

## C1 - Projet Scientifique du CECIC

### C1.1/ Contexte :

Cinq unités de recherche œuvrant dans les domaines de la chimie calculatoire, se regroupent pour présenter cette demande de reconnaissance d'un PPF pour l'acquisition d'un matériel informatique qui viendra consolider la plateforme du Centre d'Expérimentation pour le Calcul Intensif en Chimie (CECIC).

L' UMR 5616, LEDSS, "Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité", (Dir. Yannick Vallée)

L'UPR 5301 CERMAV "Centre de Recherche sur les Macromolécules Végétales" (Dir Serge Pérez)

L'UMR 5630, LEOPR, "Laboratoire d'Electrochimie et de Photochimie Redox" (Dir. Alain Deronzier)

L'UPR 5031, Laboratoire de Cristallographie (Dir. G. Tourillon)

L'UMR 5063, Département de Pharmacochimie Moléculaire (D. J.L Decout)

Ces cinq unités représentent un potentiel important de recherche avec:

**94 Enseignant-chercheurs, UJF**

**68 Chercheurs CNRS**

**113 Chercheurs post-doctoraux**

**85 Doctorants (en cours)**

**93 ITA / IATOS**

**11 Contractuels**

La présente demande répond à un besoin de consolidation d'une plate-forme existante qui intégrera des équipements déjà disponibles et sera ouverte aux autres équipes de la communauté grenobloise et participera aux programmes de formation par la recherche plus particulièrement au sein de l'école doctorale "Chimie, Sciences du Vivant".

En effet depuis l'ouverture du Centre nous avons constaté une demande forte de la part des partenaires pour tester leurs codes, nous avons actuellement une vingtaine d'utilisateurs sur chacune des machines, et d'ores et déjà la machine SGI est saturée, tandis que l'IBM est utilisé à 65%. Il faut rappeler que les machines du CECIC ne sont que des plateformes méso-informatiques de tests mais qui engendrent annuellement plus de 26000 h de calcul sur les serveurs nationaux.

De plus la mise en œuvre des méthodes mixtes et des projets relatifs aux nanotechnologies nous obligent à nous orienter vers des architectures type ferme de PC qui seront complémentaires des machines SMP actuelles. Bien que certains partenaires s'équipent en propre avec une mini-ferme de PC il est indispensable que le CECIC soit capable de valider les algorithmes de ces codes « mixtes » avant de passer à l'échelle sur des fermes plus conséquentes de la région.

L'arrivée du Pr M. Casida et son équipe de développeurs, bien que correctement équipé dans son laboratoire, va aussi contribuer à accroître considérablement le nombre de tests de validation d'algorithmes sur nos matériels.

Actuellement le CECIC est équipé **d'un IBM-SP500 composé de 3 nœuds quadri-processeurs POWER3 de 8Go de mémoire et 2 fois 18Go de disques chacun**

**d'un SGI Origin200 quadri-processeur de 4Go et de 2 disques de 18Go**

### C1.2 Projets Scientifiques Concernés.

Les potentialités scientifiques des unités de recherches partenaires de ce projet leur permettent de s'inscrire totalement dans la dynamique de développement du Centre d'Expérimentation pour le Calcul Intensif en Chimie. Au travers des réalisations récentes et surtout des projets scientifiques des chercheurs de ces unités, apparaissent des besoins d'extension de matériels informatiques et de logiciels, qui permettront à cette communauté de conserver une position scientifique de pointe dans plusieurs domaines scientifiques.

#### C1.2.1 Les Méthodes Quantiques :

##### C1.2.1.a. Réactivité

La réactivité représente un axe de recherches développées de manière importante sur le site de Grenoble, en particulier au Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité. La détermination des intermédiaires et états de transition nécessaires à la caractérisation des chemins réactionnels, requiert l'utilisation de l'ensemble des méthodes de la chimie quantique. Les méthodes post-Hartree telles que le niveau de calcul CCSD(T) permettent d'obtenir des résultats très fiables pour des systèmes à couches fermées, mais malheureusement de petite taille (5 à 10 atomes). Pour des systèmes de 30 à 40 atomes, le niveau de calcul MP2 permet d'obtenir une bonne estimation des grandeurs thermodynamiques et cinétiques. Pour des systèmes à couches ouvertes ou présentant des états quasi-dégénérés, il convient d'utiliser des méthodes multi-configurationnelles de type CASSCF, CASPT2, MRCI qui ont prouvé leur fiabilité. Les méthodes de type fonctionnelle de la densité (DFT) permettent d'inclure, à moindre coût, la corrélation électronique dans les optimisations de géométrie. Cette approche est particulièrement intéressante pour les systèmes organo-métalliques qui comportent des états proches en énergie et, souvent un nombre important d'électrons. De plus, la qualité des résultats des méthodes DFT hybride est souvent comparable à celle des niveaux de calculs comme CCSD (T) et de façon générale, elle est proche du niveau MP2.

*Réactivité radicalaire* : Les additions de radicaux libres sur les molécules non saturées représentent un moyen commode de créer de nouvelles liaisons. Ils jouent un rôle essentiel dans de très nombreux processus de polymérisation et interviennent dans de nombreux processus biologiques. Des études systématiques ont été entreprises, qui incluent les effets de solvants, sur l'aptitude des méthodes de la fonctionnelle de la densité, à traiter les problèmes de réactivité et de régio-sélectivité radicalaires. L'objectif de ce travail est double : (i) mieux appréhender les facteurs qui gouvernent la réactivité et l'orientation de ces réactions; (ii) élaborer un protocole fiable qui permette de traiter des ensembles atomiques importants, susceptibles de mimer ceux rencontrés dans des systèmes d'intérêt biologiques. Les réactions étudiées concernent l'addition du radical méthyle sur des éthènes diversement substitués et une meilleure compréhension de la régio-sélectivité.

*Réactivité organométallique* : La synthèse de cyclopentanones de façon régiosélective, à partir d'un alcyne, d'un alcène et d'un complexe hexacarbonyldicobalt représente un exemple traité actuellement en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité. Le but de cette étude est une meilleure compréhension du mécanisme de cette réaction en apportant un support théorique aux expérimentateurs dans leurs tentatives d'obtention de nouveaux ligands pour des complexes bicobalts, puis de rendre la réaction plus stéréosélective vis à vis de l'alcène et d'induire une énantiosélectivité.

*Réactivité non radicalaire* : L'étude des mécanismes de cyclo-addition (4 + 2; 3 + 2; 2 + 2; 3 + 3) constitue un domaine d'études particulièrement important qui est développé en partenariat avec des expérimentateurs. Les réactions modèles telles que l'addition du butadiène sur l'éthylène, le formaldéhyde et le thioformamide illustrent les travaux réalisés dans le cas des cycloadditions de type 4 + 2. Les autres types de cyclo-additions sont traités dans le cadre de la dimérisation de la sulfine H<sub>2</sub>CSO. Les effets de solvants sont également pris en compte dans la cadre : (i) de réarrangements sigmatropiques faisant intervenir un atome de soufre pour former des liaisons C-C avec C=CH<sub>2</sub> dans le but d'obtenir des acides aminés optiquement actifs; (ii) de la réaction entre un aldéhyde avec de l'acide cyanhydrique et de l'ammoniac en présence d'eau (synthèse prébiotique d' $\alpha$  acides aminés; (iii) d'addition nucléophile sur le disulfure de carbone.

#### **CI.2.1.b. Interactions**

La description des interactions inter-moléculaires peut être menée par deux méthodes qui sont souvent utilisées de façon complémentaire: l'approche supermoléculaire et la théorie des perturbations. L'approche supermoléculaire consiste simplement à calculer l'énergie d'interaction entre deux molécules, en soustrayant à l'énergie de la supermolécule, la somme des énergies des monomères qui la constituent. Une alternative à cette approche consiste à calculer directement l'énergie d'interaction en utilisant la Théorie de Perturbation avec Adaptation de Symétrie (SAPT), qui permet la décomposition de l'énergie d'interaction en termes physiquement interprétables par la physique classique (termes électrostatiques ou d'induction) ou par la physique quantique (termes d'échanges ou de dispersion). Cette méthode a aussi été développée pour les interactions à trois corps, c'est à dire à trois molécules. Parmi les nombreux domaines d'applications, ceux développés à Grenoble concernent la *spectroscopie* (trimère HCl(H<sub>2</sub>O) transitions spectroscopiques correspondant à un effet tunnel entre deux minima, énoncé des règles de sélection, schéma d'intensité des raies observables en spectroscopie de rotation), *chimie 'environnementale'* (agrégats HCl(H<sub>2</sub>O) : adsorption et réaction de HCl au niveau des calottes glaciaires sont responsables de la formation de Cl<sub>2</sub>, qui dans la stratosphère, forment les radicaux Cl\* responsable de la destruction de la couche d'ozone), *astrophysique* (interaction entre l'ammoniac NH<sub>3</sub> et l'hélium, reproduction théorique de spectres haute résolution).

#### **CI.2.1.c. Vers une meilleure description de la corrélation électronique**

Parallèlement au traitement de molécules toujours plus importantes, une puissance toujours accrue des ordinateurs permettrait d'étudier les problèmes chimiques à un niveau de calcul plus fiable, i.e. en améliorant la description de la corrélation électronique. Si les chimistes quanticiens se sont toujours intéressés à la description des molécules (énergie, géométrie, répartition de charges, orbitales moléculaires, propriétés électroniques (moment dipolaire, polarisabilité, ...) ils n'oublient pas que l'essence de la chimie a pour origine, et finalité, l'interaction entre molécules. L'interaction entre deux molécules est un préliminaire à toute réaction chimique. L'interaction d'une molécule avec le solvant peut influencer de manière prépondérante sur sa réactivité. Les interactions inter ou intra moléculaires vont conduire à

certaines conformations du complexe moléculaire, qui peuvent, à leur tour, déterminer la réactivité de ce dernier, comme c'est souvent le cas pour des molécules biologiques. Ces conformations, sont responsables de la structure des spectres haute résolution.

La description des interactions, quelle que soit la méthode utilisée reste un domaine délicat d'un point de vue théorique et très exigeant quant aux moyens informatiques requis pour une étude *ad hoc*.

### **C1.2.2 Mécanique et Dynamique Moléculaires.**

Les méthodes de mécanique et dynamique moléculaires offrent une alternative intéressante aux méthodes quantiques, dans la mesure où elles permettent l'étude de systèmes moléculaires et macromoléculaires complexes,

Comme les mouvements électroniques ne sont pas traités explicitement, les méthodes de dynamique moléculaire sont incapables de prédire la formation ou la rupture des liaisons pas plus que la géométrie et les propriétés de systèmes pour lesquels la délocalisation des électrons ou les interactions entre orbitales atomiques jouent un rôle important. Elles présentent toutefois des atouts indéniables par rapport aux méthodes quantiques: (i) elles sont rapides et ne nécessitent pas une puissance de calcul démesurée ce qui permet d'aborder l'étude de gros systèmes moléculaires; (ii) elles sont simples à mettre en œuvre; (iii) la géométrie et les énergies relatives obtenues sont souvent d'une qualité égale à celles fournies par les méthodes quantiques. Les résultats sont d'autant meilleurs que le système étudié est proche des structures qui ont servi à la paramétrisation.

On recense de nombreux logiciels construits autour de champs de force de complexité et de précision variables; certains sont de nature généraliste (MM3) ou plus appropriés à telle ou telle famille de molécules et macromolécules. Les meilleurs logiciels de mécanique/dynamique moléculaires, souvent accompagnés d'outils de construction et de visualisation, sont utilisés sur le site Grenoblois (Discover, Tripos, Charmm, Amber, Jumna, Cerius,...). Ils sont utilisés en fonction de la nature et la spécificité des substrats étudiés (ADN, protéines, polysaccharides, polymères, molécules et complexes moléculaires,...). Le domaine d'application de ces logiciels s'est considérablement élargi, au travers de l'utilisation d'algorithmes d'exploration de l'hyperespace conformationnel avec des techniques de plus en plus précises: cartes d'énergie, dynamique moléculaire, méthode de Monte Carlo, méthodes heuristiques,...

Dans certains domaines d'applications, ces études de mécanique moléculaire sont menées sur de molécules modèles, considérées comme fragments d'unités plus complexes telles que des polymères. Ces informations permettent de calculer les moyennes de grandeurs observables: rayon de giration, longueur de persistance, et d'identifier les bases moléculaires qui régissent les relations structures-propriétés.

La dynamique moléculaire est une simulation du mouvement des atomes et des molécules par calcul de leurs déplacements. Elle permet d'aborder l'étude de très gros systèmes et de prendre en compte l'aspect temporel des phénomènes. Cette technique est très utilisée pour simuler les propriétés des solides, des liquides et des gaz. Dans le cas de molécules d'intérêt biologique et/ou technologique, telles que le saccharose ou le tréhalose, la prise en considération explicite de la solvation, sur des échelles de temps de plusieurs nanosecondes, a permis d'établir les bases moléculaires responsables de certaines propriétés spécifiques. A l'interface chimie-biologie, des programmes de recherche développés au LEDSS et au CERMAV étudient les conformations de macromolécules en prenant en compte de manière implicite ou explicite les molécules de solvant. La compréhension de mécanismes réactionnels de protéines, ou la dynamique de leurs interactions avec des substrats ou des analogues de substrats, représente un volet d'étude très développé sur le site grenoblois. Une telle avancée s'explique aussi par le rapprochement, de plus en plus marqué au cours de ces dernières années, entre chimistes théoriciens et chimistes expérimentateurs. Ce rapprochement sera d'autant plus effectif que les simulations permettront d'aborder l'étude de systèmes moléculaires plus importants, sur des durées de simulation plus proches de celles observées expérimentalement, et que les composantes électrostatiques seront prises en compte. Autant de contraintes exigeantes quant aux moyens informatiques requis pour une étude *ad hoc*.

### **C1.2.3 Etat condensé**

#### ***C1.2.3.1. Matériaux moléculaires:***

Les méthodes classiques de résolution structurale trouvent leurs limites dans l'étude des molécules organiques. Très performantes dans le cas où il y a redondance de données expérimentales par rapport à la complexité du modèle structural (rapport nombre d'observations / nombre de variables), elles deviennent inopérantes lorsque la condition de redondance n'est pas réalisable. La modélisation numérique, grâce à la dynamique moléculaire avec contraintes, permet d'intégrer des données expérimentales (diffraction, RMN, IR...). Cette potentialité a permis la détermination sur monocristaux de structures cristallographiques de molécules pharmaceutiques comme celles des anti-convulsifs de type aximino substitués.

Développées pour les études sur monocristal de molécules organiques, ces méthodes sont actuellement appliquées à la diffraction sur poudre et conduisent à des résultats très prometteurs, en particulier lorsque les échantillons sont micro-cristallisés et (ou) affectés de polymorphisme. Cette technique acquiert une grande efficacité lorsqu'elle est associée aux simulations numériques: recuit simulé, méthode de Monte-Carlo inverse, dynamique moléculaire avec contraintes et algorithmes génétiques.

La détermination « *ab initio* » d'une structure à partir de données de diffraction des rayons X synchrotron, sur poudre, permet par exemple le positionnement et/ou la connaissance de la conformation de groupements spécifiques dans une maille cristallographique de composés pharmaceutiques. L'ajustement final du modèle structural est alors réalisé par

affinement des paramètres de torsion et de translation de la molécule. Des structures ont ainsi pu être déterminées à partir de données de diffraction sur poudres. Il faut ajouter à cela les calculs de quantification de phases sur poudres, liées au polymorphisme des molécules pharmaceutiques.

Dans le domaine de la science des matériaux, cristaux pour l'optique non linéaire, la recherche d'empilements simples de chromophores organiques (ions, molécules) qui optimisent la susceptibilité non-linéaire du second ordre  $\chi(2)$  est toujours un défi. La plupart des structures connues, certes très efficaces, n'optimisent jamais le tenseur  $\chi(2)$ . Le rôle de la modélisation dans cette ingénierie est de calculer les hyperpolarisabilités statiques  $\beta_{xyz}$  des chromophores (MOPAC+PM3 Hamiltonien) en fonction de la symétrie de la molécule proche de celle rencontrée dans le cristal. Ensuite, la somme des  $\beta_{xyz}$  moléculaires sur tous les sites dans le cristal conduit aux coefficients du tenseur  $\chi(2)$ . En modifiant la paramétrisation (distribution de charges) du chromophore et son orientation dans le cristal, on modifie et on optimise le tenseur  $\chi(2)$  ; on peut donc reconnaître les empilements favorables.

Ainsi, par exemple, l'efficacité du cristal (P2<sub>1</sub>) de chlorure de 2-amino-3-nitropyridinium, est expliquée par le caractère bi-dimensionnel des hyperpolarisabilités du chromophore cation ( $\beta_{xxx}$  et  $\beta_{yxx}$ ) en présence de l'ion Cl<sup>-</sup>. On peut signaler aussi l'accroissement des non-linéarités dans les anions 4-nitrophénolates par transfert de proton (accroissement de  $\beta$  ingénierie de sels organiques par transfert de proton).

Enfin, on citera le tetra-(4-methoxy-phenylphosphonium) iodide qui contient un cation chromophore tétraédrique octupolaire: évaluation des  $\beta$  au niveau du cation tétraédrique pour comprendre l'efficacité du cristal.

Le polymorphisme, très souvent présent dans ces cristaux, produit des matériaux non centrosymétriques très efficaces dont les structures ne sont pas identifiables par manque de données aux rayons X. Ici aussi la modélisation, recherche de structures optimales avec une symétrie propre, peut aider à la découverte de nouvelles phases. Le calcul de morphologie cristalline, énergies suivant les directions d'empilements des molécules et développements spécifiques des faces cristallines, est important pour l'utilisation et l'intégration d'un cristal non-linéaire dans un système optique (ex : prisme droit à faces parallèles  $\perp$  aux directions d'accord de phases).

Les problèmes liés au désordre, auxquels le laboratoire de Cristallographie s'intéresse sont de plusieurs sortes: (i) Accès aux désordres structuraux à partir des diagrammes de diffraction sur poudres. Modélisation du profil observé; (ii) Taux de désordre entre phases ordonnées et désordonnées. Molécules pharmaceutiques mal cristallisées; (iii) Désordres intermoléculaires et défauts de périodicité; (iv) Transitions ordre-désordre; (v) Composés amorphes. Les systèmes étudiés qui présentent un taux de désordre vont des composés inorganiques comme les conducteurs ioniques ou les oxydes supraconducteurs, aux molécules médicaments. Les verres aussi sont étudiés au laboratoire. Il s'agit de verres métalliques préparés par coulée lente qui possèdent de très bonnes qualités mécaniques; ils peuvent donc être travaillés (filage, moulage) dans une large gamme de température sans recristalliser. Des expériences de cristallisation in situ ont été réalisées en diffraction des neutrons afin d'étudier l'influence de la vitesse de chauffage sur ces alliages amorphes.

#### ***C1.2.3.2. Matériaux macromoléculaires:***

Les méthodes de résolution de structures tridimensionnelles des polymères (synthétiques ou naturels) requièrent la combinaison des méthodes de diffraction (rayons-X, électronique) et des méthodes de simulations numériques. En effet, ces macromolécules ne peuvent pas former des cristaux de taille suffisante pour pouvoir être étudiées par les méthodes classiques de cristallographie. Dans certains cas, il est cependant possible d'obtenir un nombre limité de données de diffraction. En effet, certains polymères existent sous forme cristalline ou semi-cristalline à l'état natif. Il est également parfois possible d'ordonner des polymères sous forme de fibres, de films ou de monocristaux de petites tailles. De tels monocristaux obtenus par croissance en solution possèdent généralement une morphologie de type plaquette, d'une épaisseur de quelques dizaines d'Angströms, et d'une surface de l'ordre du micron<sup>2</sup>. Si la dimension de ces cristaux ne permet pas l'utilisation des techniques de diffraction des rayons-X, la diffraction des électrons est, par contre, parfaitement appropriée à leur étude structurale. Elle permet de déterminer les paramètres de la maille cristalline, et la symétrie du groupe d'espace. Les intensités des réflexions peuvent être évaluées, mais leur nombre reste encore insuffisant pour permettre une localisation des atomes dans la maille cristalline. La structure ne peut être résolue que par la construction préalable de modèles stéréochimiques permettant l'analyse des conformations permises pour la chaîne macromoléculaire à l'état solide. Ces modèles sont ensuite testés sous forme d'arrangements moléculaires régis par les éléments de symétrie de la maille cristalline, puis optimisés en tenant compte simultanément de l'énergie réticulaire et des données de diffraction. Ces méthodes ont permis la résolution de plus d'une dizaine de structures tridimensionnelles de polysaccharides linéaires. Le nombre et la qualité de ces résolutions structurales permettent de tirer des conclusions importantes quant aux transitions conformationnelles, aux polymorphismes et à l'hydratation de cette famille de macromolécules biologiques. Ces résolutions s'accompagnent également de développements parallèles dans les méthodes de simulation et de prédiction de polymorphisme cristallin et d'arrangements des chaînes de polymères dans des systèmes de basse symétrie.

#### ***C1.2.3.3. Modélisation mésoscopique :***

Les méthodes traditionnelles de modélisation sont centrées sur une description du système à l'échelle moléculaire (atomistique) ou macroscopique (modèle de continuum). En raison des limitations dues à la puissance de calcul des ordinateurs et de la connaissance théorique générale, la région qualifiée de 'mésoscale' entre ces deux extrémités n'a pas été exploitée. Cependant des développements récents dans ce domaine de modélisation ont permis l'essor de méthodes permettant d'aborder cette échelle méso.

Les éléments qui constituent les unités de base de cette échelle méso sont décrits par des unités fondamentales plus grandes que les modèles moléculaires, qui exigent un détail atomique. Un modèle de polymère est décrit par ses unités monomères plutôt que par l'ensemble des atomes qui le constituent. Les méthodes de simulation déterminent la structure, les propriétés et la dynamique de ces modèles. Les échelles de taille et de temps des méthodes de 'mésoscale' dépassent très largement celles des échelles de la simulation moléculaire. Il est possible d'étudier les liquides complexes, les mélanges de polymère, et la structuration des matériaux à l'échelle du manomètre ou du micron.

La taille caractéristique des modèles 'mésoscales' se situe entre l'échelle atomique et l'échelle du continuum, c'est à dire entre 10 et 100 nm. Quelques exemples typiques de cette échelle de grandeur sont : (i) les domaines cristallins dans les polymères semi-cristallins; (ii) les particules de latex ; (iii) les fibres et les composites ; (iv) les agrégats de détergents.

L'augmentation de l'échelle de taille s'accompagne également d'une augmentation de l'échelle du temps, puisque les processus très rapides dus aux mouvements des atomes ne sont pas inclus dans la description du système. Les exemples d'applications de ces méthodes sont : (i) la formation des micelles ; (ii) les propriétés rhéologiques ; (iii) la miscibilité ; (iv) la température de transition vitreuse ; (v) la morphologie des polymères ; (vi) la diffusion.

La méthode Dissipative Particle Dynamics (DPD) est une méthode de simulation 'mésoscale' d'étude des écoulements dans les fluides complexes, tels que des suspensions, les émulsions et les polymères fondus. Elle fait l'objet d'un nombre croissant d'études théoriques et a été appliquée avec succès à l'étude d'une grande variété de systèmes, comme les écoulements dans des milieux poreux, des suspensions colloïdales, des suspensions polymères et des fluides binaires non-miscibles. L'idée fondamentale de DPD est de décrire le système par différentes particules en interaction soumise aux lois de l'hydrodynamique newtonienne du fluide.

#### **C1.2.4. Recherches des Conformations Bio-Actives**

Les systèmes biologiques utilisent principalement deux modes de communication : un mode moléculaire et un mode électrique. Dans le mode moléculaire, le message est véhiculé par des molécules spécifiques d'un système de reconnaissance donné. Ces molécules possèdent une conformation "biologiquement" active dont l'activité est un résultat complexe faisant intervenir de nombreux facteurs. Pour qu'un substrat puisse interagir avec un récepteur et induire ainsi une réponse biologique, plusieurs critères doivent être réunis simultanément : elles concernent les propriétés moléculaires globales permettant au substrat de diffuser dans la biophase et atteindre l'environnement immédiat du récepteur, puis les propriétés structurales responsables de la spécificité, de l'affinité et de la réversibilité de la fixation du substrat sur le récepteur. Dans ces conditions, on observe entre le substrat et le récepteur de nombreuses interactions non liées faisant intervenir effets stéréo-électroniques, forces de van der Waals, effets hydrophobes. La fonction d'une molécule résulte donc d'un ensemble de propriétés physico-chimiques observables, elles-mêmes attribuables à une structure moléculaire particulière. Les propriétés sont une fonction directe de la structure, tandis que la structure peut, dans une certaine mesure, être déduite des propriétés.

La découverte d'une activité biologique intéressante requiert l'examen de la structure de la molécule correspondante. Pour caractériser complètement les dépendances entre cette activité et la structure initiale, l'approche la plus légitime consiste à caractériser l'interaction substrat-récepteur. Cette approche n'est envisageable que lorsque le récepteur a pu être identifié, isolé, et sa structure tridimensionnelle résolue. Dans ce contexte, un certain nombre d'algorithmes permettent de calculer des propriétés résultant de la structure tridimensionnelle de ce récepteur, d'identifier le ou les sites d'interactions avec le substrat, à l'aide de programmes tels que GRID. Enfin, l'exploration des modes possibles d'arrimage du substrat dans le site actif du récepteur se fait en utilisant des logiciels appropriés qui utilisent les principes de la mécanique moléculaire, voire de la dynamique moléculaire, en prenant éventuellement en compte les molécules de solvant.

Une autre manière d'aborder le problème est l'approche empirique mise en œuvre par les méthodes de relations structure-activité. En l'absence d'information sur le récepteur, les éléments actifs et inactifs d'un échantillon de molécules proches structurellement sont comparés entre eux afin d'établir les relations et les règles empiriques qui régissent leur activité biologique. Quand ces relations sont exprimées quantitativement, on nomme QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) les méthodes correspondantes. Elles s'appuient sur une description quantitative des structures et activités et fournissent des relations formulées mathématiquement. Parmi les descripteurs structuraux, on trouve habituellement des propriétés globales telles que le point d'ébullition, le volume moléculaire, la réfractivité molaire ou encore le log P, ainsi que des paramètres mesurables tels que les paramètres stériques et électroniques. A l'instar de ces méthodes, CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis) exploite pleinement le fait que la structure moléculaire contient implicitement toute l'information requise à l'établissement de relations structure-activité. Son originalité réside dans l'utilisation de descripteurs structuraux tridimensionnels, qui permettent de prendre en compte l'influence de la topologie et autorisent l'étude de molécules flexibles. Plusieurs champs peuvent être évalués (champs stérique, électrostatique, lipophilie moléculaire). Les modèles sont constitués d'une région conformationnelle tridimensionnelle au sein de laquelle les variations de champ sont utilisées pour expliquer les variations d'activité. Les perturbations occasionnées par l'introduction d'une molécule supplémentaire permettent la prédiction de son activité biologique. Les méthodes de QSAR sont couramment mises en œuvre, pour la prédiction et le "design" de nouvelles molécules biologiquement actives, mais également dans le cadre d'une meilleure caractérisation de mécanismes biochimiques. Leur succès contribue à leur utilisation dans les domaines aussi divers que la biochimie, biologie, toxicologie, physiologie,...

### C1.2.5. Les bases de données

L'exposé des différentes facettes de chimie calculatoire permet de mettre en exergue l'impérieuse nécessité de disposer d'accès interactifs à des bases de données. La majorité des programmes de recherche requiert l'utilisation d'au moins une, sinon de plusieurs bases de données. La nature de ces dernières peut être variable : bases de données réactionnelles, bases de données structurales – Cambridge Structural Data Base, Protein Data Base, bases de données génomiques et protéomiques, bases de données propres à des domaines scientifiques (paramètres de champs de forces, banques structurales de motifs monomères, banques non-redondante de motifs structuraux de biomolécules) ou bases de données factuelles.

### C1.3 Publications

Les différentes composantes du CECIC estiment qu'environ 50 permanents et une vingtaine de doctorants et post-doctorants sont directement ou indirectement utilisateurs de nos matériels. Cette utilisation contribue environ à une cinquantaine de publication chaque année.

#### Laboratoire de Cristallographie

- J. Mater. Chem. (1997) 7, 35-39 (J.F. Nicoud, R. Masse, C. Bourgogne, C. C. Evans)  
Chem. Mat. (1998) 10, 847-854 (C.C. Evans, M. Bagieu-Beucher, R. Masse, J.F.Nicoud)
- Physica Polonica A, (1997) vol.92 no.2 (R.Zach, S.Kaprzyk, S.Niziol, J.Tobola, M.Bacmann, D.Fruchart, P.Wolfers)
- J. Alloys Comp. (1997) 262-3 (S.Niziol, J.Tobola, S.Kaprzyk, P.Armatys, R.Zach, M.Bacmann, D.Fruchart)
- J. Magn. Magn. Mat. (1996) 158 708 (J. Tobola, M. Bacmann, D. Fruchart, S. Karpzyk, A. Koumina, S. Niziol, J.L. Soubeyroux, P.Wolfers, R. Zach)
- J. Opt. Soc. Am. B, (2000) 17, 3, 427-432 (J. Zaccaro, J.P. Salvestrini, A. Ibanez, P. Ney, M.D. Fontana)
- Chem. Mater. (2000), 12, 1025-1033 ( C. Bourgogne, Y. Le Fur, P. Juen, P. Masson, J.F. Nicoud, R. Masse)
- American Institute of Physics (2000), 45-56 (M. Cuozzo, Y. Joly, E.K. Hlil, C.R. Natoli)
- Phys. Rev. B (2001) 63, 54110-54115 (J. Garcia, G. Subias, M.G. Proietti, J. Blasco, H. Renevier, J.L. Hodeau, Y. Joly)

#### LEDSS

SALAHUB D.R, CHRETIEN S., MILET A., PROYNOV E.I

Performance of density functionals for transition states.

*Transition State Modeling for Catalysis*, edit par D.G. Truhlar et K. Morokuma, (ACS Symposium Series 721, Washington, D.C., U.S.A., 1999), pp. 20-32.

DEDIEU A., HUTSCHKA F., MILET A.

Transition states for proton transfer reactions in late transition metal chemistry and catalysis: s-bond metathesis pathways.

*Transition State Modeling for Catalysis*, edit par D.G. Truhlar et K. Morokuma, (ACS Symposium Series 721, Washington, D.C., U.S.A., 1999), pp. 100-113.

CANTY A.J., DEDIEU A., HONG J., MILET A., SKELTON B.W., TROFIMENKO S., WHITE A.H.

Coordination geometries for palladium and platinum: Theoretical studies and the synthesis and structure of tris(indazol-1-yl)borate complexes  $\text{MMe}_3(\text{ind})_3\text{BH}$ .

*Inorganica Chimica Acta*, **1999**, 287, 27-36.

MILET A., MOSZYNSKI R., WORMER P.E.S., VAN DER AVOIRD A.

Hydrogen bonding in water clusters: Pair and many-body interactions from symmetry-adapted perturbation theory. *J. Phys. Chem.*, **1999**, 103, 6811-6819.

MILET A., KORONA T., MOSZYNSKI R., KOCHANSKI E.

Anisotropic intermolecular interactions in van der Waals and hydrogen-bonded complexes: What can we get from density functional calculations?

*J. Chem. Phys.*, **1999**, *111*, 7727-7735.

ARNAUD R., JUVIN P., VALLEE Y.

Density functional theory study of the dimerization of the sulfine H<sub>2</sub>CSO.

*J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8880-8886.

ARNAUD R., VETERE V., BARONE V.

A density functional study of the regioselectivity of the methyl radical addition fluoroethanes.

*Chem. Phys. Lett.* **1999**, *293*, 295-301.

ADAMO C., ARNAUD R., SCALMANI G., MULLER H., SAHLI F., BARONI V.

Theoretical study of a new building block for organic conductors: tetrathiapentalene and its radical cation.

*J. Phys. Chem. B*, **1999**, *103*, 6863-6869.

ARNAUD R., ADAMO C., COSSI M., MILLET A., VALLEE Y., BARONE V.

Theoretical study of the addition of hydrogen cyanide to methanimine in the gas phase and in aqueous solution.

*J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *112*, 324-330.

KISIEL Z., BIALKOWSKA-JAWORSKA E., PSZCZOLKOWSKI L., MILET A.,

STRUNIEWICZ C., MOSZYNSKI R., SADLEJ J.

Structure and properties of the weakly bound trimer (H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>HCl. Observed by rotational spectroscopy.

*J. Chem. Phys.*, **2000**, *112*, 5767-5776.

WEI D., PROYNOV E.I., MILET A., SALAHUB D.R.

Solvation of hydroxide anion: A combined DFT and molecular dynamics study.

*J. Phys. Chem. A*, **2000**, *104*, 2384-2395.

MILET A., STRUNIEWICZ C., MOSZYNSKI R., WORMER P.E.S.

Nature and importance of three-body interactions in the (H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>HCl trimer.

*Theoretical Chemistry Accounts*, **2000**, *104*, 195-198.

ARNAUD R., VETERE V., BARONE V.

Quantum mechanical study of regioselectivity of radical additions to substituted olefins.

*J. Comput. Chem.*, **2000**, *21*, 675-691.

SAYAH B., PELLOUX-LEON N., MILET A., PARDILLOS-GUINET J., VALLEE Y.

Highly regioselective Vilsmeier-Haack acylation of hexahydropyrroloindolizine.

*J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2522-2525.

MILET A., STRUNIEWICZ C., MOSZYNSKI R., SADLEJ J., KISIEL Z., BIALKOWSKA-JAWORSKA, E. PSZCZOLKOWSKI L.

Structure and properties of the weakly bound trimer (H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>HCl. Theoretical predictions.

*Chem. Phys.*, **2001**, *271*, 267-282.

ROBERT F., MILET A., KONYA D., GIMBERT Y., GREENE, A.E.

Regiochemistry in the Pauson-Khand reaction: Has a trans effect been overlooked?

*J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5396-5400.

MILET A., STRUNIEWICZ C., MOSZYNSKI R., WORMER P.E.S.

Theoretical study of the protolytic dissociation of HCl in water clusters.

*J. Chem. Phys.*, **2001**, *115*, 349-356.

DE BRUIN T.J.M., MILET A., ROBERT F., GIMBERT Y., GREENE A.E.

Theoretical study of the regiochemistry-determining step of the Pauson-Khand reaction.

*J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7184-7185.

STRUNIEWICZ C., KORONA T., MOSZYNSKI R., MILET A.

Theoretical predictions of vibration-rotation-tunneling dynamics of the weakly bound trimer (H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>HCl.

*Chem. Phys. Lett.*, **2001**, *343*, 588-596.

MILET A., ARNAUD R.

Cyclizations of 4-pentenyl, 5-hexenyl, 6-heptenyl and 7-octenyl fluorinated radicals: A DFT study

*J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6074-6082.

GIMBERT Y., ARNAUD R., DE HOFFMAN E., TABEL J.C.

Gas phase reactivity of isomeric 1,3-benzodithiole anions: tandem mass spectroscopy and DFT theoretical studies.

*J. Phys. Chem. A*, **2001**, *105*, 5221-5231.

TURKI N., MILET A., OUAMERALI O., MOSZYNSKI R., KOSCHANSKI E.

The OH(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> system: Efficiency of ab initio and DFT calculations for two- and three-body interactions.

À paraître dans *Theo. Chem.*

CASIDA M.E.

Jacob's ladder for time-dependent density-functional theory: Some rungs on the way to photochemical heaven.

À paraître dans *Accurate Description of Low-Lying Molecular States and Potential Energy Surfaces*, édité par Mark Hoffmann et Ken Dyllal (ACS Press: Washington, D.C., 200x), (Proceedings of the ACS Symposium, San Diego, Calif., U.S.A., 2001), p. Xxxx.

FADDA E., CASIDA M.E., SALAHUB D.R.

Time-dependent density-functional theory as a foundation for a firmer understanding of sum-over-states density-functional perturbation theory: The "Loc.3" approximation.

*Int. J. Quant. Chem.*, soumis.

HAMEL S., DUFFY P., CASIDA M.E., SALAHUB D.R.

Kohn-Sham orbitals and orbital energies: Fictitious constructs but good approximations all the same.

*J. Electron Spectr. and Related Phenomena*, soumis.

## CERMAV

C. BRETON, R. ORIOL & A. IMBERTY "Conserved structural features in eukaryotic and prokaryotic fucosyltransferases", *Glycobiology*, **8**, 1998, 87-94.



A. IMBERTY & S. PEREZ "Traveling through the potential energy surface of Sialyl Lewis X." **Carbohydrate Mimics. Concepts and Methods**, Chapleur Y. Ed., Wiley VCH, Weinheim, 1998, 349-364.

A. IMBERTY, A. GOHIER, E. JORDAN, I.J. GOLDSTEIN & S. PEREZ "Molecular modeling of native and mutated lima bean lectin :Dissection of lectin/blood group A trisaccharide interactions", **Internet Journal of Chemistry**, **1**, 1998, 10.

I. BRACCINI, A. HEYRAUD & S. PEREZ "Three-dimensional features of the bacterial polysaccharide (1->4)-b-D-glucuronan: a molecular modeling study", **Biopolymers**, **45**, 1998, 165-175.

J.F. ESPINOSA, E. MONTERO, A. VIAN, J.L. GARCIA, H. DIETRICH, R.R. SCHMIDT , M. MARTIN-LOMAS, A. IMBERTY, F.J. CANADA & J. JIMENEZ-BARBERO "*Escherichia coli* b-galactosidase recognizes a high energy conformation of C-lactose, a non hydrolyzable substrate analogue. NMR and modelling studies of the molecular complex", **J. Am. Chem. Soc.**, **120**, 1998, 1309-1318.

J. GRUZA, J. KOCA, S. PEREZ & A. IMBERTY "Comparison of force-fields parametrizations as applied to conformational analysis of ribofuranosides", **J. Mol. Struct. (Theochem)**, **424**, 1998, 269-280.

C. HERVE DU PENHOAT, S.B. ENGELSEN, D. PLUSQUELLEC & S. PEREZ "A structural study of 2-O-lauroylsucrose with molecular modeling and NMR methods", **Carbohydr. Res.**, **305**, 1998, 131-145.

C.BRETON, E. BETTLER, D.H. JOZIASSE, R.A. GEREMIA & A. IMBERTY "Sequence-function relationships in prokaryotic and eukaryotic galactosyltransferases ", 1998, **J. Biochem.**, **123**, 1000-1009.

I. TVAROSKA & F.R. TARAVEL "Computer modeling of polysaccharide-polysaccharide interactions", **Polysaccharides: Structural Diversity and Functional Versatility**, S. Dumitriu Ed., Dekker, 1998, 173-210.

S. SPIESER, K. MAZEAU, M.C. BROCHIER, C. GEY, J.P. UTILLE & F.R. TARAVEL "Conformational properties of a cyclic oligosaccharide: the cyclotriakis-(1->6)-[a-D-glucopyranosyl-(1->4)-b-D-glucopyranosyl] case", **Glycoconjugate J.**, **15**, 1998, 511-521.

M. KOUWIJZER & S. PEREZ " Molecular modeling of agarose helices, leading to the prediction of crystalline allomorphs", **Biopolymers**, **46**, 1998, 11-29.

A. IMBERTY, N. MOUHOUS-RIOU, P. ROLLIN, S. CASSEL, C. LORIN & S. PEREZ "Crystal and Molecular Structures of two azo-heterocyclic hybrids derived from 6-thio-D-galactopyranose", **J. Carb. Chem.**, **17**, 1998, 923-936

A. IMBERTY, J. GRUZA, N. MOUHOUS-RIOU, B. BACHET & S. PÉREZ "The crystal and molecular structure of a diglycosylamine: the N-analogue of peracetylated a,b-trehalose" **Carbohydr. Res.**, **311**, 1998, 135-146.

K. MAZEAU & S. PEREZ "The preferred conformations of the four oligomeric fragments of Rhamnogalacturonan II", **Carbohydr. Res.**, **311**, 1998, 203-217.

C. PETKOWICZ, F. REICHER, K. MAZEAU "Conformational analysis of galactomannans: from oligomeric segments to polymeric chains", **Carbohydr. Polym.**, **37**, 1998, 25-39

A. IMBERTY & C.W. VON DER LIETH "The ligand's personality", **Carbohydrates in Europe**, **23**, 1998, 30-35.

L. CATOIRE, M. PIERRON, C. MORVAN, C. HERVE DU PENHOAT & R. GOLDBERG "Investigation of the action patterns of PME isoforms through kinetic analyses and NMR spectroscopy. Implications in cell-wall expansion", **J. Biol. Chem.**, **273**, 1998, 33150-33156.

S. PEREZ, A. IMBERTY, S.B. ENGELSEN, J. GRUZA, K. MAZEAU, J. JIMENEZ-BARBERO, A. POVEDA, J.F. ESPINOSA, B.P. VAN EYCK, G. JONHSON, A.D. FRENCH, M.L.C.E. KOUWIJZER, D.J. GROOTENHUIS, A. BERNARDI, L. RAIMONDI, H. SENDEROWITZ, V. DURIER, G. VERGOTEN, & K.RASMUSSEN "A comparison and chemometric analysis of several molecular mechanics force fields and parameters sets applied to carbohydrates", **Carbohydr. Res.**, **314**, 1998, 141-155.

C.A. BUSH, M. MARTIN-PASTOR & A. IMBERTY "Structure and conformation of complex carbohydrates of glycoproteins, glycolipids and bacterial polysaccharides", **Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.**, **28**, 1999, 269-293.

A.S. PIRLET, L. GUENTAS, A. HEYRAUD, P. PHEULPIN, M. VIJILAYAKSHMI, J.N. BARBOTIN, B. COURTOIS & J. COURTOIS "Influence of acetyl substituent on oligoglucuronans separation by anion exchange chromatography", **Carbohydr. Polym.**, **38**, 1999, 155-160.

R. ORIOL, R. MOLLICONE, A. CAILLEAU, L. BALANZINO & C. BRETON "Divergent evolution of fucosyltransferase genes from vertebrates, invertebrates and bacteria", **Glycobiology**, **9**, 4, 1999, 323-334

C.L.O. PETKOWICZ, M. RINAUDO, M. MILAS, K. MAZEAU, T. BRESOLIN, F. REICHER & J.L.M.S. GANTER "Conformation of galactomanan, experimental and modeling approaches", **Food Hydrocoll.**, **13**, 1999, 263-266.

E. TYLIANAKIS, A. SPYROS, P. DAIS, F.R. TARAVEL & A. PERICO "NMR study of the rotational dynamics of linear homopolysaccharides in dilute solutions as a function of linkage position and stereochemistry", **Carbohydr. Res.**, **315**, 1999, 16-34.

A. IMBERTY, C. MONIER, E. BETTLER, S. MORERA, P. FREEMONT, M. SIPPL, H. FLÖCKNER, W. RÜGER & C. BRETON "Fold recognition study of  $\alpha$ 3-galactosyltransferase and molecular modeling of the nucleotide sugar-binding domain", **Glycobiology**, **9**, 1999, 713-722.

P. PETROVA, J. KOCA & A. IMBERTY "Potential energy hypersurfaces of nucleotide-sugars. *Ab-initio* calculations, force-field parameterization and exploration of flexibility", **J. Am. Chem. Soc.**, **121**, 1999, 5535-5547.

N. NAVARRE, N. AMIOT, A. VAN OIJEN, A. IMBERTY, A. POVEDA, J. JIMENEZ-BARBERO, A. COOPER, M.A. NUTLEY & G.J. BOONS " Synthesis and conformational analysis of a conformationally constrained trisaccharide and complexation properties with Concanavalin A", **Chemistry Eur. J.**, **5**, 1999, 2281-2294.

C. HERVE DU PENHOAT, C. GEY, P. PELLERIN & S. PEREZ "An NMR solution study of the mega-oligosaccharide, rhamnagalacturonan II", **J. Biomol. NMR**, **14**, 1999, 253-271.

I. BRACCINI, R.P. GRASSO & S. PEREZ "Conformational and configurational features of acidic polysaccharides and their interactions with calcium ions: a molecular modeling investigation", **Carbohydr. Res.**, **317**, 1999, 119-130.

C. BRETON & A. IMBERTY "Structure-function studies on glycosyltransferases", **Curr. Opin. Struct. Biol.**, **9**, 1999, 563-571.

A. IMBERTY, E. BETTLER, M. KARABABA, K. MAZEAU, P. PETROVA & S. PÉREZ "Building sugars: The sweet part of structural biology". **Perspectives in Structural Biology**, M. Vijayan, N. Yathindra & A.S. Kolaskar, Eds., Indian Academy of Sciences and Universities Press, Hyderabad., 1999, 392-409.

S. PEREZ & M.L. KOUWIJZER "Shapes and interactions of polysaccharide chains", **Carbohydrates. Structures, Dynamics and Syntheses**, P. Finch Ed., Kluwer Pubs., 1999, ch. 7, 258-293.

L. GONZALEZ, M. BERNABE, J.F. ESPINOSA, P. TEJERO-MATEO, A. GIL-SERRANO, N. MANTEGAZZA, A. IMBERTY, H. DRIGUEZ & J. JIMENEZ-BARBERO "Solvent dependent conformational behaviour of lipochitooligosaccharides related to NOD factors", **Carbohydr. Res.**, **318**, 1999, 10-19.

A.C. O'SULLIVAN & S. PEREZ "The relationship between internal chain length and crystallinity in starch", **Biopolymers**, **50**, 1999, 381-390.

P. LANGAN, Y. NISHIYAMA & H. CHANZY "A revised structure and hydrogen bonding system in cellulose II from a neutron fiber diffraction analysis", **J. Am. Chem. Soc.**, **121**, 1999, 9940-9946.

J.Y. ZOU, G. KLEYWEGT, J. STAHLBERG, H. DRIGUEZ, W. NERINCKX, M. CLAEYSSSENS, A. KOIVULA, T.T. TEERI & T.A. JONES "Crystallographic evidence for ring distortion and protein conformational changes during catalysis in Cel6A from *Trichoderma reesei*", **Structure**, **7**, 1999, 1035-1045.

S. PEREZ, K. MAZEAU & C. HERVE DU PENHOAT "The three-dimensional structures of the pectic polysaccharides", **Plant Physiol. Biochem.**, **38**, 2000, 37-55

A. IMBERTY, C. GAUTIER, J. LESCAR, S. PEREZ, L. WYNS & R. LORIS "An unusual carbohydrate binding site revealed by the structures of two *Maackia amurensis* lectins complexed with sialic-acid containing oligosaccharides" **J. Biol. Chem.**, **275**, 2000, 17541-17548

C. PICARD, J. GRUZA, C. DEROUET, C. RENARD, K. MAZEAU, J. KOCA, A. IMBERTY & C. HERVE DU PENHOAT "A conformational study of the xyloglucan oligomer, XXXG, by NMR spectroscopy and molecular modeling", **Biopolymers**, **54**, 2000, 11-26.

A. IMBERTY & S. PEREZ "Aspects structuraux et thermodynamiques des interactions protéines-glucides", **Les Ecoles Physiques et Chimie du Vivant** **2**, 2000, 57-64.

R. LORIS, H. DE GREVE, M.-H. DAO-THI, J. MESSENS, A. IMBERTY & L. WYNS "Structural basis of carbohydrate recognition by lectin II from *Ulex europaeus*, a protein with a promiscuous carbohydrate binding site", **J. Mol. Biol.**, **301**, 2000, 987-1002.

S. PÉREZ, C. GAUTIER & A. IMBERTY " Oligosaccharide conformations by diffraction methods", dans **Oligosaccharides in Chemistry and Biology: A Comprehensive Handbook**, B. Ernst, G. Hart, P. Sinay, Eds, Wiley/VCH, 2000, 969-1001.

K. HAXAIRE, I. BRACCINI, M. MILAS, M. RINAUDO & S. PEREZ "Conformational behavior of hyaluronan in relation to its physical properties as probed by molecular modeling", **Glycobiology**, **10**, 2000, 587-594.

J. KOCA, M. LUDIN, S. PEREZ & A. IMBERTY " Single-coordinate-driving method in molecular docking. Application to modeling of guest inclusion in cyclodextrin ", **J. Mol. Graph. Model.**, **18**, 2000, 108-118.

- G.M. BRADBROOK, J.R. FORSHAW & S. PEREZ "Structure/thermodynamics relationships of lectin-saccharide complexes. The *Erythrina corallodendron* case", **Eur. J. Biochem**, **267**, 2000, 4545-4555.
- R.J. VIETOR, K. MAZEAU, M. LAKIN & S. PEREZ "A priori crystal structure prediction of native cellulose", **Biopolymers**, **54**, 2000, 342-354
- P. PETROVA, J. KOCA & A. IMBERTY "Effect of cation concentration on molecular dynamics simulations of UDP-glucose" **Molecular Simulation**, **24**, 325-340, 2000
- S.B. ENGELSEN & S. PEREZ "Unique similarity of the asymmetric trehalose solid-state hydration and the diluted aqueous-solution hydration", **J. Phys. Chem. B**, **104**, 2000, 9301-9311
- C. MONTEIRO, S. NEYRET, J. LEFORESTIER & C. HERVE DU PENHOAT "Solution conformation of various uridine diphosphoglucose salts as probed by NMR spectroscopy", **Carbohydr. Res.**, **329**, 2000, 141-155.
- G.M. BRADBROOK, K. GESSLER, G.L. COTE, F. MOMANY, P. BIELY, P. BORDET, S. PEREZ & A. IMBERTY "Xray structure determination and modeling of the cyclic tetrasaccharide *cyclo*{-6)-alpha-D-Glcp-(1-3)-alpha-D-Glcp-(1-6)-alpha-D-Glcp-(1-3)-alpha-D-Glcp-(1-)}", **Carbohydr. Res.**, **329**, 2000, 655-665.
- A. IMBERTY & S. PEREZ "Structure, conformation and dynamics of bioactive oligosaccharides: theoretical approaches and experimental validations", **Chem. Rev.** **100**, 2000, 4567-4588.
- G. PARSIEGLA, C. REVERBEL-LEROY, C. TARDIF, J.P. BELAICH, H. DRIGUEZ & R. HASER "Crystal structures of the cellulase Cel48F in complex with inhibitors and substrates give insights into its processive action", **Biochemistry**, **39**, 2000, 11238-11246.
- W.P. BURMEISTER, S. COTTAZ, P. ROLLIN, A. VASELLA & B. HENRISSAT " High resolution X-ray crystallography shows that ascorbate is a cofactor for myrosinase and substitutes for the function of the catalytic base", **J. Biol. Chem.**, **275**, 2000, 39385-39393.
- K. MAZEAU, S. PEREZ & M. RINAUDO "Predicted influence of *N*-acetyl group content on the conformational extension of chitin and chitosan chains", **J. Carbohydr. Chem.**, **19**, 2000, 1269-1284.
- E. MIKROS, G. LABRINIDIS & S. PEREZ "Conformational analysis of *C*-disaccharides using molecular mechanics calculations", **J. Carbohydr. Chem.**, **19**, 2000, 1319-1349.
- M. PETITOU, A. IMBERTY, P. DUCHAUSSOY, P.A. DRIGUEZ, I. LEDERMAN, F. GOUVERNEC, J.M. STRASSEL, P. SIZUN, S. PÉREZ & J.M. HERBERT "Experimental proof for the structure of a thrombin-inhibiting heparin molecule", **Chem. Eur. J.** **7**, 2001, 858-873.
- P. PETROVÁ, C. MONTEIRO, C. HERVÉ DU PENHOAT, J. KOCA, A. IMBERTY "Conformational behavior of nucleotide-sugar in solution: Molecular dynamics and NMR study of solvated uridine diphosphate-glucose in the presence of monovalent cations", **Biopolymers**, **58**, 2001, 617-635.
- P. LANGAN, Y. NISHIYAMA & H. CHANZY "X-ray structure of mercerized cellulose II at 1 Å resolution", **Biomacromolecules**, **2**, 2001, 410-416.

P. REZACOVA, J. LESCAR, J. BRYNDA, R. STOURACOVA, M. FABRY, M. HOREJSI, J. SEDLACEK & G.A. BENTLEY "Structural basis of HIV-1 and HIV-2 protease Inhibition by a monoclonal antibody", **Structure**, **9**, 2001, 887-895

J. LESCAR, A. ROUSSEL, M.W. WIEN, J. NAVAZA, S.D. FULLER, G. WENGLER, G. WENGLER & F.A. REY "The fusion glycoprotein shell from Semliki Forest Virus: an icosahedral assembly primed for fusogenic activation at endosomal pH", **Cell**, **105**, 2001, 137-148

P. PETROVA, J. KOCA & A. IMBERTY "Molecular dynamics simulations of solvated UDP-glucose in interaction with Mg<sup>2+</sup> cations", **Eur. J. Biochem.**, **268**, 2001, 5365-5374.

S. VLACHOU, A. POLITOU, P. DAIS, K. MAZEAU & F. R. TARAVEL "Structure and dynamics of the branched polysaccharide scleroglucan in dilute solutions studied by 1D and 2D NMR spectroscopy", **Carbohydr. Polym.**, **46**, 4, 2001, 349-363

C. VANHAVERBEKE, A. HEYRAUD, W. ACHOUAK & T. HEULIN "Structural analysis of the exopolysaccharide from Burkholderia caribensis strain MWAP71", **Carbohydr. Res.**, **334**, 2001, 127-133.

C. MONTEIRO & C. HERVÉ DU PENHOAT "Translational diffusion of dilute aqueous solutions of sugars as probed by NMR and hydrodynamic theory", **J. Phys. Chem.**, **105**, 2001, 9827-9833.

I. BRACCINI & S. PÉREZ "Molecular basis of Ca<sup>2+</sup>-induced gelation in alginates and pectins: the egg-box model revisited", **Biomacromolecules**, **2**, 2001, 1089-1096

## C2.1 - Budget (en euros)

L'objectif principal de ces crédits d'équipement est de permettre la mise en œuvre de nouvelles technologie telles celles relatives aux grappes de PC, mais aussi de pouvoir prendre en charge de nouveaux codes de calculs.

Type de crédits	2003	2004	2005	2006
Equipement et moyens de calcul	37500€	37500€	37500€	37500€
Fonctionnement	0	0	0	0
Vacations	0	0	0	0

### C2.2 - Liste des achats de matériels

Augmentation du nombre de nœud de l'IBM SP et installation de disques SSA	<b>150000€</b>
Doublement de la puissance de la SGI Origin	<b>75000€</b>
Installation d'une ferme d'une trentaine de PC	<b>75000€</b>
Total	<b>300000€</b>

### C2.3 Financement prévu (en euros)

Période	labo	CNRS	PPF	Total
2003-2006	112000 (A)	38000 (D)	150000 (D)	300000

A : Acquis    D : Demandé

### C3 - Liste des équipes participant au programme ou utilisatrices des équipements collectifs décrits dans le programme

Identification de l'équipe (Type, Numéro, Intitulé)	Nom et prénom du responsable	DS
---	------------------------------	----

<b>UMR 5616 - Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité (LEDSS)</b>	Pr. Y. VALLEE	4
Equipe Chimie Biomimétique	Pr. J.L. PIERRE	
Equipe Synthèse et Réactivités de Composés Azotés	Pr. Y. VALLEE	4
Equipe Synthèse de Produits Naturels	DR. A. GREENE	
Equipe Ingénierie Moléculaire & Chimie Bioorganique	Pr. P. DUMY	
Equipe Matériaux Biomédicaux	Dr. C. MORIN	4
Equipe Chimie Théorique	Pr. M. CASIDA	
<b>UMR 5630 – Laboratoire d'Electrochimie et de Photochimie Redox (LEOPR)</b>	Dr. A. DERONZIER	4
Equipe Electrochimie et Photochimie Coordination	Dr. A. DERONZIER	4
Equipe Reconnaissance et Activation Electrochimique	Dr. J. C. MOUTET	
Equipe Bioélectrochimie	Dr. S. COSNIER	4
Equipe Physico-Chimie des Interfaces	Pr. P. LABBE	4
<b>UPR 5301 – Centre de Recherche sur les Macromolécules Végétales (CERMAV)</b>	Dr. Serge PEREZ	4
Equipe et propriétés des Glycomatériaux	Pr Alain DUFRESNE	4
Equipe Chimie et physicochimie des polysaccharides	Pr. Marguerite RINAUDO	4
Equipe Structure Interaction et Dynamique Biomolécules	Dr. C. HERVE DU PENHOAT	4
Equipe Glycochimie et Biotechnologie Oligosaccharides	Dr. H. DRIGUEZ	4
Equipe Glycobiologie Moléculaire	Dr. A. IMBERTY	4
Equipe Biochimie des parois végétales	Pr. Jean-Paul JOSELEAU	5
<b>UPR 5031 – Laboratoire de Cristallographie</b>	Dr. G. TOURILLON	2
Equipe Diffraction X et microstructures	Dr. P. BORDET	2
Equipe Intermétalliques et Interstitiels	Dr. D. FRUCHART	2
Equipe Spectroscopie X et diffractions résonnantes	Dr J.L. HODEAU	2
<b>UMR 5063 Département Pharmacochimie Moléculaire</b>	Pr. J.L. DECOUT	4

L'ensemble de ces laboratoires recouvre une population des plus de 400 chimistes, physico-chimiques, pharmaciens, biochimistes,... Au travers des actions de recherche et des projets des différentes équipes des laboratoires partenaires, peuvent être énoncés les principaux domaines de recherches et d'applications qui suivent : **la chimie fine**, (synthèse des produits naturels, catalyseurs, complexes récepteurs-substrats, extractants de radio-éléments, anti-cancéreux, anti-rejets, nutriments,...) **les macro-molécules biologiques** (protéines, oligo- et polysaccharides, oligonucléotides,...) et leurs conjugués, **les matériaux**... Les substrats étudiés au sein des différents programmes de recherche sont de nature multiple. Ils se caractérisent par une distribution de masse moléculaire couvrant plusieurs ordres de grandeurs (de quelques dizaines d'atomes, à plusieurs centaines, voire plusieurs milliers). Ces substrats peuvent se présenter soit sous forme gazeuse, liquide, gel, colloïdale, solide cristallin, solide amorphe,...