologie (page 54), après chaque rapprochement puis chaque rotation, toutes les valeurs des différentes énergies sont regroupées dans un tableau. Dans ce chapitre nous allons uniquement détailler les résultats obtenus avec l'α-cyclodextrine et nous résumerons ceux de la β et γ-cyclodextrine pour lesquelles nous avons eu des résultats similaires.

Le Tableau 2 suivant représente les énergies internes obtenues pour le dimère d'α-cyclodextrines en orientation Tail-Tail, avec une rotation de 0 et 60 degrés et un rapprochement de 18 à 2 Å (première colonne). La distance de 1 Å, séparant les deux

97 - Berendsen, H.J.C. ; Potsma, J.P.M. ; van Gunsteren, W.F. ; DiNola, A.D. ; Haak, J.R. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3684.

cyclodextrines provoque des artefacts de l'énergie totale se traduisant par des sauts ou des baisses brutales de celle-ci.

Tableau 2 : Représentation des énergies internes (kcal/mol) du dimère d' α -cyclodextrines en orientation Tail-Tail, avec une rotation de 0 et 60°.

TITLE,	TOTAL,	COMPR,	BEND,	BNDBND,	STRBND,	VDW,	E 14,	OTHER,	TORS,	TORSTR,	DIPOL
0degre											
-18	115.7	9.9	46.9	-0.5	3.4	109.2	158.7	-49.5	13.9	-1.5	-65.6
-17	115.5	9.9	46.7	-0.5	3.4	109.2	158.7	-49.6	13.9	-1.5	-65.6
-16	115.2	9.9	46.6	-0.5	3.3	109.1	158.7	-49.6	13.8	-1.5	-65.6
-15	115.0	9.8	46.5	-0.5	3.3	109.1	158.8	-49.7	13.8	-1.5	-65.6
-14	114.7	9.8	46.4	-0.5	3.3	109.0	158.8	-49.8	13.8	-1.5	-65.6
-13	114.4	9.8	46.3	-0.5	3.3	108.8	158.8	-50.0	13.8	-1.5	-65.6
-12	113.8	9.8	46.2	-0.5	3.3	108.4	158.8	-50.4	13.7	-1.5	-65.7
-11	112.9	9.7	46.2	-0.5	3.3	107.5	158.8	-51.3	13.8	-1.5	-65.7
-10	111.1	9.8	46.2	-0.5	3.3	105.6	158.8	-53.2	13.9	-1.5	-65.6
-9	100.0	9.4	44.5	-0.5	3.2	99.7	159.7	-60.0	14.6	-1.4	-69.5
-8	92.7	9.2	44.2	-0.5	3.1	96.3	161.4	-65.1	15.8	-1.4	-73.9
-7	96.9	8.5	44.9	-0.5	2.9	101.1	163.2	-62.1	18.1	-1.4	-76.6
-6	109.2	8.9	54.5	-0.3	3.1	101.7	163.7	-62.0	21.6	-1.7	-78.6
-5	130.7	10.4	68.5	0.2	3.7	106.7	162.4	-55.7	21.7	-2.0	-78.4
-4	173.5	12.6	87.5	1.0	4.5	127.3	163.0	-35.7	22.5	-2.5	-79.4
-3	232.5	16.1	113.1	1.9	5.9	149.1	162.4	-13.3	26.8	-3.0	-77.4
-2	310.8	21.5	142.6	3.3	7.6	180.4	164.0	16.5	32.0	-3.5	-73.2
60degre											
-18	115.8	9.9	46.9	-0.5	3.4	109.2	158.7	-49.5	13.9	-1.5	-65.5
-17	115.6	9.9	46.7	-0.5	3.4	109.2	158.7	-49.6	13.9	-1.5	-65.4
-16	115.4	9.9	46.6	-0.5	3.3	109.1	158.8	-49.6	13.9	-1.5	-65.4
-15	115.2	9.8	46.5	-0.5	3.3	109.1	158.8	-49.7	13.8	-1.5	-65.4
-14	115.0	9.8	46.4	-0.5	3.3	109.0	158.8	-49.8	13.8	-1.5	-65.3
-13	114.8	9.8	46.3	-0.5	3.3	108.8	158.8	-50.1	13.8	-1.5	-65.2
-12	114.4	9.7	46.2	-0.5	3.3	108.4	158.9	-50.5	13.8	-1.5	-65.1
-11	113.6	9.7	46.1	-0.5	3.3	107.6	158.9	-51.4	13.8	-1.5	-64.9
-10	111.5	9.6	45.5	-0.5	3.3	105.8	159.3	-53.4	13.9	-1.5	-64.5
-9	103.4	9.5	45.0	-0.5	3.2	103.7	159.6	-56.0	13.4	-1.4	-69.4
-8	102.8	9.0	45.3	-0.5	3.1	102.0	161.0	-59.0	14.5	-1.5	-69.1
-7	120.0	8.2	49.6	-0.2	2.9	115.5	164.7	-49.3	15.1	-1.4	-69.6
-6	132.6	9.1	60.4	0.0	3.3	114.0	163.3	-49.3	17.9	-1.7	-70.3
-5	109.8	10.7	59.9	0.0	3.6	101.4	157.8	-56.4	5.7	-1.6	-69.9
-4	142.0	10.6	70.6	0.5	3.7	120.9	160.1	-39.2	5.5	-1.7	-68.0
-3	185.1	14.5	90.0	1.2	4.8	135.1	160.2	-25.2	9.2	-2.2	-67.6
-2	239.8	20.6	114.6	2.4	6.5	154.3	160.7	-6.5	13.9	-2.7	-69.7

où TOTAL correspond à l'énergie totale, COMPR à l'énergie de compression, BEND à l'énergie angulaire, TORS à l'énergie de torsion, VDW (somme de E 14 et OTHER) à l'énergie de van der Waals, DIPOL à l'énergie électrostatique, E 14 à l'énergie de van der Waals des atomes non liés séparés par 2 atomes, BNDBND, STRBND, TORSTR, correspondent aux termes croisés.

Nous remarquons que le minimum obtenu lors du rapprochement se situe, pour la position angulaire relative de 0° à 8Å ; pour la position de 60° deux minima à 5 et 8Å sont obtenus. Lorsque les deux cyclodextrines sont très éloignées, il n'existe pas d'interaction intermoléculaire, et donc les énergies totales doivent être identiques quelle que soit l'orientation initiale. D'après le Tableau 2, nous remarquons que la distance limite de 18Å, est un choix correct pour représenter une absence d'interaction intermoléculaire.

D'après les résultats, l'énergie totale est dépendante de toutes les énergies internes, plus particulièrement des énergies de van der Waals et électrostatiques lors du processus de rapprochement. La représentation des dimères (Figure 15, Figure 16) nous apporte une information sur leurs géométries et leurs conformations. Nous remarquons que les plans moyens des deux cyclodextrines restent parallèles.

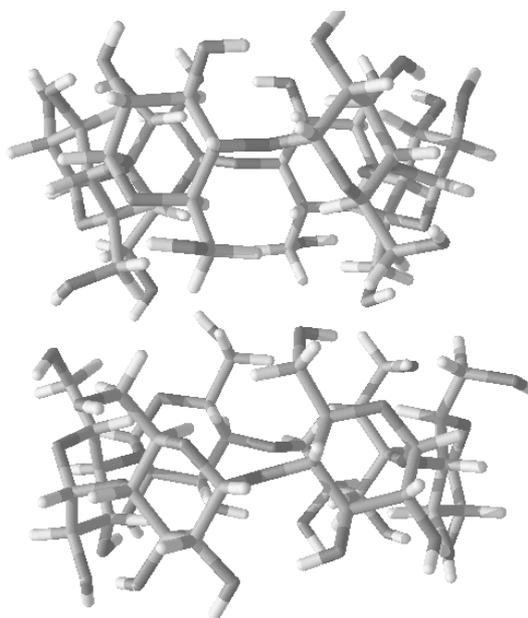


Figure 15 : Représentation du dimère d'α-CD en orientation Tail-Tail à une distance de 8 Å et une rotation de 0 degré (la CD fixée se trouve au-dessus).

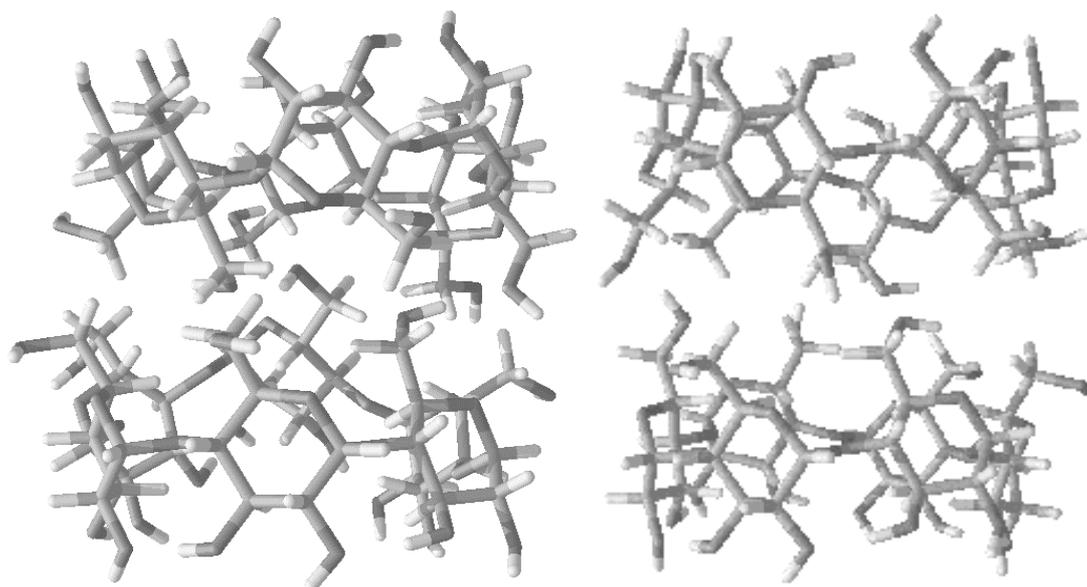
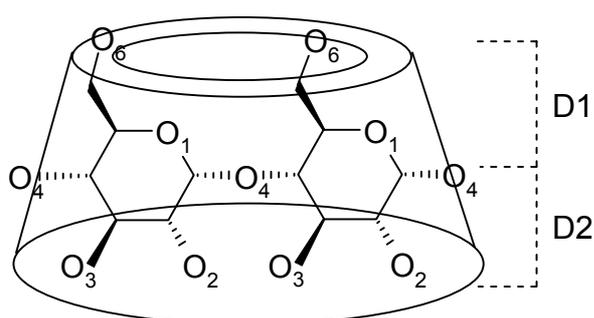


Figure 16 : Représentation des dimères d' α -CD pour une orientation Tail-Tail, une rotation de 60 degrés et une distance de 5 (à gauche) et 8 Å (à droite).

Pour comprendre la faible distance entre les deux cyclodextrines il est nécessaire de représenter les distances entre les oxygènes interglucosidiques et les hydroxyles primaires et secondaires (Figure 17) à partir d'une géométrie de symétrie C_n (cf. Introduction).



	α -CD	β -CD	γ -CD
D1	2.760	2.955	3.098
D2	2.325	2.200	2.153

Figure 17 : Distance (en Å) entre les oxygènes interglucosidiques et les hydroxyles primaires et secondaires.

La distance de 5 Å obtenue entre les deux cyclodextrines en orientation Tail-Tail (référence prise à partir du plan formé par les hydrogènes interglucosidiques) donnerait donc une distance intermoléculaire de $5 - (2.760) * 2 = -0.52$ Å (sans tenir compte des distances H6-O6). Ce résultat implique que les glucoses s'inclinent, et qu'il existe un réel changement de conformation des cyclodextrines. Aussi, la distance obtenue de 8 Å, donnerait une distance intermoléculaire de $8 - (2.760) * 2 = 2.48$ Å. Ici la déformation des cyclodextrines s'en trouvera moins accentuée.

Une fois obtenue toutes les énergies internes de chaque rotation, nous représentons sur un graphique les énergies totales en fonction de l'angle de la rotation (Figure 18), c'est à dire la surface de potentiel. Ce graphique est établi par le programme SURFER⁹⁸.

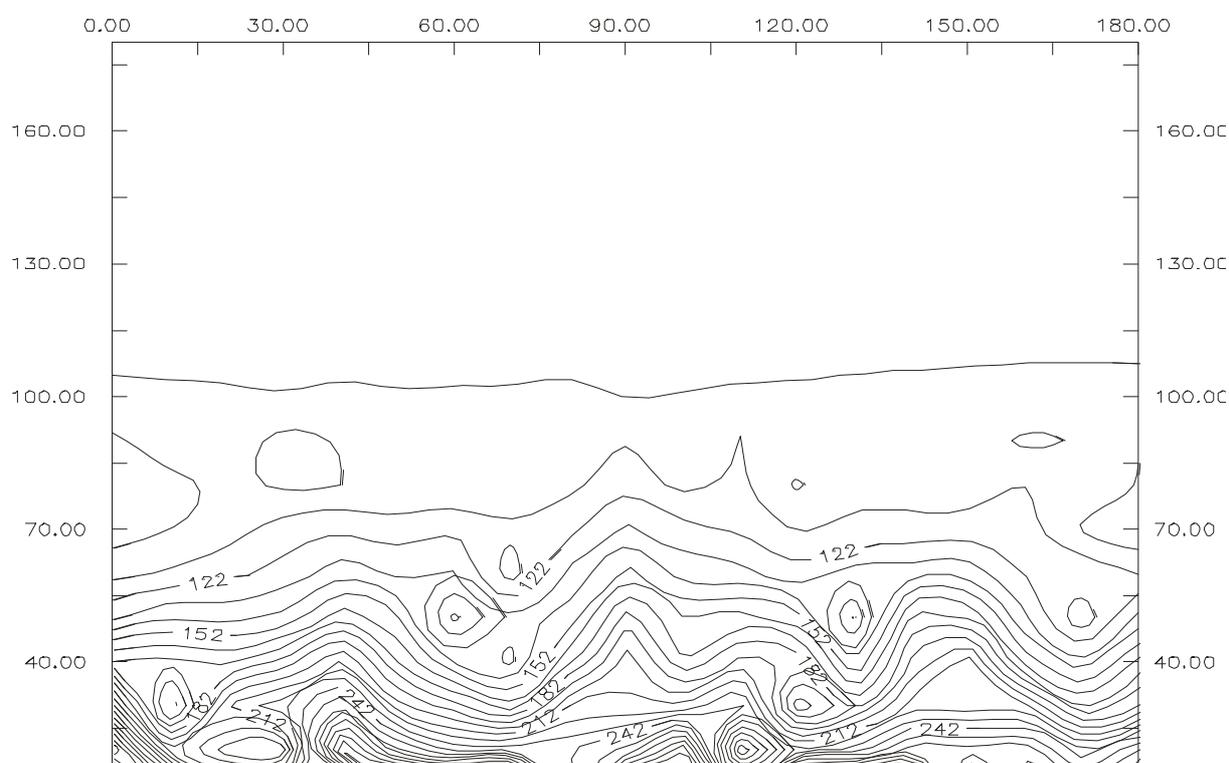


Figure 18 : Surface de potentiel du dimère d'α-cyclodextrines en orientation Tail-Tail (pour faciliter la lecture, seules les rotations de 0 à 180 degré ont été représentées), (en ordonnée: distance*10 en Å, en abscisse: angle de rotation en degré).

98 - SURFER, ACCESS System, version 3.00, copyright Golden Software Inc. 1987.

Nous obtenons, d'après ce graphique, plusieurs minima locaux dont des minima obtenus par exemple à 8 Å à 0 degré et 5 Å à 60 degrés.

Pour les dimères d'α-, de β- et de γ-cyclodextrines, les minima obtenus se trouvent souvent à une distance de 8 Å. D'après le graphique représentant la surface de potentiel, il existe environ 10 minima pour chaque orientation des dimères et pour chaque cyclodextrine.

A partir des minimum d'une orientation donnée, nous pouvons calculer l'énergie moyenne de chaque dimère, selon une distribution de Boltzmann (Tableau 3):

$$E = \frac{\sum_{i=1}^N E_i \exp(-E_i / k_B T)}{\sum_{i=1}^N \exp(-E_i / k_B T)} \quad \text{où } E_i \text{ représente l'énergie de la conformation } i, N \text{ le}$$

nombre de conformation, k_B représente la constante de Boltzmann ($1.38066 \cdot 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$) et T la température (ici égale à 298 K).

Tableau 3 : Moyenne des minima énergétiques obtenus par calcul de la distribution de Boltzmann (kJ/mol) (1 kcal = 4.1840 kJ).

	Tail-Tail	Head-Tail	Head-Head
Dimère d'α-CD	388.5	401.4	355.3
Dimère de β-CD	440.2	432.1	330.7
Dimère de γ-CD	450.3	543.4	516.6

D'après les énergies moyennes calculées, l'orientation Head-Head est plus stable que les orientations Tail-Tail et Head-Tail pour l'α-cyclodextrine et la β-cyclodextrine. Par contre, l'orientation Tail-Tail de la γ-cyclodextrine se trouve être plus stable. Cependant, il faut souligner que pour le calcul des dimères de cyclodextrines calculés par mécanique moléculaire, 4 atomes (3 à une CD et 1 à l'autre CD) étaient fixés, empêchant ainsi le mouvement et la déformation de la conformation d'une cyclodextrine. Il est donc possible que des liaisons hydrogènes intermoléculaires soient favorisées pour l'orientation Tail-Tail du dimère de γ-CD. De plus en mécanique moléculaire, les atomes ne possèdent pas d'énergie

cinétique, donc tous les minima conformationnels obtenus seront utilisés en dynamique moléculaire afin de vérifier s'il existe une relation entre la position relative angulaire, la distance initiale séparant les deux cyclodextrines et l'énergie totale.

4.4 Résultats de la dynamique moléculaire.

4.4.1 Le dimère d'α-cyclodextrines.

Les simulations de dynamique moléculaire sont réalisées dans le vide, sans contraintes et donc sans fixer d'atomes. Pour chaque simulation nous avons étudié la variation de l'énergie totale et de ses composantes. De plus, nous avons analysé les conformations des cyclodextrines et le comportement de l'orientation du dimère. Grâce à un programme développé en fortran (ANAHB), nous avons calculé le nombre de liaisons hydrogènes intermoléculaires. De plus, nous avons calculé la variation de la distance séparant les deux plans des oxygènes interglucosidiques.

Avec un temps de simulation de 5000 ps., les simulations de dynamique moléculaire sont très longues (22 heures par simulation effectuée sur une Origin 2000⁹⁹). Pour cette étude, environ 10 minima obtenus en mécanique moléculaire seront simulés pour chaque orientation et chaque dimère, ce qui représente : $3*3*10*22= 4356$ heures soit 6 mois de simulation sans interruption pour toutes les orientations possibles.

Après une simulation, nous pouvons représenter la variation de l'énergie en fonction du temps de simulation (Figure 19) :

99 - Voir annexe pour les spécifications.

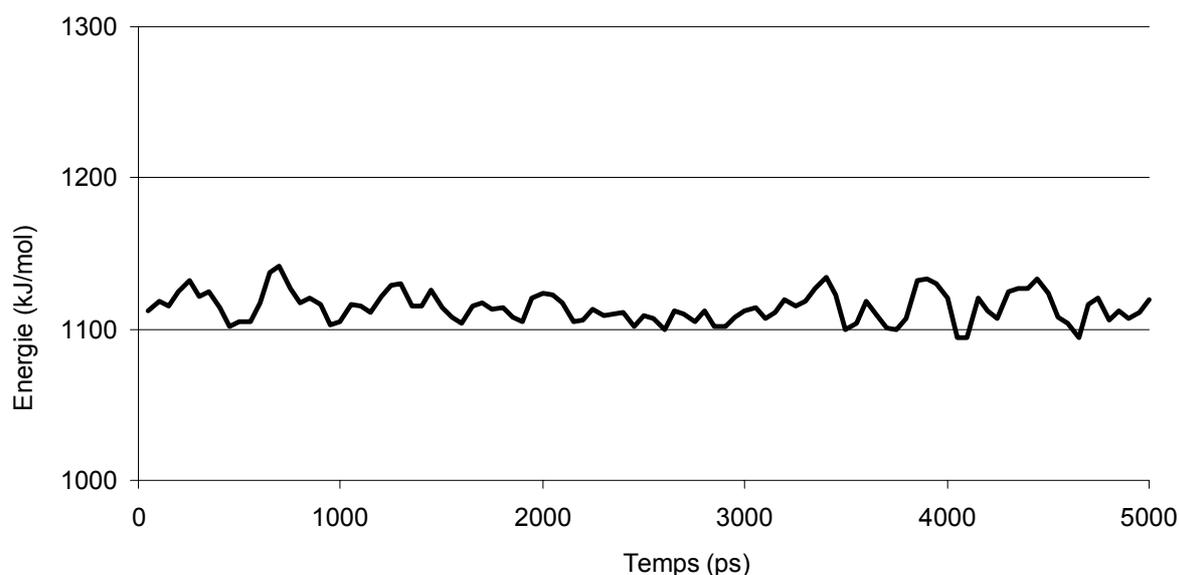


Figure 19 : Variation de l'énergie totale d'un dimère d' α -CD à une orientation initiale HH, une rotation de 0 degré et une distance de 8 Å.

L'énergie est stabilisée pendant toute la simulation (l'échelle des ordonnées est très agrandie). L'analyse du dimère grâce à l'interface graphique de MacroModel, nous permet d'obtenir la structure moyenne au long de la simulation (Figure 20):

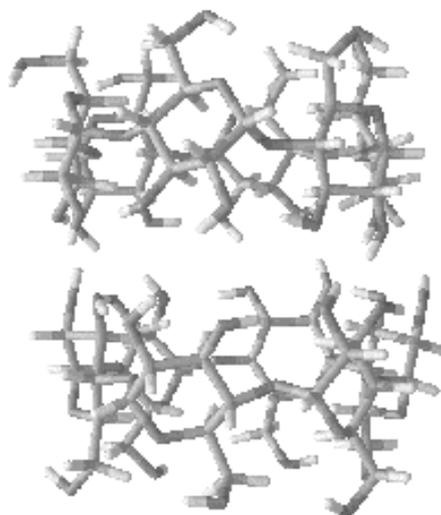


Figure 20 : Représentation de la structure en fin de simulation de l' α -CD avec une orientation initiale HH, une distance de 8 Å et une rotation de 0 degré.