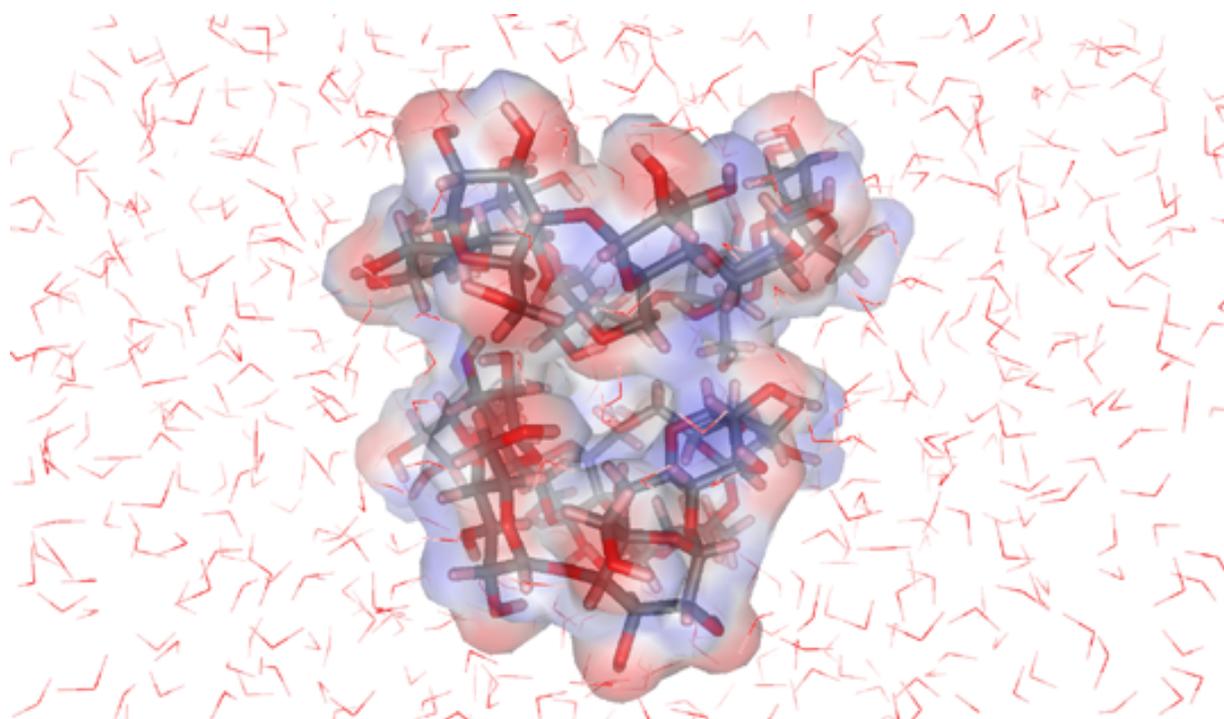


**5 ETUDE PAR DYNAMIQUE MOLECULAIRE DES DIMERES D' α -,
DE β - et DE γ -CYCLODEXTRINES EN MILIEU SOLVATE.**



Orientation Tail-Tail du dimère de γ -cyclodextrines dans l'eau

5.1 Objectifs.

Les calculs de dynamique moléculaire du chapitre précédent ont été menés en absence de solvant. Cependant, les cyclodextrines possèdent un nombre important d'hydroxyles secondaires et primaires, lesquels peuvent former des liaisons hydrogènes intermoléculaires entre les cyclodextrines mais aussi avec le solvant. Il est, donc, certain que les dimères de cyclodextrines interagissent avec le solvant¹⁰⁴ quelle que soit l'orientation du dimère. A cause d'une forme géométrique non symétrique : les hydroxyles primaires se trouvant sur la partie la plus étroite du cône et les hydroxyles secondaires sur la partie la plus large ; les conformations de chaque CD et le comportement de l'orientation des dimères de CD seront probablement différents en présence de solvant polaire tel que l'eau¹⁰⁵ que dans le vide. De plus, deux monomères de cyclodextrines isolés présenteront probablement un ΔH de solvation supérieure à un dimère de cyclodextrines, parce qu'il existe presque le double d'interactions hydrophiles possibles. Le ΔS de solvation serait logiquement favorisé pour les monomères.

Le but de cette étude, sera de déterminer l'orientation la plus stable pour chaque dimère de CD en présence de solvant. Nous allons donc simuler dans un premier temps, les différentes orientations de chaque dimère de CD en présence de molécules de solvant explicites. Mais, à cause du nombre de molécules de solvant différent dans chaque simulation, les énergies ne seront pas comparables. Seule l'énergie libre d'interaction ($\Delta G_{\text{binding}}$) de chaque dimère, calculée à partir des énergies libres de solvation ($\Delta G_{\text{solvation}}$) pourra être comparée et permettra de connaître la meilleure stabilité de chaque orientation.

104 - Connors, K. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1325.

105 - Linert, W. ; Margl, P. ; Renz, F. *Chem. Phys.* **1992**, 161, 327.

5.2 Méthodologie utilisée.

5.2.1 *La solvation implicite.*

Le programme MacroModel comporte un modèle de solvation implicite, c'est à dire un solvant représenté par un champ diélectrique continu autour du soluté. Le solvant agit comme une perturbation continue sur le comportement de la phase gazeuse du système. Ce modèle est nommé GB/SA¹⁰⁶ (Generalized Born / Surface Area), puisqu'il est fondé sur l'approche de Born pour la contribution électrostatique ainsi que la cavité et l'aire de la surface de van der Waals où cette dernière est calculée en utilisant une variante de l'algorithme de Wodak et Janin (la constante γ (voir ci-dessous) ayant une valeur de 7.2 cal/(mol.A²)¹⁰⁷.

L'énergie libre ou enthalpie libre de solvation est la variation d'énergie libre pour transférer une molécule du vide au solvant. Elle est représentée par l'équation :

$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta G_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{vdW}} + \Delta G_{\text{cav}}$$

ΔG_{elec} est la composante électrostatique¹⁰⁶, ΔG_{vdw} est l'interaction de van der Waals entre le soluté et le solvant, ΔG_{cav} est l'enthalpie libre requise pour former la cavité (ou espace) du soluté à l'intérieur du solvant. On suppose que:

$$\Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{vdw}} = \gamma A + b$$

A étant l'aire totale accessible au solvant et γ et b sont des constantes.

L'avantage majeur de ce modèle de solvation est le temps de calcul qui est 20 à 30 fois inférieur à une simulation utilisant un modèle de solvation explicite. Néanmoins, ce modèle n'est pas bien adapté à des solutés polaires car les liaisons hydrogènes ne sont pas correctement représentées. De plus, les liaisons hydrogènes intermoléculaires entre plusieurs molécules de soluté ne seront pas reproduites de façon correcte.

Pour notre étude nous utiliserons plusieurs molécules de soluté où la quantité de liaisons hydrogènes intermoléculaires est importante. De ce fait, il n'est donc pas acceptable d'utiliser un modèle de solvation implicite.

106 - Still, W.C. ; Tempczyk, A. ; Hawley, R.C. ; Hendrickson, T.F. *J. Am. Chem.Soc.* **1990**, *112*, 6127.

107 - Hasel W. ; Hendrickson, T.F. ; Still, W.C. *Tetrahedron Computer Methodology*, **1988**, *1*, 103.

5.2.2 La solvation explicite.

Les modèles de solvation explicite sont divisés en plusieurs catégories suivant la manière de représenter les molécules d'eau : la catégorie représentant un modèle rigide et prenant en compte les interactions Coulombiques et les expressions de Lennard-Jones ; la catégorie ayant un modèle flexible ; et la catégorie ayant un modèle flexible avec ajout de l'effet de polarisation. La solvation explicite que nous utiliserons sera l'utilisation d'un modèle rigide de molécule de solvant de type TIP3P⁸¹. Ce modèle utilise 3 sites d'interactions électrostatiques, c'est à dire la charge partielle positive des hydrogènes et la charge négative de l'oxygène. L'interaction de van der Waals entre deux molécules d'eau sera calculée d'après la fonction de Lennard-Jones avec seulement un simple point d'interaction par molécule centré sur l'atome d'oxygène, et donc pas d'interaction de van der Waals entre les atomes d'hydrogène.

Le tableau suivant résume les paramètres du modèle TIP3P :

Tableau 11 : Paramètres du modèle TIP3P.

Paramètres	TIP3P
$r(\text{OH}), \text{\AA}$	0.9572
HOH, degré	104.52
$A \cdot 10^{-3}$ (coeff. A de l'équation de Lennard-Jones), kcal. $\text{\AA}^{12} \cdot \text{mol}^{-1}$	582.0
B (coeff. B de l'équation de Lennard-Jones), kcal. $\text{\AA}^6 \cdot \text{mol}^{-1}$	595.0
$q(\text{O})$ (charge atomique)	-0.834
$q(\text{H})$	0.417

Le programme AMBER permet l'utilisation du modèle de solvation TIP3P, et d'ajuster différents paramètres tels que la taille de la cage de la boîte de solvant, le nombre de

molécules de solvant, le nombre de boîtes de solvant, etc. Pour notre étude nous avons utilisé 3^3 boîtes de 216 molécules de solvant qui correspond à la taille correcte pour que le soluté soit bien solvato.

L'utilisation de molécules de solvant explicites augmente de façon considérable le temps de calcul d'une simulation puisque le système atteint parfois 10000 atomes.

5.2.3 Obtention des charges atomiques.

Pour calculer les charges des dimères de cyclodextrines, nous avons suivi la méthode que décrivent Peter Kollman et al. dans la publication de référence du champ de force parm94.dat⁷¹.

Les structures obtenues par diffraction des rayons X de l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine sont récupérées de la *Cambridge Structural Database*.

Nous prendrons comme exemple uniquement la γ -cyclodextrine pour le calcul de l'obtention des charges atomiques. La γ -cyclodextrine est représentée par 8 fragments équivalents (Figure 38), composés chacun de 3 glucoses consécutifs. Un groupement méthyle est ajouté à chaque extrémité.

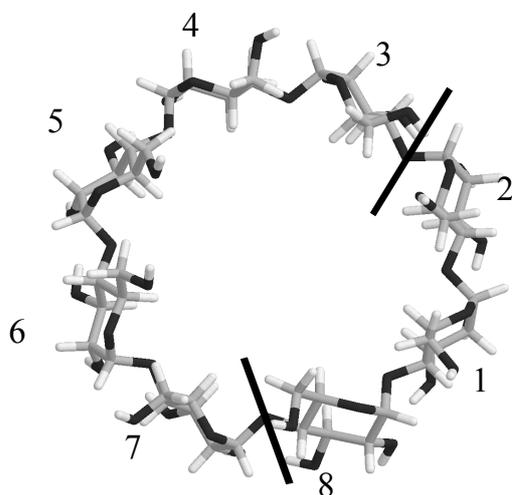


Figure 37 : Représentation de deux coupes de la γ -cyclodextrine.

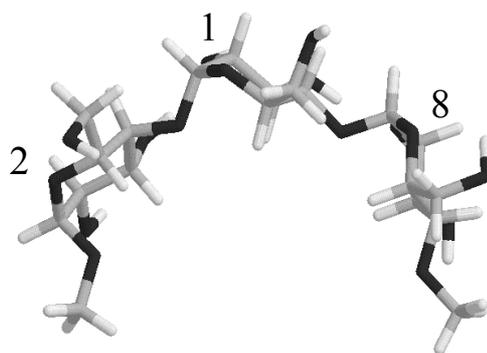


Figure 38 : Représentation d'un fragment composé de 3 glucoses et d'un groupement méthyle aux extrémités.

L'explication du calcul et de l'obtention des charges avec le programme RESP est décrite dans le sous chapitre 3.3.2.1. Nous allons néanmoins réécrire ici les étapes principales.

Les 8 fragments de la γ -cyclodextrine sont optimisés avec le programme Gaussian 94 en utilisant la base STO-3G (mots clés : Opt Pop=None Geom(NoDistance,NoAngle) à un niveau de théorie Hartree-Fock (HF). Les potentiels électrostatiques moléculaires sont calculés au niveau HF/6-31G* en utilisant les mots clefs suivants Pop=mk (méthode de Merz-Kollman) et iop(6/33)=2. Ce dernier mot-clé sert à calculer les fréquences harmoniques à partir des dérivés premières analytiques et les constantes de force cubique à partir des dérivés secondes analytiques. 6 correspond à la couche (layer) L106, 33 correspond aux options du fichier de sortie, 2 est l'option correspondant à l'affichage de la matrice des constantes de force.

Ensuite, à partir du potentiel électrostatique, les charges atomiques ponctuelles de la γ -cyclodextrine sont obtenues en utilisant la méthodologie RESP.

Voici le résumé de la méthodologie RESP donnée dans la documentation par P. Kollman : *“this programs fits the quantum mechanically calculated potential at molecular surfaces using an atom-centered point charge model. The molecular surfaces are generated beyond van der Waals surface in order to minimize other contributions such as exchange repulsion and charge transfer.”*

Seul le glucose central de chaque fragment est pris en compte (Figure 38). Ainsi, pour chaque glucose de la cyclodextrine, l'effet des charges des glucoses adjacents sera introduit. Cette méthode est surtout utilisée pour prendre en compte correctement les charges atomiques partielles des glucoses interglucosidiques.

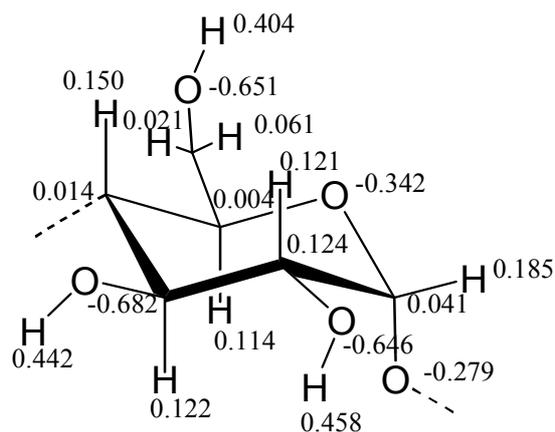


Figure 39 : Charges atomiques de chaque glucose obtenues avec le programme RESP.

La numérotation de la cyclodextrine est représentée sur la figure suivante :

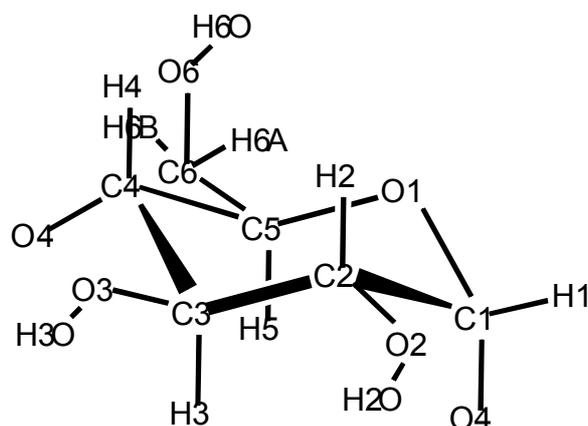


Figure 40 : Représentation de la numérotation des atomes des résidus utilisés pour chaque cyclodextrine.

A partir du calcul précédent, nous obtenons les charges atomiques suivantes :

Tableau 12 : Valeurs des charges atomiques pour un résidu de cyclodextrine.

Numérotation	Charges atomiques
C1	0.0409
H1	0.1849
O1	-0.3423
C2	0.1244
H2	0.1212
O2	-0.6460
H2O	0.4585
C3	0.1169
H3	0.1220
O3	-0.6827
H3O	0.4422
C4	0.0139
H4	0.1499
O4	-0.2792
C5	0.0039
H5	0.1139
C6	0.2213
H6A	0.0207
H6B	0.0615
O6	-0.6509
H6O	0.4045

Cependant, pour la cyclodextrine, il manque les paramètres de l'angle dièdre O1-C1-O4-C4 ou C5-O1-C1-O4 (représenté sous AMBER par OS-CT-OS-CT). Ces paramètres sont obtenus grâce aux résultats de travaux¹⁰⁸ sur l'équilibre entre l' α -glucopyranose et son isomère β et sont ajoutés au champ de force.

Angle dièdre	Périodicité	Angle de phase (degré)	Vn/2 (kcal/mol)
OS-CT-OS-CT	1	180	1.60

108 - Simmerling, C. ; Fox, T. ; Kollman, P.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5771.

5.2.4 Les fichiers d'entrée de la dynamique moléculaire.

Pour cette étude, nous utiliserons comme géométrie initiale quelques minima énergétiques de dimères de cyclodextrines obtenus par mécanique moléculaire de l'étude du chapitre précédent. Concrètement, nous avons utilisé les minima suivants:

Dimère	Orientation	Distance	Rotation	
α -cyclodextrines	Head-Head	8Å	300°	
	Head-Tail	8Å	300°	
	Tail-Tail	8Å	240°	
β -cyclodextrines	Head-Head	8Å	210°	
	Head-Tail	7Å	150°	
	Tail-Tail	5Å	330°	
γ -cyclodextrines	Head-Head	7Å	100°	Figure 41
	Head-Tail	8Å	60°	Figure 42
	Tail-Tail	8Å	50°	Figure 43

Pour chaque orientation, une cyclodextrine (CD1) contient les numéros de glucose suivants : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et l'autre cyclodextrine (CD2) : A, B, C, D, E, F, G, H.

Nous avons comme fichiers de départ pour le dimère de γ -cyclodextrines, les orientations suivantes :

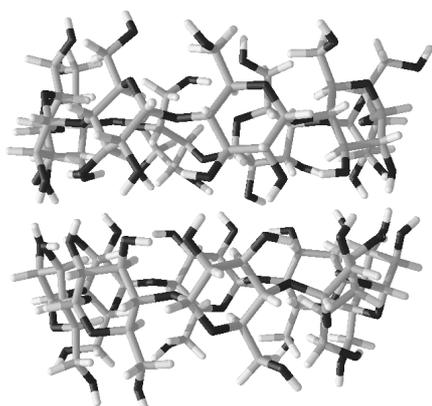


Figure 41 : Dimère de la γ -cyclodextrines en orientation Head-Head.

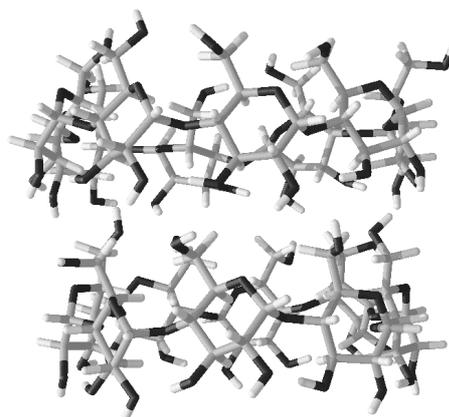


Figure 42 : Dimère de la γ -cyclodextrines en orientation Head-Tail.

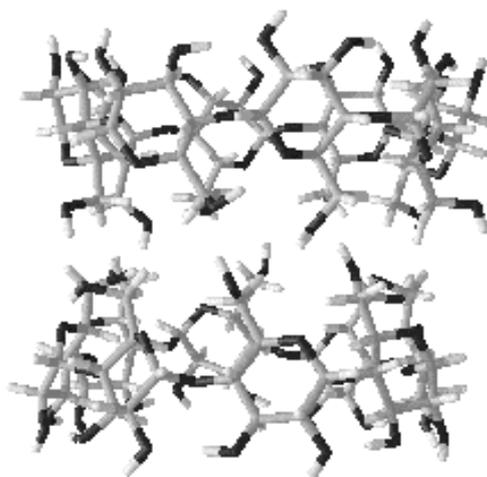


Figure 43 : Dimère de la γ -cyclodextrines en orientation Tail-Tail.

Les simulations ont été faites avec le module SANDER du programme AMBER v.5. Chaque simulation a été étudiée dans le vide et dans une boîte cubique de molécules d'eau explicites TIP3P.

Les conditions périodiques aux frontières (ou limites), appliquées aux interactions non-liées, sont de 8 Å pour le premier *cutoff* et 13 Å pour le second. Les contraintes de liaison pour les hydrogènes sont appliquées grâce à l'option SHAKE^{109,110}.

Les étapes de simulation se sont déroulées de la façon suivante :

- minimisation initiale de tout le système (solvant et soluté) pour réorganiser les molécules de solvant.
- chauffage de 0 à 50 K pendant 1 ps, en maintenant la pression constante à 1 atm.
- chauffage de 50 K à 298 K pendant 10 ps et équilibration pendant 10 ps.
- enregistrement à 298 K pendant 5000 ps (soit 5 ns) et parfois 15 ns. Les trajectoires sont enregistrées toutes les 5 picosecondes (1000 structures).

Pendant toutes les simulations par dynamiques moléculaires, nous avons utilisé un pas de temps (*time step*) de 2 fs à pression et température constante.

109 - Ryckaert, J.P. *Mol. Phys.* **1985**, 55, 549.

110 - Ryckaert, J.P. ; Ciccoti, G. ; Berendsen, H.J.C. *J. Comput. Phys.* **1977**, 23, 327.

5.3 Analyses et résultats structuraux.

Les simulations ont été effectués au *Centre de Supercomputació de Catalunya* (CESCA), sur le superordinateur Silicon Graphic Origin 2000¹¹¹. Chaque calcul demande environ 18 jours de travail avec une utilisation à 100 % d'un CPU. Pour cette étude nous avons étudié 9 dimères (3 cyclodextrines* 3 orientations). Comme quelques simulations de dimère ont été faites avec des temps de CPU beaucoup plus long (le double), ce travail a demandé environ 10 mois de CPU sans interruption.

5.3.1 *Résultat des structures obtenues et des énergies finales*

Les dimères de cyclodextrines ne s'éloignent pas durant les simulations ce qui montre donc une certaine stabilité du complexe quelle que soit l'orientation. Néanmoins, comme nous le verrons dans la suite, le dimère ne garde pas l'orientation caractéristique initiale, mais souvent une orientation où les deux cyclodextrines se trouvent perpendiculaires.

Les résultats énergétiques obtenus pour le dimère d'α-cyclodextrines sont les suivants :

111 - Voir Annexe.

E (kcal/mol) \pm RMSD ¹¹²	Tail-Tail (5000 ps, 2955 atomes)	Tail-Tail (10000 ps)	Tail-Tail (21 ns)
E élongation	57 \pm 6	57 \pm 6	57 \pm 6
E flexion	170 \pm 8	168 \pm 8	172 \pm 8
E torsion	144 \pm 4	143 \pm 4	137 \pm 4
E vdW	1141 \pm 31	1141 \pm 31	1144 \pm 31
E électrostatique	-11137 \pm 52	-11133 \pm 52	-10981 \pm 52
E 1-4 vdW	88 \pm 4	87 \pm 4	85 \pm 4
E 1-4 électrostatique	1285 \pm 9	1282 \pm 9	1161 \pm 9
E potentielle	-8249 \pm 37	-8252 \pm 37	-8221 \pm 37
E cinétique	1840 \pm 25	1840 \pm 25	1840 \pm 25
E totale	-6409 \pm 30	-6412 \pm 30	-6381\pm30

E (kcal/mol) \pm RMSD ¹¹²	Head-Tail (15000 ps, 3039 atomes)	Head-Head (10000 ps, 2970 atomes)
E élongation	57 \pm 6	57 \pm 6
E flexion	168 \pm 8	168 \pm 8
E torsion	140 \pm 4	139 \pm 3
E vdW	1181 \pm 31	1148 \pm 31
E électrostatique	-11448 \pm 53	-11041 \pm 52
E 1-4 vdW	87 \pm 4	85 \pm 4
E 1-4 électrostatique	1285 \pm 9	1168 \pm 9
E potentielle	-8527 \pm 38	-8272 \pm 37
E cinétique	1891 \pm 25	1849 \pm 25
E totale	-8527\pm31	-6423\pm30

Dans un premier temps, nous remarquons que l'énergie du dimère en orientation Tail-Tail ne varie que très peu entre 5 ns, 10 ns et 21 ns. La raison de l'augmentation, parfois importante, des temps de simulation est d'essayer de reproduire le mouvement du changement

d'orientation comme celui obtenu dans le chapitre précédent où l'on obtenait le changement d'orientation de Tail-Tail à Head-Tail et parfois Head-Head.

Les résultats énergétiques obtenus, pour le dimère de β-cyclodextrines, sont les suivants :

E (kcal/mol) ± RMSD ¹¹²	Tail-Tail (5000 ps, 3717 atomes)	Head-Tail (5000 ps, 3642 atomes)	Head-Head (10000 ps, 3321 atomes)
E élongation	66±6	66±6	66±6
E flexion	196±9	198±9	195±9
E torsion	167±4	163±5	167±5
E vdW	1458±35	1424±34	1268±33
E électrostatique	-13793±58	-13520±57	-12350±55
E 1-4 vdW	100±4	100±4	100±4
E 1-4 électrostatique	1350±9	1354±9	1360±10
E potentielle	-10454±42	-10211±41	-9191±40
E cinétique	2313±28	2267±28	2070±26
E totale	-8141±34	-7944±33	-7120±32

Les résultats énergétiques obtenus pour le dimère de γ-cyclodextrines, sont les suivants :

E (kcal/mol) \pm RMSD ¹¹²	Tail-Tail (15000 ps, 4278 atomes)	Head-Tail (5000 ps, 4293 atomes)	Head-Head (10000 ps, 4035 atomes)
E élongation	75 \pm 7	76 \pm 7	75 \pm 7
E flexion	220 \pm 9	221 \pm 9	223 \pm 9
E torsion	179 \pm 4	182 \pm 4	179 \pm 4
E vdW	1677 \pm 37	1687 \pm 38	1560 \pm 36
E électrostatique	-15864 \pm 62	-15911 \pm 10	-14963 \pm 61
E 1-4 vdW	115 \pm 5	118 \pm 5	114 \pm 5
E 1-4 électrostatique	1550 \pm 9	1543 \pm 10	1542 \pm 10
E potentielle	-12045 \pm 45	-12080 \pm 46	-11266 \pm 44
E cinétique	2661 \pm 30	2670 \pm 30	2512 \pm 29
E totale	-9384\pm37	-9410\pm37	-8754\pm35

De tous ces tableaux, nous remarquons que les valeurs obtenues des énergies sont très grandes. Ceci est essentiellement dû au nombre important de molécules de solvant.

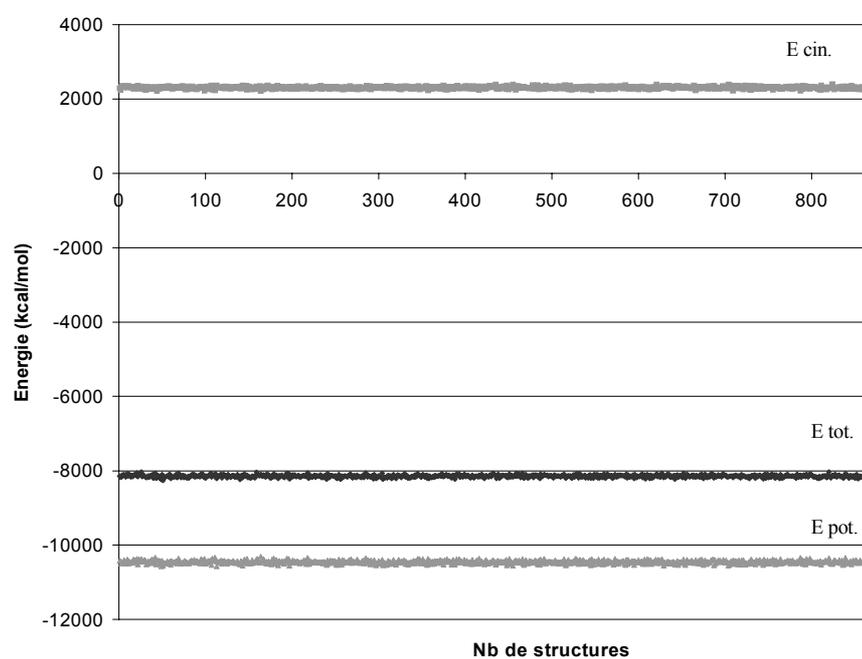


Figure 44 : Représentation de l'énergie totale, cinétique et potentielle du dimère de β -CD en orientation Tail-Tail.

La variation de l'énergie totale, potentielle et cinétique de n'importe quel dimère, est toujours relativement faible au cours des simulations (Figure 44 comme exemple). Cela est aussi affirmé par la valeur des RMSD¹¹² présentée dans les tableaux ci-dessus. Ceci peut être une source d'erreur. En effet, si l'énergie est constante on peut penser que le système est stable. Mais, dans notre cas, il est important de représenter uniquement l'énergie du dimère de cyclodextrines, car la valeur de l'énergie de la cage de solvant, beaucoup plus grande, dissimule la valeur de l'énergie du soluté, plus faible. D'après les résultats obtenus dans le chapitre précédent, l'ordre de grandeur des énergies obtenues d'un dimère de β-cyclodextrines est d'environ 310 kcal.mol⁻¹, ce qui est bien inférieur à l'ordre de grandeur de l'énergie totale obtenue dans les simulations avec un solvant explicite (environ 8000 kcal.mol⁻¹).

Par exemple, si nous observons les structures du dimère de l'α-cyclodextrines en orientation initiale Tail-Tail à 5 ns et 21 ns (Figure 45, Figure 46), nous remarquons un changement final de l'orientation des deux cyclodextrines mais un changement très faible de l'énergie totale (6409 et 6381 kcal.mol⁻¹ respectivement). Pendant les simulations, le changement hypothétique, de l'orientation des dimères sera très lent puisque l'énergie du système acquis pendant chaque étape de la dynamique moléculaire, est partagé entre le soluté et le solvant.

112 - RMSD= root mean square deviation

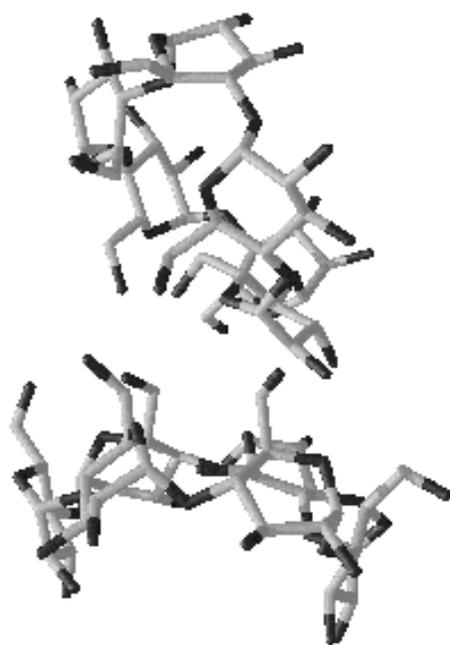


Figure 45 : Représentation du dimère d' α -cyclodextrines en orientation initiale Tail-Tail après 5ns.

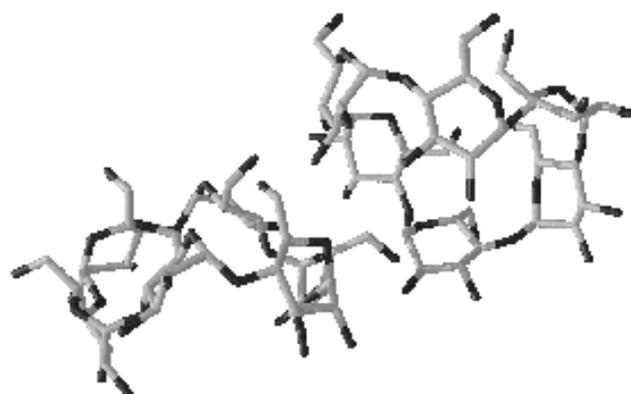


Figure 46 : Représentation du dimère d' α -cyclodextrines en orientation initiale Tail-Tail après 21ns.

Dans un prochain sous-chapitre, nous étudierons les énergies d'interaction des dimères de cyclodextrines, mais tout d'abord nous allons analyser les géométries des dimères.

5.3.2 Le dimère d' α -cyclodextrines.

La géométrie de la Figure 46, représente la dernière structure obtenue, à partir d'une orientation initiale Tail-Tail. Nous nous apercevons que l'orientation initiale Tail-Tail n'est pas stable. La géométrie obtenue à 5 ns est proche d'une orientation perpendiculaire où chaque cyclodextrine forme de nombreuses liaisons hydrogènes avec le solvant. La géométrie obtenue à 21 ns est proche d'une orientation Head-Tail, mais les deux cyclodextrines se trouvent être éloignées ne formant que de faibles liaisons hydrogènes entre elles et plus nombreuses avec le solvant. La moyenne de la distance des centres des cyclodextrines (formés par le centre des masses des oxygènes interglucosidiques) est de 7.92 ± 0.68 Å.

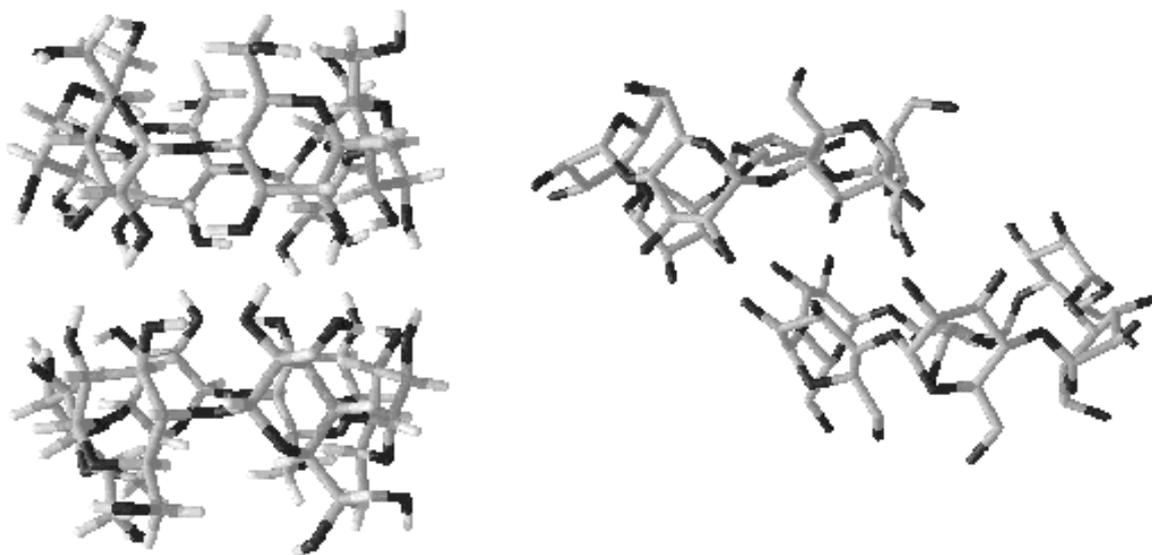


Figure 47 : Structure du dimère d' α -cyclodextrines à 0 et à 10 ns, ayant une orientation initiale Head-Head.

Après la simulation d'une orientation initiale Head-Head, les deux cyclodextrines ne se trouvent plus l'une au-dessus de l'autre mais il existe un léger décalage du centre de chaque cyclodextrine (figure 47), favorisant une nouvelle fois les interactions avec le solvant.

Cette géométrie est obtenue dès le début et se prolonge pendant les 5 ns de la simulation. La moyenne de la distance des centres des cyclodextrines (formés par le centre des masses des oxygènes interglucosidiques) est de $7.68 \pm 0.41 \text{ \AA}$.

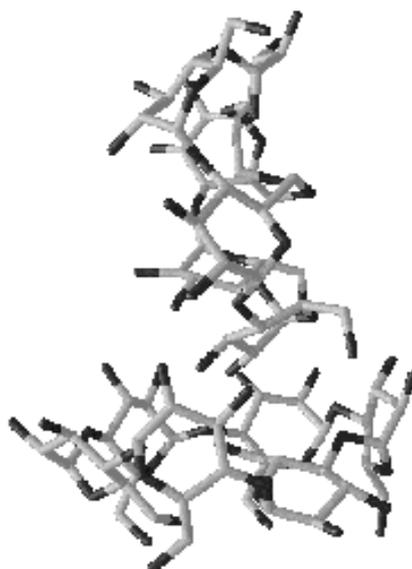


Figure 48 : Structure du dimère d' α -cyclodextrines à 10 ns ayant une orientation initiale Head-Tail.

La géométrie du dimère de la Figure 48, ayant une orientation initiale Head-Tail, est perpendiculaire pendant toute la deuxième simulation. Cette géométrie n'est pas semblable à celle de la Figure 45, car ici la partie la plus large d'une cyclodextrine (celle du bas de la figure) se trouve en contact avec l'autre cyclodextrine. La moyenne de la distance des centres des cyclodextrines (formés par le centre des masses des oxygènes interglucosidiques) est de 7.72 ± 0.62 Å.

Nous obtenons donc, à la fin de chaque simulation trois géométries différentes entre elles, et différentes de leur géométrie initiale. Mis à part l'orientation Head-Head, les deux autres ne peuvent plus être nommées comme des orientations Tail-Tail et Head-Tail, mais des orientations perpendiculaires.

L'étude des liaisons hydrogènes entre le soluté et le solvant, peut aider à mieux comprendre les géométries obtenues de chaque dimère (Tableau 13, Tableau 14, Tableau 15). Cette étude a été réalisée avec le module CARNAL du programme AMBER, qui calcule le pourcentage de liaisons hydrogènes au cours d'une simulation.

Tableau 13 : Représentation des pourcentages (>5%) des liaisons hydrogènes entre le solvant et le soluté pour l'orientation Head-Head de l' α -CD.

Solvant donneur d'hydrogènes		Soluté donneur d'hydrogènes	
(WAT O)_(WAT H2)..(CDB O3)	% occupied: 36.50	(CD2 O3)_(CD2 H3O)..(WAT O)	% occupied: 44.17
(WAT O)_(WAT H1)..(CD3 O2)	% occupied: 30.83	(CDC O2)_(CDC H2O)..(WAT O)	% occupied: 28.17
(WAT O)_(WAT H1)..(CDC O2)	% occupied: 30.17	(CD6 O2)_(CD6 H2O)..(WAT O)	% occupied: 20.33
(WAT O)_(WAT H2)..(CD3 O2)	% occupied: 29.17	(CD3 O2)_(CD3 H2O)..(WAT O)	% occupied: 17.50
(WAT O)_(WAT H2)..(CD2 O3)	% occupied: 24.17	(CDB O3)_(CDB H3O)..(WAT O)	% occupied: 15.83
(WAT O)_(WAT H1)..(CDB O3)	% occupied: 19.33	(CDF O2)_(CDF H2O)..(WAT O)	% occupied: 14.00
(WAT O)_(WAT H2)..(CDC O2)	% occupied: 11.00	(CDB O3)_(CDB H3O)..(WAT O)	% occupied: 13.17
(WAT O)_(WAT H1)..(CDF O2)	% occupied: 10.67	(CD3 O2)_(CD3 H2O)..(WAT O)	% occupied: 10.67
(WAT O)_(WAT H1)..(CD2 O3)	% occupied: 9.67	(CDC O2)_(CDC H2O)..(WAT O)	% occupied: 9.33
(WAT O)_(WAT H1)..(CDC O2)	% occupied: 9.17	(CDC O3)_(CDC H3O)..(WAT O)	% occupied: 6.00
(WAT O)_(WAT H2)..(CDC O2)	% occupied: 7.67	(CDB O3)_(CDB H3O)..(WAT O)	% occupied: 5.33
(WAT O)_(WAT H1)..(CD2 O3)	% occupied: 7.67	(CDE O2)_(CDE H2O)..(WAT O)	% occupied: 5.00
(WAT O)_(WAT H2)..(CD6 O2)	% occupied: 7.67	(CDF O2)_(CDF H2O)..(WAT O)	% occupied: 5.00
(WAT O)_(WAT H2)..(CD2 O3)	% occupied: 7.33		
(WAT O)_(WAT H1)..(CD6 O2)	% occupied: 6.67		
(WAT O)_(WAT H2)..(CD2 O3)	% occupied: 5.67		
(WAT O)_(WAT H1)..(CD3 O2)	% occupied: 5.50		
(WAT O)_(WAT H2)..(CDB O3)	% occupied: 5.33		

Tableau 14 : Représentation des pourcentages (>5%) des liaisons hydrogènes entre le solvant et le soluté pour l'orientation Head-Tail de l' α -CD.

Solvant donneur d'hydrogènes		Soluté donneur d'hydrogènes	
(WAT O)_(WAT H2)....(CDA O6)	% occupied: 14.33	(CD6 O3)_(CD6 H3O)....(WAT O)	% occupied: 23.33
(WAT O)_(WAT H2)....(CDA O6)	% occupied: 13.83	(CDF O2)_(CDF H2O)....(WAT O)	% occupied: 22.67
(WAT O)_(WAT H1)....(CDA O6)	% occupied: 9.67	(CDF O2)_(CDF H2O)....(WAT O)	% occupied: 20.83
(WAT O)_(WAT H1)....(CD6 O2)	% occupied: 8.33	(CD2 O2)_(CD2 H2O)....(WAT O)	% occupied: 12.83
(WAT O)_(WAT H1)....(CDF O2)	% occupied: 8.33	(CDD O2)_(CDD H2O)....(WAT O)	% occupied: 11.17
(WAT O)_(WAT H1)....(CD6 O2)	% occupied: 7.33	(CD2 O2)_(CD2 H2O)....(WAT O)	% occupied: 11.00
(WAT O)_(WAT H2)....(CD5 O3)	% occupied: 6.50	(CD6 O3)_(CD6 H3O)....(WAT O)	% occupied: 9.50
(WAT O)_(WAT H2)....(CDF O2)	% occupied: 6.33	(CDF O3)_(CDF H3O)....(WAT O)	% occupied: 9.00
(WAT O)_(WAT H2)....(CDF O2)	% occupied: 6.33	(CD6 O3)_(CD6 H3O)....(WAT O)	% occupied: 8.50
(WAT O)_(WAT H1)....(CD6 O3)	% occupied: 6.00	(CDF O2)_(CDF H2O)....(WAT O)	% occupied: 7.67
(WAT O)_(WAT H1)....(CDA O6)	% occupied: 5.50	(CDF O3)_(CDF H3O)....(WAT O)	% occupied: 6.50
(WAT O)_(WAT H2)....(CD6 O2)	% occupied: 5.33	(CD4 O2)_(CD4 H2O)....(WAT O)	% occupied: 5.17
(WAT O)_(WAT H2)....(CDF O3)	% occupied: 5.17		
(WAT O)_(WAT H1)....(CDF O3)	% occupied: 5.00		

Tableau 15 : Représentation des pourcentages (>5%) des liaisons hydrogènes entre le solvant et le soluté pour l'orientation Tail-Tail de l' α -CD.

Solvant donneur d'hydrogènes	Soluté donneur d'hydrogènes
(WAT O)_(WAT H1)....(CD3 O6) % occupied: 10.67	(CD2 O6)_(CD2 H6O)....(WAT O) % occupied: 21.67
(WAT O)_(WAT H2)....(CDC O6) % occupied: 10.33	(CDE O2)_(CDE H2O)....(WAT O) % occupied: 15.00
(WAT O)_(WAT H2)....(CDF O6) % occupied: 10.00	(CDE O2)_(CDE H2O)....(WAT O) % occupied: 11.50
(WAT O)_(WAT H1)....(CDC O6) % occupied: 9.83	(CDF O6)_(CDF H6O)....(WAT O) % occupied: 9.33
(WAT O)_(WAT H1)....(CD1 O6) % occupied: 7.83	(CDF O6)_(CDF H6O)....(WAT O) % occupied: 7.50
(WAT O)_(WAT H2)....(CDF O6) % occupied: 7.50	(CD3 O6)_(CD3 H6O)....(WAT O) % occupied: 6.17
(WAT O)_(WAT H1)....(CDF O6) % occupied: 6.33	(CDE O2)_(CDE H2O)....(WAT O) % occupied: 6.00
(WAT O)_(WAT H2)....(CDC O6) % occupied: 6.17	(CD6 O2)_(CD6 H2O)....(WAT O) % occupied: 5.83
(WAT O)_(WAT H1)....(CDF O6) % occupied: 5.50	(CD1 O2)_(CD1 H2O)....(WAT O) % occupied: 5.33
(WAT O)_(WAT H2)....(CD3 O6) % occupied: 5.33	(CDE O2)_(CDE H2O)....(WAT O) % occupied: 5.00
	(CDE O3)_(CDE H3O)....(WAT O) % occupied: 5.00

De ces trois tableaux, nous remarquons qu'il n'existe des liaisons hydrogènes fortes entre le solvant et le soluté que dans le cas de l'orientation Head-Head. Pour cette dernière, un plus grand pourcentage de liaisons hydrogènes est obtenu par rapport aux deux autres orientations qui sont des orientations perpendiculaires. Ceci pourrait présumer de plus faibles interactions entre les deux cyclodextrines puisqu'il y a plus d'interactions avec le solvant. Il faut noter qu'il n'existe pas d'interactions moléculaires fortes avec le solvant mettant en jeu les oxygènes O6 et hydrogènes H6 des hydroxyles primaires. Pourtant, vu l'orientation des deux cyclodextrines de la figure 47, on pourrait prévoir une forte interaction entre les hydroxyles primaires et le solvant. En fait, il existe de nombreuses interactions ayant un faible pourcentage (<5%). Et ceci ne se voit pas directement avec notre méthode de calcul. Seul les glucoses A, B, E, F, 2, 3 et 6 interviennent dans les interactions fortes avec le solvant. Ces glucoses se trouvent sur la partie la plus isolée et donc en contact avec le solvant.

L'analyse des tableaux de l'orientation Head-Tail et Tail-Tail, montre que les hydroxyles primaires (position 6) sont très accepteurs d'hydrogène puisqu'ils ne sont jamais donneurs d'hydrogènes pour l'orientation Head-Tail, et principalement accepteurs d'hydrogènes pour l'orientation Tail-Tail. Comme pour l'orientation Head-Head, il existe quelques glucoses formant des interactions fortes avec le solvant, ce sont les glucoses se situant en dehors des contacts intermoléculaires entre les deux cyclodextrines.

Nous allons ensuite analyser les liaisons hydrogènes intermoléculaires (entre chaque cyclodextrine), les liaisons hydrogènes intramoléculaires entre les glucoses d'une

cyclodextrine et les liaisons hydrogènes intramoléculaires à l'intérieur de chaque unité glucosidique (interactions intragluco-sidiques).

Tableau 16 : Représentation des liaisons hydrogènes intermoléculaires, intramoléculaires et intragluco-sidiques (>10%) pour chaque orientation.

Orientation Head-Head :

(CDC O6)_(CDC H6O)..(CDA O6) % occupied:	89.83	(CDC O3)_(CDC H3O)..(CDD O2) % occupied:	26.33
(CD3 O6)_(CD3 H6O)..(CD1 O6) % occupied:	65.50	(CDD O2)_(CDD H2O)..(CD3 O3) % occupied:	25.83
(CD3 O3)_(CD3 H3O)..(CDC O3) % occupied:	58.83	(CD4 O2)_(CD4 H2O)..(CDC O3) % occupied:	25.00
(CD2 O2)_(CD2 H2O)..(CDB O2) % occupied:	53.83	(CD2 O2)_(CD2 H2O)..(CDF O3) % occupied:	24.67
(CDB O3)_(CDB H3O)..(CD6 O3) % occupied:	47.00	(CDC O3)_(CDC H3O)..(CD4 O2) % occupied:	22.50
(CD3 O2)_(CD3 H2O)..(CDD O2) % occupied:	46.50	(CDC O2)_(CDC H2O)..(CDC O3) % occupied:	22.17
(CDD O3)_(CDD H3O)..(CDD O2) % occupied:	43.83	(CDB O2)_(CDB H2O)..(CD6 O3) % occupied:	21.50
(CDB O2)_(CDB H2O)..(CD2 O2) % occupied:	43.67	(CDD O2)_(CDD H2O)..(CD3 O2) % occupied:	21.33
(CD4 O2)_(CD4 H2O)..(CD3 O3) % occupied:	41.83	(CDB O2)_(CDB H2O)..(CDB O3) % occupied:	20.83
(CD3 O3)_(CD3 H3O)..(CD4 O2) % occupied:	40.67	(CDC O3)_(CDC H3O)..(CDC O2) % occupied:	20.33
(CDA O3)_(CDA H3O)..(CDA O2) % occupied:	40.33	(CD4 O2)_(CD4 H2O)..(CDC O2) % occupied:	19.33
(CD1 O3)_(CD1 H3O)..(CD1 O2) % occupied:	39.67	(CD4 O3)_(CD4 H3O)..(CDC O2) % occupied:	17.50
(CD4 O3)_(CD4 H3O)..(CD4 O2) % occupied:	38.67	(CD6 O2)_(CD6 H2O)..(CDB O3) % occupied:	16.33
(CD5 O3)_(CD5 H3O)..(CD5 O2) % occupied:	38.50	(CDB O3)_(CDB H3O)..(CD6 O2) % occupied:	16.17
(CDD O2)_(CDD H2O)..(CDC O3) % occupied:	37.67	(CD3 O3)_(CD3 H3O)..(CDD O2) % occupied:	16.00
(CDE O3)_(CDE H3O)..(CDE O2) % occupied:	37.00	(CDD O3)_(CDD H3O)..(CD3 O2) % occupied:	15.83
(CDB O3)_(CDB H3O)..(CDB O2) % occupied:	35.17	(CD6 O3)_(CD6 H3O)..(CDB O2) % occupied:	15.67
(CD2 O3)_(CD2 H3O)..(CD2 O2) % occupied:	34.83	(CDF O2)_(CDF H2O)..(CDF O3) % occupied:	15.33
(CD2 O3)_(CD2 H3O)..(CDF O3) % occupied:	34.17	(CD6 O2)_(CD6 H2O)..(CD6 O3) % occupied:	15.17
(CD3 O2)_(CD3 H2O)..(CD3 O3) % occupied:	33.83	(CDF O2)_(CDF H2O)..(CD2 O3) % occupied:	14.83
(CDC O3)_(CDC H3O)..(CD3 O3) % occupied:	33.50	(CD3 O2)_(CD3 H2O)..(CDD O3) % occupied:	14.00
(CDF O3)_(CDF H3O)..(CD2 O3) % occupied:	32.17	(CD3 O3)_(CD3 H3O)..(CD3 O2) % occupied:	13.67
(CDF O3)_(CDF H3O)..(CDF O2) % occupied:	30.67	(CD4 O2)_(CD4 H2O)..(CD4 O3) % occupied:	13.50
(CDC O2)_(CDC H2O)..(CD4 O2) % occupied:	30.50	(CDD O2)_(CDD H2O)..(CDD O3) % occupied:	13.33
(CD6 O3)_(CD6 H3O)..(CDB O3) % occupied:	29.50	(CDF O3)_(CDF H3O)..(CD2 O2) % occupied:	13.00
(CD6 O3)_(CD6 H3O)..(CD6 O2) % occupied:	27.50	(CDC O2)_(CDC H2O)..(CD4 O3) % occupied:	11.50
(CD2 O2)_(CD2 H2O)..(CD2 O3) % occupied:	26.33	(CD3 O2)_(CD3 H2O)..(CDC O3) % occupied:	11.33
		(CDC O6)_(CDC H6O)..(CDB O6) % occupied:	10.50

Orientation Head-Tail :

(CD3 O6)_(CD3 H6O)...(CD1 O6) % occupied: 91.17	(CDC O6)_(CDC H6O)...(CDB O6) % occupied: 36.33
(CD6 O2)_(CD6 H2O)...(CD5 O3) % occupied: 76.17	(CD5 O6)_(CD5 H6O)...(CDB O3) % occupied: 28.83
(CDA O6)_(CDA H6O)...(CDE O6) % occupied: 66.33	(CDF O3)_(CDF H3O)...(CDF O2) % occupied: 24.50
(CD1 O2)_(CD1 H2O)...(CDF O3) % occupied: 65.33	(CDA O6)_(CDA H6O)...(CD6 O2) % occupied: 23.83
(CD6 O3)_(CD6 H3O)...(CD6 O2) % occupied: 64.17	(CDC O3)_(CDC H3O)...(CDD O2) % occupied: 23.83
(CD6 O6)_(CD6 H6O)...(CDB O2) % occupied: 63.67	(CDE O6)_(CDE H6O)...(CDD O6) % occupied: 22.33
(CDF O2)_(CDF H2O)...(CD6 O3) % occupied: 60.67	(CDC O2)_(CDC H2O)...(CD6 O2) % occupied: 20.00
(CDB O3)_(CDB H3O)...(CDB O2) % occupied: 55.83	(CD5 O6)_(CD5 H6O)...(CD3 O6) % occupied: 19.33
(CD4 O3)_(CD4 H3O)...(CD4 O2) % occupied: 55.00	(CD5 O3)_(CD5 H3O)...(CDD O2) % occupied: 19.17
(CD5 O3)_(CD5 H3O)...(CD5 O2) % occupied: 53.83	(CDE O6)_(CDE H6O)...(CDA O6) % occupied: 18.83
(CD2 O3)_(CD2 H3O)...(CD2 O2) % occupied: 53.67	(CDB O3)_(CDB H3O)...(CD6 O6) % occupied: 18.17
(CD3 O3)_(CD3 H3O)...(CD3 O2) % occupied: 52.50	(CDA O6)_(CDA H6O)...(CD6 O3) % occupied: 17.33
(CDE O3)_(CDE H3O)...(CDE O2) % occupied: 51.67	(CDB O2)_(CDB H2O)...(CDB O3) % occupied: 17.00
(CDD O2)_(CDD H2O)...(CDC O3) % occupied: 51.00	(CDB O3)_(CDB H3O)...(CD5 O6) % occupied: 16.50
(CDF O3)_(CDF H3O)...(CD6 O3) % occupied: 50.00	(CDB O2)_(CDB H2O)...(CD6 O6) % occupied: 16.33
(CD1 O3)_(CD1 H3O)...(CD1 O2) % occupied: 49.33	(CDF O3)_(CDF H3O)...(CD1 O2) % occupied: 14.83
(CD1 O2)_(CD1 H2O)...(CDF O2) % occupied: 49.17	(CDC O3)_(CDC H3O)...(CD6 O2) % occupied: 14.50
(CDA O3)_(CDA H3O)...(CDA O2) % occupied: 47.83	(CDD O2)_(CDD H2O)...(CD5 O3) % occupied: 14.17
(CDD O3)_(CDD H3O)...(CDD O2) % occupied: 47.50	(CD5 O3)_(CD5 H3O)...(CDD O3) % occupied: 14.00
(CDC O3)_(CDC H3O)...(CDC O2) % occupied: 44.67	(CDD O6)_(CDD H6O)...(CDE O6) % occupied: 13.00
(CD6 O3)_(CD6 H3O)...(CDA O6) % occupied: 43.67	(CDD O2)_(CDD H2O)...(CD5 O2) % occupied: 11.50
(CDC O2)_(CDC H2O)...(CD5 O6) % occupied: 38.00	(CDD O2)_(CDD H2O)...(CDD O3) % occupied: 10.00

Orientation Tail-Tail :

(CDC O2)_(CDC H2O)...(CDB O3) % occupied: 82.17	(CDC O3)_(CDC H3O)...(CDC O2) % occupied: 41.00
(CD1 O6)_(CD1 H6O)...(CD5 O6) % occupied: 75.00	(CD3 O6)_(CD3 H6O)...(CDF O6) % occupied: 30.50
(CD4 O2)_(CD4 H2O)...(CD3 O3) % occupied: 69.50	(CD3 O6)_(CD3 H6O)...(CD2 O6) % occupied: 28.00
(CDE O3)_(CDE H3O)...(CDE O2) % occupied: 57.17	(CDF O6)_(CDF H6O)...(CD3 O6) % occupied: 20.50
(CDF O3)_(CDF H3O)...(CDF O2) % occupied: 54.83	(CDE O6)_(CDE H6O)...(CD4 O2) % occupied: 19.33
(CD4 O3)_(CD4 H3O)...(CD4 O2) % occupied: 53.00	(CD5 O6)_(CD5 H6O)...(CD4 O6) % occupied: 18.17
(CD5 O3)_(CD5 H3O)...(CD5 O2) % occupied: 52.33	(CDE O6)_(CDE H6O)...(CDD O6) % occupied: 17.17
(CDB O3)_(CDB H3O)...(CDB O2) % occupied: 52.00	(CD3 O6)_(CD3 H6O)...(CDC O6) % occupied: 16.33
(CDD O3)_(CDD H3O)...(CDD O2) % occupied: 51.17	(CD4 O6)_(CD4 H6O)...(CDD O6) % occupied: 16.00
(CD1 O3)_(CD1 H3O)...(CD1 O2) % occupied: 49.83	(CDC O6)_(CDC H6O)...(CD5 O6) % occupied: 16.00
(CD6 O3)_(CD6 H3O)...(CD6 O2) % occupied: 47.67	(CD3 O3)_(CD3 H3O)...(CD4 O2) % occupied: 13.67
(CD3 O3)_(CD3 H3O)...(CD3 O2) % occupied: 46.33	(CDD O6)_(CDD H6O)...(CD4 O2) % occupied: 12.83
(CD2 O3)_(CD2 H3O)...(CD2 O2) % occupied: 43.67	(CDE O6)_(CDE H6O)...(CD4 O3) % occupied: 12.83
(CDA O3)_(CDA H3O)...(CDA O2) % occupied: 43.33	(CDE O2)_(CDE H2O)...(CDD O3) % occupied: 11.33
	(CD2 O6)_(CD2 H6O)...(CD3 O6) % occupied: 11.00

De ce tableau nous remarquons nettement qu'il existe plus de liaisons hydrogènes entre les deux cyclodextrines pour l'orientation Head-Head, stabilisant celle-ci. Comme les orientations Head-Tail et Tail-Tail sont perpendiculaires, elles forment très peu de liaisons hydrogènes intermoléculaires entre chaque cyclodextrine.

Il est important de noter qu'il existe une déformation de chaque cyclodextrine dans chaque orientation, puisqu'il existe des liaisons hydrogènes, avec un fort pourcentage, de type O6 (glucose n)-H6 (glucose n).....O6 (glucose n-2) ou O6 (glucose n-2)-H6 (glucose n-2).....O6 (glucose n). Cette particularité démontre la non-rigidité de l' α -cyclodextrine.

Pour l'orientation Head-Head, il existe essentiellement des liaisons hydrogènes inter- et intramoléculaires entre les hydroxyles secondaires (O2 et O3) stabilisant ainsi cette orientation. Pour les orientations Head-Tail et Tail-Tail, les liaisons hydrogènes impliquées sont formées par les hydroxyles primaires (nombreuses interactions O6-H6...O6) et secondaires stabilisant l'orientation perpendiculaire.

Aussi pour l'orientation Tail-Tail, les liaisons hydrogènes faisant intervenir les hydroxyles secondaires sont essentiellement du type O3-H3...O2.

5.3.3 Le dimère de β -cyclodextrines.

L'orientation du dimère de β -cyclodextrines ne varie pas au long d'une simulation. Contrairement à l'étude du dimère sans solvant où la géométrie était symétrique, la géométrie a tendance ici à se déformer et une extrémité de chaque cyclodextrine s'éloigne (Figure 49).

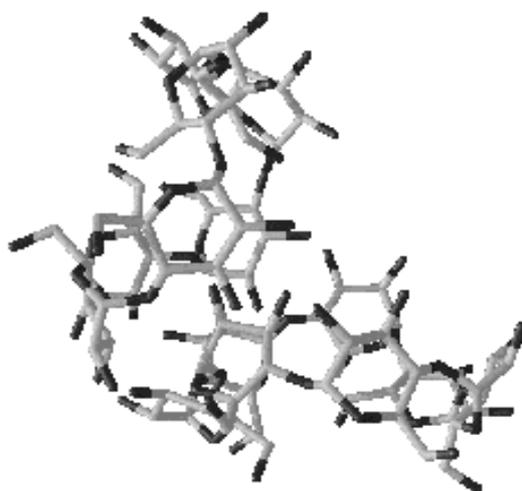


Figure 49 : Structure du dimère de β -cyclodextrines à 10 ns ayant une orientation initiale Head-Head.

Ce dimère offre ainsi une plus grande surface avec le solvant pour former de nombreuses liaisons hydrogènes. Les liaisons hydrogènes avec le solvant sont donc plus fortes que les liaisons hydrogènes intermoléculaires puisqu'une partie du dimère se sépare.

Cependant les liaisons hydrogènes avec le solvant ne permettent pas une séparation totale du dimère. Quelques glucoses forment toujours et tout au long de la simulation des liaisons hydrogènes intermoléculaires. La distance entre les centres des plans formés par les glucoses interglucosidiques est de $7.833 \pm 0.419 \text{ \AA}$.

Comme le révèle la Figure 50, l'orientation initiale Head-Tail adopte une géométrie perpendiculaire. Une des deux cyclodextrines se trouve très déformée, comme le montre la Figure 51.

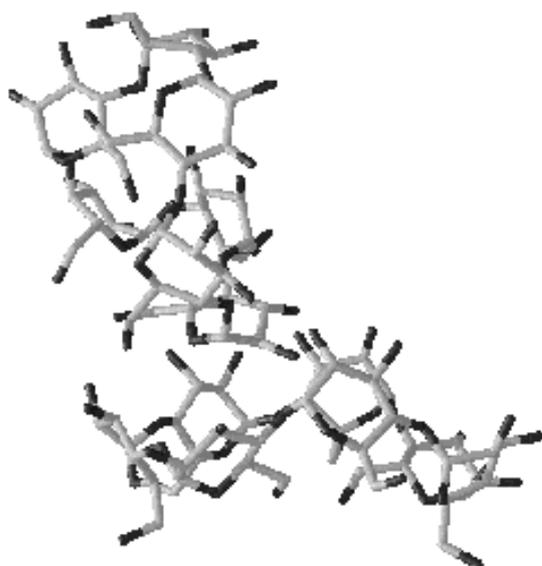


Figure 50 : Structure du dimère de β -cyclodextrines à 5 ns ayant une orientation initiale Head-Tail.

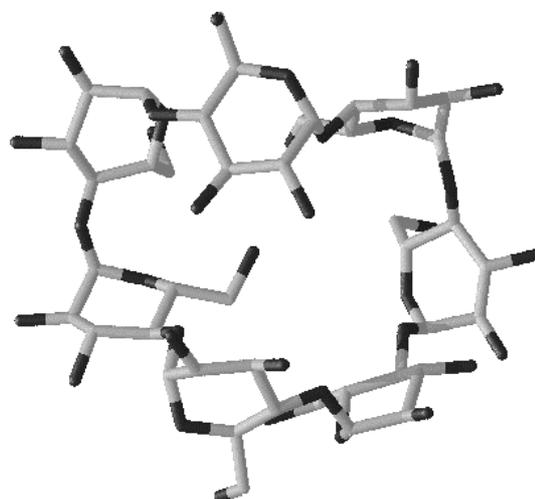


Figure 51 : Représentation de la déformation d'une cyclodextrine du dimère de β -cyclodextrines.

Les données de diffraction des rayons X de la β -cyclodextrine montrent une géométrie rigide où il n'existe aucun glucose incliné. Donc, la déformation de la géométrie peut être provoquée par la formation de liaisons hydrogènes avec le solvant, et/ou d'interactions intra- et intermoléculaires. La distance entre les centres des plans formés par les glucoses interglucosidiques est de $9.315 \pm 0.899 \text{ \AA}$.

L'orientation initiale Tail-Tail (Figure 52) reste sous forme Tail-Tail mais avec un décalage des centres de masse des cyclodextrines. La Figure 53 montre ce décalage et l'inclinaison de quelques glucoses.

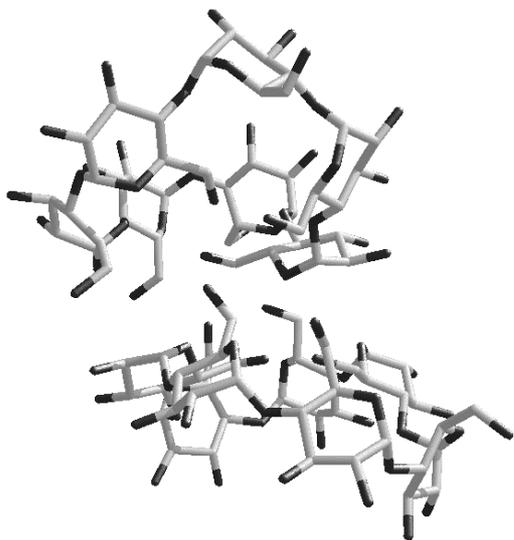


Figure 52 : Structure du dimère de β-cyclodextrines à 5 ns ayant une orientation initiale Tail-Tail.

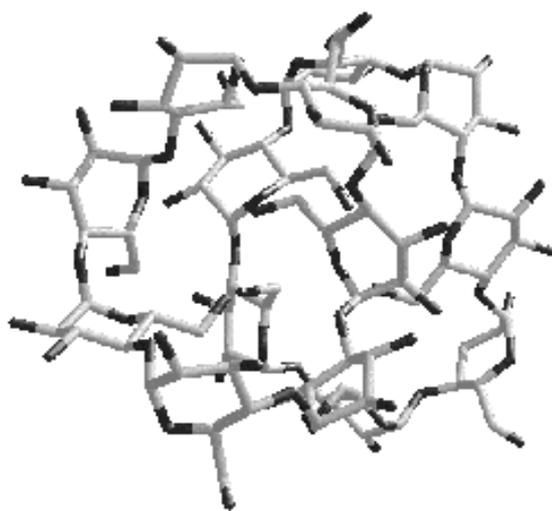


Figure 53 : Structure de l'orientation Tail-Tail du dimère de β-cyclodextrines (‘vue de dessus’).

Ici, le dimère de cyclodextrines offre tous les hydroxyles secondaires en contact avec le solvant. Les hydroxyles primaires permettent le maintien des deux cyclodextrines entre elles.

La distance entre les centres des plans formés par les glucoses interglucosidiques est de $9.007 \pm 0.728 \text{ \AA}$, cette valeur est plus grande que celle obtenue avec l'orientation Head-Head.

Nous allons étudier les liaisons hydrogènes avec le solvant pour chaque orientation :