

Une théorie de la fonctionnelle de la densité moléculaire pour la solvation dans l'eau

Guillaume Jeanmairat

Résumé Une théorie de la fonctionnelle de la densité classique qui permet un traitement implicite de la solvation en milieu aqueux est formulée. Dans cette méthode, l'énergie libre de solvation est exprimée comme une fonctionnelle de la densité classique du solvant. La minimisation de cette fonctionnelle permet d'accéder aux propriétés énergétiques et structurales de solvation avec une précision comparable à des calculs de dynamique moléculaire tout en étant plus rapide de trois à quatre ordres de grandeur. Cette fonctionnelle est ensuite utilisée pour étudier de petits solutés apolaires et les interactions de l'eau avec une argile et une protéine.

Mots-clés Solution aqueuse, théorie fonctionnelle de la densité moléculaire, soluté apolaire, argile, protéine.

Abstract **A molecular density functional theory to study solvation in water**

A classical density functional theory that can be used to study the solvation of any solute in water is presented. The theory is based on the fact that the solvation free energy of a solute embedded in the solvent can be expressed as a functional of the solvent density. It is possible to access to the solvent structure and to the solvation free energy by minimizing this functional. The results are comparable to those obtained by using molecular dynamics, while being faster by 3 to 4 orders of magnitude. The applicability of the method is then illustrated by studying the solvation of small non polar solutes, and interactions of water with a clay and a protein.

Keywords Aqueous solutions, molecular density functional theory, apolar solute, clay, protein.

Le solvant choisi pour solubiliser des espèces chimiques influe fortement sur la stabilité et la réactivité de ces espèces. De ce fait, il est indispensable de comprendre les phénomènes mis en jeu lors de la mise en solution. Cette étude est possible par des mesures expérimentales, notamment spectroscopiques, mais également par des méthodes théoriques qui permettent de compléter ou de clarifier les observations expérimentales.

Les études théoriques sont généralement réalisées dans le cadre de la physique statistique, le plus souvent en utilisant des méthodes numériques dites de solvant explicite [1]. Dans ces méthodes, l'ensemble des espèces contenues dans la solution est décrit au niveau atomique par des modèles de molécule interagissant au travers d'un champ de forces. Il faut ensuite échantillonner l'espace des phases, c'est-à-dire générer l'ensemble des positions et des vitesses accessibles pour les particules du système. Lorsque l'espace des phases est correctement échantillonné, il devient possible de calculer des observables macroscopiques, telle l'énergie libre de solvation, par des moyennes thermodynamiques. Il existe deux principales méthodes pour générer les configurations : les simulations Monte Carlo (MC) et les simulations de dynamique moléculaire (MD). Notons que si l'espace des phases est entièrement visité, les résultats obtenus sont exacts pour les modèles de champs de forces choisis.

Cependant, l'utilisation des méthodes de solvant explicite pour l'étude de la solvation de solutés complexes, tels que des molécules d'intérêt biologique ou des matériaux, présente un coût computationnel élevé, parfois de plusieurs

centaines de milliers d'heures de temps équivalent processeur. Ceci peut s'expliquer par la nécessité de générer un très grand nombre de configurations pour que l'espace des phases soit visité de la manière la plus exhaustive possible, afin d'obtenir des moyennes thermodynamiques d'une grande précision. Une autre raison est la nécessité d'utiliser un grand nombre de molécules de solvant – jusqu'à plusieurs centaines de milliers – pour atteindre une description réaliste du système soluté-solvant. L'utilisation systématique des méthodes explicites est donc limitée par ces considérations et les systèmes les plus complexes restent à ce jour hors de portée. De plus, le prix de l'heure de calcul sur un supercalculateur comme OCCIGEN au GENCI est d'environ 5 centimes d'euros, et le coût financier et énergétique de ces méthodes est donc également important.

En revanche, dans les méthodes de solvant implicite, le solvant est décrit avec moins de détails et il n'est plus nécessaire d'évaluer les interactions individuelles entre molécules de solvant. C'est donc une alternative moins coûteuse. Par exemple, l'une des méthodes les plus utilisées pour représenter le solvant lorsque le soluté est décrit par des calculs de chimie quantique est le modèle du continuum polarisable (« polarizable continuum model » ou PCM), où le solvant est simplement représenté par un milieu diélectrique polarisable continu. La précision de la description du solvant est en revanche bien moins bonne qu'avec des méthodes de solvant explicite. Dans PCM, le continuum ne contient plus d'information sur la nature moléculaire du solvant et donnera des résultats approchés pour les énergies libres de solvation.

De plus, toute information sur les propriétés structurales de la solvation est perdue.

Nous présentons dans la suite de cet article une autre méthode de solvant implicite mais d'une précision comparable aux méthodes explicites : la théorie fonctionnelle de la densité moléculaire (MDFT).

La théorie fonctionnelle de la densité moléculaire

La théorie MDFT est une théorie de la fonctionnelle de la densité classique (cDFT). De manière générale, les cDFT sont des théories dans lesquelles un liquide, dans notre cas le solvant, est décrit par une densité tridimensionnelle ρ , représentant le nombre moyen de molécules de solvant en un point de l'espace. Il est prouvé que lorsque ce liquide est placé en présence d'une perturbation modélisée par un champ extérieur, il existe une fonctionnelle unique de la densité de solvant [2]. Cette fonctionnelle atteint son minimum pour la densité d'équilibre du liquide, et à ce minimum, la fonctionnelle est égale au grand potentiel du système. Ce grand potentiel, Θ , est directement relié à l'énergie libre, \mathcal{F} , par la relation :

$$\Theta = \mathcal{F} - \mu N$$

où μ est le potentiel chimique du liquide et N le nombre de particules de liquide.

Dans le cadre de la MDFT appliquée à l'eau à 25 °C, le solvant est un liquide de densité homogène $\rho_0 = 0,0033$ molécules par \AA^3 , qui, sous l'effet d'une perturbation due au soluté, atteint une densité d'équilibre inhomogène ρ . Comme le solvant peut être une molécule non sphérique, ce qui est le cas pour la molécule d'eau, la densité de solvant dépend à la fois de la position r , mais également des orientations des molécules Ω . Ainsi, en minimisant la fonctionnelle, il est possible d'accéder directement à l'énergie libre de solvation, mais également à la densité de solvant à l'équilibre thermodynamique, fonction qui contient toute l'information sur la structure de solvation. Cette méthode permet donc d'accéder aux mêmes informations concernant l'équilibre thermodynamique que les simulations de solvant explicite, tout en remplaçant le problème complexe de l'échantillonnage d'un espace à 6^N dimensions par un problème plus simple de minimisation fonctionnelle, ce qui la rend bien plus efficace numériquement.

Cependant, bien que l'on sache que la fonctionnelle exacte existe, celle-ci reste inconnue. La clé de l'utilisation de cette méthode réside donc dans la formulation d'une approximation correcte de la fonctionnelle (voir encadré).

Des fonctionnelles d'excès ont été proposées pour l'étude de la solvation dans des solvants simples, comme l'acétonitrile ou le fluide de Stockmayer qui est un modèle constitué d'un site Lennard-Jones et d'un dipôle ponctuel. Nous avons proposé une fonctionnelle d'excès adaptée à l'eau pour le modèle dit SPC/E constitué d'un site Lennard-Jones sur l'atome d'oxygène et des trois charges partielles sur chacun des atomes de la molécule [3-5]. Dans ce cas précis de modèle de solvant possédant un seul site Lennard-Jones, la fonctionnelle d'excès peut se réécrire comme dépendant de deux champs fonctions des coordonnées spatiales, de la densité moyenne de particules $n(r)$ et de la densité de polarisation $P(r)$.

L'écriture de cette fonctionnelle fait intervenir le facteur de structure S et les composantes transverse χ_T et longitudinale χ_L des susceptibilités diélectriques [3].

La fonctionnelle de la densité moléculaire

De manière générale, on peut décomposer cette fonctionnelle comme la somme de trois termes :

$$\mathcal{F}[\rho] = \mathcal{F}_{\text{id}}[\rho] + \mathcal{F}_{\text{ext}}[\rho] + \mathcal{F}_{\text{exc}}[\rho] \quad (1)$$

Le premier terme, dit idéal, est un terme purement entropique dont l'expression est connue :

$$\mathcal{F}_{\text{id}}[\rho] = k_B T \int \left[\rho(\mathbf{r}, \Omega) \ln \left(\frac{\rho(\mathbf{r}, \Omega)}{\rho_0} \right) - (\rho(\mathbf{r}, \Omega) - \rho_0) \right] d\mathbf{r} d\Omega \quad (2)$$

où k_B est la constante de Boltzmann égale à $1,38064852 \text{ J K}^{-1}$ et T la température en K.

Le second terme, dit extérieur, est causé par la perturbation, dans notre cas le soluté :

$$\mathcal{F}_{\text{ext}}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}, \Omega) V_{\text{ext}}(\mathbf{r}, \Omega) d\mathbf{r} d\Omega \quad (3)$$

où V_{ext} est le potentiel extérieur créé par le soluté.

Généralement, on représente le soluté par un ensemble de sites chargés interagissant avec le solvant au travers d'un potentiel électrostatique et par des sites Lennard-Jones, modélisant les interactions de van der Waals et de répulsions entre particules.

Enfin le troisième terme, appelé terme d'excès, représente les interactions entre molécules de solutés. On ne connaît pas pour ce terme une expression générale qui puisse être utilisée pratiquement lors de la minimisation de la fonctionnelle. Il est donc nécessaire de proposer des approximations à la fois physiquement pertinentes et qui puissent être utilisées lors d'une minimisation numérique.

L'utilisation de cette fonctionnelle permet de calculer la structure de l'eau à l'équilibre thermodynamique autour d'un soluté quelconque ainsi que l'énergie libre de solvation de ce soluté. Le facteur de structure et les susceptibilités longitudinale et transverse doivent être connus pour utiliser la théorie, mais ceux-ci peuvent être déterminés expérimentalement ou calculés par des simulations de dynamique moléculaire. On insiste sur le fait qu'il est suffisant de déterminer ces différentes fonctions de corrélation une seule fois pour le solvant pur à une densité donnée. Il suffit donc de connaître un jeu de trois fonctions par solvant pour pouvoir étudier la solvation de n'importe quel soluté dans ce solvant.

Résultats sur des solutés apolaires

L'objectif suivant est de tester ce modèle en comparant les informations obtenues pour des solutions aqueuses de quelques solutés variés avec les données résultant de modèles de dynamique moléculaire. En effet, comme on utilise des modèles de champs de forces, il est plus pertinent pour ces modèles de comparer les résultats à ceux exacts obtenus par MD qu'à des résultats expérimentaux. La figure 1 à gauche montre la comparaison des résultats pour les énergies libres que nous avons calculées [5-6] par MD en noir et par MDFT en rouge en fonction des résultats obtenus par MD pour les six premiers alcanes linéaires et trois atomes de gaz rares (Ne, Ar, Kr). L'accord entre les deux méthodes est très bon puisque les croix représentant les calculs MDFT sont très proches des barres d'incertitude de la méthode MD. La figure 1 à droite présente la fonction de distribution radiale entre les atomes de carbone d'une molécule d'éthane et l'atome d'oxygène du solvant en rouge par MDFT et en noir par MD. Cette fonction mesure la probabilité de trouver un atome d'oxygène à une distance donnée de l'atome de carbone, et elle renseigne donc sur la structure de solvation. Là encore, l'accord est excellent. La méthode MDFT est donc à même de prédire les énergies libres et structures de

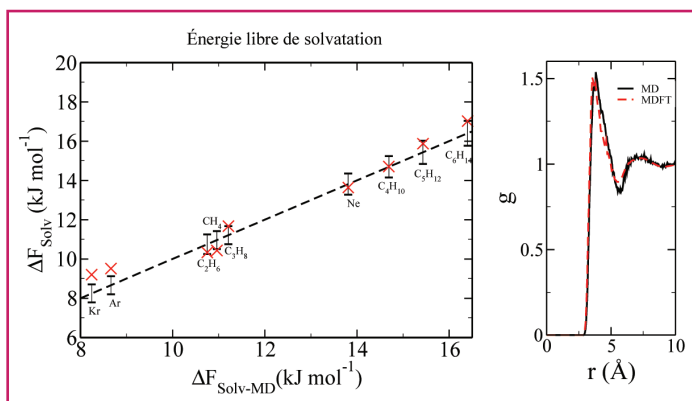


Figure 1 - Comparaison entre les résultats obtenus par MD [9-10] en noir et par MDFT en rouge pour la solvation de solutés apolaires dans l'eau. À gauche : énergie libre de solvation en kJ mol^{-1} pour trois gaz rares (Ne, Ar, Kr) et les six premiers alcanes linéaires. La droite en tirets avec ses barres d'incertitude représente les résultats obtenus par MD. À droite : fonction de distribution radiale entre les atomes de carbone de la molécule d'éthane et les atomes d'oxygène de l'eau.

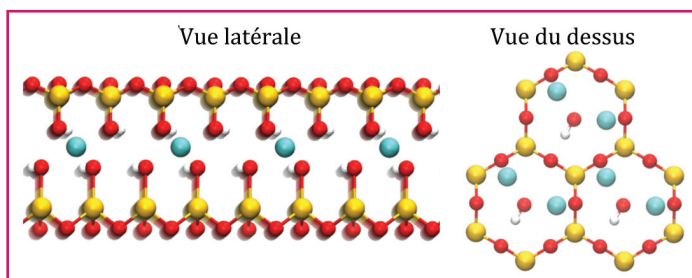


Figure 2 - Vues latérale et zénithale des feuillets de pyrophyllite. Les atomes de silicium sont en jaune, d'aluminium en bleu, d'oxygène en rouge et d'hydrogène en blanc.

solvation des solutés neutres avec la même précision que la MD, son atout principal étant que le même calcul est 10 000 fois plus rapide, typiquement de une minute sur un ordinateur portable.

Interactions eau/argile, eau/protéine

Après avoir montré que la théorie MDFT donnait des résultats cohérents pour de petits solutés neutres, nous allons nous intéresser à des solutés plus complexes, constitués de plus d'un millier d'atomes et possédant des sites chargés.

Les argiles sont des matériaux d'un grand intérêt économique. Par exemple, il est envisagé de stocker des déchets nucléaires dans des sous-sols argileux. Il est donc nécessaire de bien comprendre l'interaction de ces matériaux avec les eaux de pluie pour évaluer la perméation du solvant et des ions radioactifs stockés dans ces matrices. Nous avons étudié par la méthode MDFT l'interaction entre l'eau et l'argile pyrophyllite [7], dont la structure est présentée sur la figure 2.

Il est possible d'obtenir des informations très précises sur les propriétés structurales et orientationnelles du solvant, en bon accord avec les simulations moléculaires menées sur le même système. On peut obtenir, par exemple, des surfaces d'isodensité comme sur la figure 3, qui renseignent sur la structure tridimensionnelle de la solvation. En analysant, en parallèle à cette carte, les informations sur l'orientation des molécules de solvant données par le champ de polarisation, on en conclut qu'un faible nombre de molécules d'eau sont adsorbées aux centres des hexagones avec l'atome

d'oxygène pointant fortement vers l'interface avec l'argile. On observe ensuite une seconde couche de solvation avec des molécules adsorbées au-dessus des atomes de silicium, les atomes d'oxygène pointant cette fois globalement vers l'extérieur de la surface. On observe enfin une troisième couche de solvation plutôt située au-dessus des atomes d'oxygène de la pyrophyllite sans ordre préférentiel. Ainsi, par un calcul MDFT ne durant que 20 minutes, on obtient une excellente caractérisation de la solvation de cette argile, là où un calcul de MD nécessite environ 1 000 heures [7].

La MDFT a également été utilisée pour étudier les interactions de l'eau avec la protéine lysozyme (figure 4) [6].

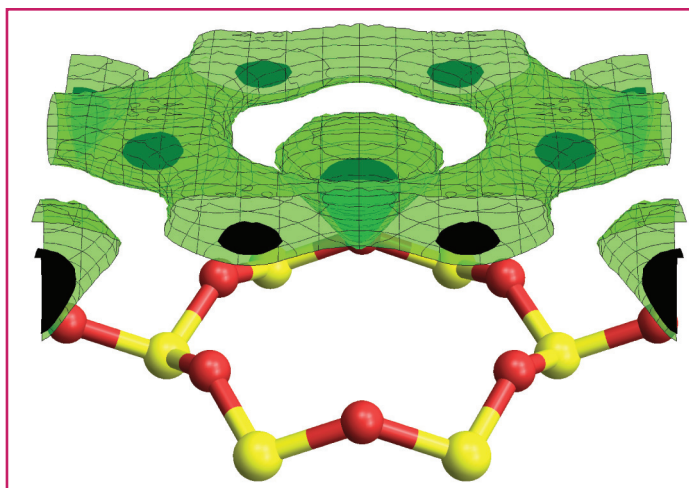


Figure 3 - Surfaces d'isodensité de l'eau, avec $n(r) = 2$ (en vert) et 4 (en noir). La structure de la pyrophyllite est représentée en hexagone pour aider à la visualisation. Les atomes d'oxygène sont en rouge, de silicium en jaune. On observe deux zones de très fortes densités de l'eau (en noir) au centre de l'hexagone et au-dessus des atomes de silicium, et une zone de forte densité (en vert) essentiellement au-dessus des atomes d'oxygène.

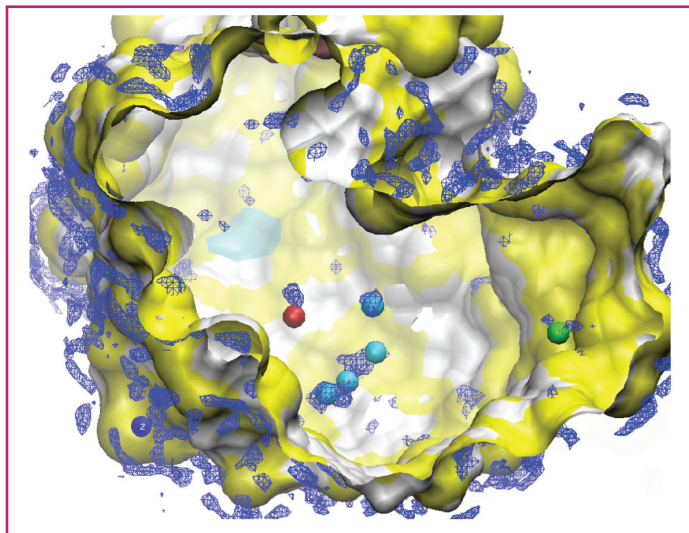


Figure 4 - Vue de l'intérieur de la protéine lysozyme dans la représentation SURF. Les molécules d'eau visibles par cristallographie sont représentées par des sphères de différentes couleurs pour chacune des trois différentes cavités de la protéine. Les surfaces de haute densité obtenues par MDFT sont représentées par un maillage bleu et se situent à des positions en accord avec les molécules observées par cristallographie. On remarque également d'autres zones de hautes densités, celles-ci se trouvent à l'extérieur de la protéine et correspondent à la première couche de solvation.

Ces interactions de l'eau avec des molécules biologiques sont omniprésentes dans le milieu vivant où elles jouent un rôle important dans les réactions. Il a été possible de confirmer, dans quatre cavités internes de la protéine, la présence d'eau qui avait été précédemment observée par des mesures de diffraction [8]. Sur la *figure 4*, on observe en effet des zones (en bleu) de densités importantes correspondant à l'eau, là où sont observées expérimentalement des molécules d'eau internes.

Une telle étude serait impossible à ce jour par des méthodes de simulation, car l'entrée et la sortie des molécules d'eau à l'intérieur de la protéine requièrent des dépliements et des repliements de la protéine qui ne sont pas observables par MD, l'échelle de temps de ces mouvements étant encore hors de portée par ces techniques. La force de la méthode MDFT réside ici dans le fait que l'équilibre thermodynamique est atteint par minimisation fonctionnelle et non par un échantillonnage mené grâce à une dynamique.

Conclusion

Une nouvelle formulation d'une théorie de la fonctionnelle de la densité classique qui permet l'étude de la solvation en milieu aqueux est présentée. Cette méthode permet d'obtenir des résultats d'une précision comparable à ceux obtenus en utilisant des méthodes de solvant explicite tout en étant 1 000 à 10 000 fois plus rapide. Cette efficacité numérique permettra notamment d'effectuer des études systématiques. Des recherches sont actuellement menées afin de permettre l'utilisation de la MDFT pour décrire le solvant dans des calculs de chimie quantique décrivant le soluté. L'avantage est une description plus représentative du solvant que les modèles implicites utilisés actuellement dans ces méthodes.

Références

- [1] Boutin A., Vuilleumier R., De Boltzmann aux expériences « *in silico* », *L'Act. Chim.*, **2011**, 353-354, p. 61.
- [2] Evans R., The nature of the liquid-vapour interface and other topics in the statistical mechanics of non-uniform, classical fluids, *Adv. Phys.*, **1979**, 143, p. 28.
- [3] Jeanmairet G., Levesque M., Vuilleumier R., Borgis D., Molecular density functional theory of water, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2013**, 4, p. 619.
- [4] Jeanmairet G., Levesque M., Borgis D., Molecular density functional theory of water describing hydrophobicity at short and long length scales, *J. Chem. Phys.*, **2013**, 139, p. 154101.
- [5] Jeanmairet G., Levesque M., Sergiievskiy V., Borgis D., Molecular density functional theory for water with liquid-gas coexistence and correct pressure, *J. Chem. Phys.*, **2015**, 142, p. 154112.
- [6] Jeanmairet G., Une théorie de la fonctionnelle de la densité pour la solvation dans l'eau, Thèse de doctorat, Paris 6, **2014**, arXiv: 1408.7008.
- [7] Jeanmairet G., Marry V., Levesque M., Rotenberg B., Borgis D., Hydration of clays at the molecular scale: the promising perspective of classical density functional theory, *Molec. Phys.*, **2014**, 112, p. 1320.
- [8] Wilson K.P., Malcolm B.A., Matthews B.W., Structural and thermodynamic analysis of compensating mutations within the core of chicken egg white lysozyme, *J. Biol. Chem.*, **1992**, 167, p. 10842.
- [9] Ashbaugh H.S., Kaler E.W., Paulaitis M.E., Hydration and conformational equilibria of simple hydrophobic and amphiphilic solutes, *Biophys. J.*, **1998**, 75, p. 755.
- [10] Guillot B., Guissani Y., A computer simulation study of the temperature dependence of the hydrophobic hydration, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 99, p. 8075.



Guillaume Jeanmairet a reçu le **Prix de thèse 2015 de la division de Chimie physique de la SCF**. Il a soutenu sa thèse à l'École Normale Supérieure* sous la direction de Daniel Borgis.

* École Normale Supérieure - PSL Research University, Département de Chimie, Sorbonne Universités - UPMC Université Paris 6, CNRS UMR 8640 PASTEUR, 24 rue Lhomond, F-75005 Paris. Courriel : guillaume.jeanmairet@upmc.fr



L'Union des professeurs de physique et de chimie

Une association d'enseignants au service des enseignants

Tous les Bup de 1907 à ce jour
en téléchargement gratuit pour toute adhésion et abonnement

Publication numérique mensuelle
avec impression papier trimestrielle



Consultation du Bup en ligne
par articles et par numéro avec BupDoc

◆ Pour tous : 1907 → 2012
◆ Pour les abonnés : 2013 → 2017



Un congrès organisé chaque année
par une académie différente



Le site : <http://www.udppc.asso.fr>

Espace Labo	Espace Collège	Espace Lycée	Documents thématiques
Textes statutaires et documents Gestion du laboratoire...	Programmes Liens intéressants	Enquêtes Programmes...	Autour de la classification périodique Météologie...

Siège social et courrier : 42 rue Saint-Jacques - 75005 PARIS
Tél. : 01 40 46 83 80 - Fax : 01 46 34 76 61 - secretariat.national@udppc.asso.fr