

## Introduction générale

---

Une biomolécule est une molécule qui participe au processus métabolique et à l'entretien d'un organisme vivant, par exemple les glucides, les lipides, les protéines, et les acides nucléiques. On parle aussi de biomolécules pour des molécules identiques à celles trouvées dans le vivant, mais obtenues par d'autres moyens, par exemple dans les conditions qui prévalent dans l'espace (thème de l'exobiologie) ou dans des processus purement géophysiques. Les molécules de grande taille peuvent être appelées macromolécules. Elle peuvent être classées en tant que biopolymères (lignine, cellulose,...) ou en tant que macromolécules naturelles (protéines, acides nucléiques,...). Ces macromolécules peuvent avoir une structure primaire, secondaire, tertiaire, quaternaire. [1]

Les glucides représentent la plus importante source de biomasse sur la planète Terre et leur complexité, surtout en termes de variations structurales, n'a pas d'égale dans les autres classes de polymères biologiques. Du point de vue chimique, les sucres sont des polyhydroxy-cétones ou polyhydroxy-aldéhydes. Les monosaccharides ont une formule générale du type  $C_xH_{2x}O_x$  avec un nombre d'atomes de carbone de la chaîne principale qui peut varier de trois à dix unités. Une caractéristique générale des sucres est qu'un des atomes de carbone porte une fonction de type céto- ou aldéhyde et pour les structures à cinq (*pentoses*) et six atomes de carbone (*hexoses*), la condensation intramoléculaire est à l'origine de la structure cyclique (*furanose* ou *pyranose*) qui est la forme prédominante en solution. La cyclisation donne origine à un nouveau centre chiral dans la molécule, le carbone anomère C1, qui peut avoir deux configurations appelées  $\alpha$  ou  $\beta$ . Ce carbone anomère peut se condenser avec un des hydroxyles d'un deuxième monosaccharide pour donner un *disaccharide*. Ainsi, l'addition de monomères résulte en la formation de structures dont la complexité augmente considérablement avec le nombre de résidus. Les structures les plus simples, linéaires ou branchées, sont formées par l'addition de deux à cinq monomères et sont nommées en utilisant les préfixes di-, tri-, tetra- et pentasaccharides. Le terme *oligosaccharides*, concerne des molécules qui contiennent jusqu'à une vingtaine de monosaccharides. Quand la taille et la complexité de la structure deviennent très importantes (plus de 20 résidus) on parle d'une manière générale des *polysaccharides*. [2]

## Introduction générale

---

Les aliments ont tous un rôle bien précis à jouer. Lipides, protéines, fibres et bien sûr, glucides sont consommés par l'être humain chaque jour. On s'intéressera ici plus particulièrement aux glucides. Les glucides sont aussi appelés hydrates de carbone ou même, sucres. Il existe plusieurs glucides et ils forment une famille très particulière dont les molécules sont de taille et de structures très diverses. Il existe ainsi trois types de glucides et sont très différents. La première catégorie présente les monosaccharides, ce qui signifie qu'ils ne sont composés que d'une seule molécule. Parmi cette catégorie, on pense notamment au galactose, au fructose et enfin au glucose. Mais ces derniers ne sont présents qu'en toute petite quantité dans les aliments. La seconde catégorie de glucides regroupe les disaccharides, constitués de deux molécules. Parmi eux, se trouve le lactose (association de galactose et de glucose), mais aussi le plus connu, le saccharose formé de glucose et de fructose, que l'on trouve dans la canne à sucre ou dans la betterave. La dernière catégorie compte les polysaccharides, connus aussi sous le nom de sucres complexes. Leur constitution présente un enchaînement plus ou moins long de molécules [3]. Il s'agit plus particulièrement du cas de l'amidon, présent surtout dans les céréales et dans certains fruits et légumes. Grâce aux enzymes digestives, il aboutit à du glucose, par la suite absorbé par l'intestin et employé par toutes les cellules du corps humain. Les glucoses ont trop souvent été critiqués, car soit disant, ils feraient grossir. Or, ils sont tout à fait indispensables à une alimentation équilibrée. Les glucides, en effet, s'ils ne sont pas consommés en quantité suffisante, l'organisme sera dans l'obligation de chercher des calories ailleurs, par exemple auprès des lipides. [4]

Il est très important, de surcroît, de ne pas engager de jeûne, car durant cette période, l'organisme est obligé de procéder à la fabrication de glucides par la dégradation des protéines, alors que ce n'est absolument pas leur rôle. Mais bien que les glucides soient des nutriments essentiels à notre alimentation, il ne faut pas les consommer en excès. L'organisme, en effet, lorsqu'il a, à sa disposition, trop de glucides, n'a pas d'autre choix que de les entreposer sous forme de graisse, ce qui contribue alors à augmenter la quantité de tissu adipeux. Ainsi, une nutritionniste, par exemple, vous conseillera de constituer votre alimentation de 250 grammes (200 Kcal) par jour de glucides, ce qui représente environ, la moitié de la ration journalière. Mais il faut prendre soin de bien choisir le type de glucides à consommer, en privilégiant les aliments à base d'amidon, tel que les pâtes cuites, le riz cuit, la pomme de terre

## Introduction générale

vapeur, la baguette, la biscotte ou encore le pain de mie. Il est important, en outre de limiter l'apport de sucres simples, pas plus de 50 grammes. En résumé, les glucides sont essentiels pour composer une bonne alimentation, mais il faut savoir les doser [5].

Comme étude, on prend deux monosaccharides le  $\beta$ -D mannose, et le  $\beta$ -D-glucose.

D-Mannose est un sucre naturel simple qui semble être une alternative sûre et pratique pour le traitement des infections urinaires (UTI). D-Mannose est absorbé huit fois plus lentement que le glucose, et en cas d'ingestion, n'est pas transformé en glycogène ou stocké dans le foie, mais va plutôt directement dans le flux sanguin au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur. Ainsi, le D-Mannose est essentiellement filtrées par les reins et acheminés vers la vessie. (6-7)

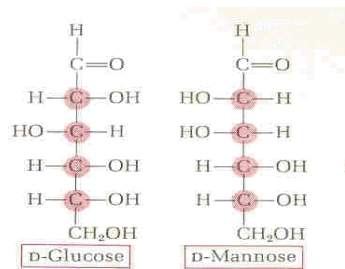


Figure1 : D-glucose et D-mannose

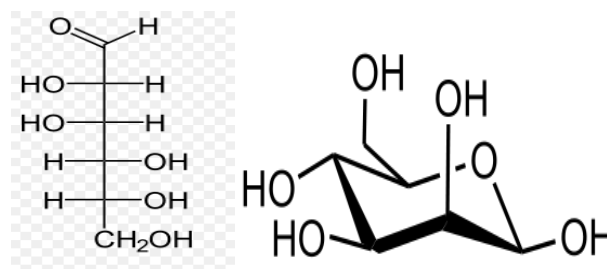


Figure 2 : Projection de Fischer      figure 3:  $\beta$ -D-Mannopyranose

Le glucose est un aldohexose, principal représentant des oses (sucres). Par convention, il est symbolisé par Glc. Il est directement assimilable par l'organisme. Il se présente sous forme d'une poudre blanche, d'une saveur sucrée caramélisant à partir

## Introduction générale

---

de 150 °C. Il est soluble dans l'eau, l'éthanol et la pyridine mais insoluble dans l'éther diéthylique et les solvants organiques.

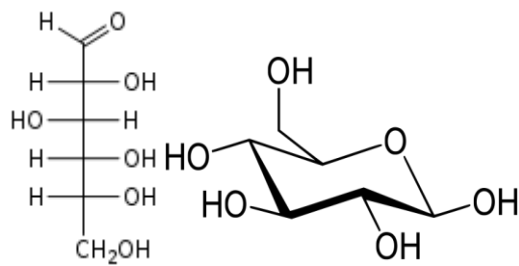


Figure 4 : Projection de Fischer      figure 5 : β-D-glucopyranose

Le glucose représente la principale source d'énergie de l'organisme. Il représente un glucide simple. Un glucide simple est une molécule que l'on ne peut pas décomposer en plusieurs autres glucides. Le glucose comprend six atomes de carbone c'est la raison pour laquelle il porte le nom d'hexose. Le glucose provient de l'alimentation. Néanmoins il est nécessaire de savoir que les aliments ne contiennent pas du glucose sauf le raisin qui lui en contient. Le plus souvent, le glucose provenant des aliments est inclus dans les glucides plus complexes tels que l'amidon, le maltose etc. Pour obtenir du glucose à partir de ces substances il est nécessaire de faire intervenir une enzyme qui est présente à l'intérieur de la muqueuse du tube digestif c'est-à-dire des cellules qui tapissent l'intestin grêle. Cette enzyme transforme les glucides en glucose [8].

Le glucose arrive dans le sang de trois façons:

1. Dans le sang, la principale source de glucose provient des glucides qu'on mange.
2. Le corps transforme une certaine quantité de glucose des glucides qu'on mange en une substance chimique appelée glycogène, qui est ensuite stockée dans le foie. Si la glycémie baisse trop, le foie retransformera le glycogène en glucose et l'enverra dans le sang pour faire augmenter la glycémie.
3. Lorsque les aliments ne contiennent pas suffisamment de glucides et que les réserves de glycogène sont épuisées, la glycémie baisse. Le corps transforme alors ses réserves de graisse et de protéines en glucose par un processus appelé « gluconéogenèse ». [9]

## Introduction générale

---

Les organismes vivants sont constitués essentiellement de macromolécules formées de longues chaînes d'atomes qui adoptent, en se repliant, une structure spatiale bien définie. La fonction biologique de chaque macromolécule est étroitement reliée à sa structure, d'où l'intérêt de déterminer celle-ci. Depuis les années 50, l'importance des relations structure-fonction a largement encouragé le développement de méthodes de détermination de structures moléculaires (Fourme, Janin, 1990). d'apprêt ces méthodes on trouve la modélisation moléculaire.

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules.

La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de prévoir de telles transformations. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures.

Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. [10]

La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité".

L'utilisation de l'informatique a permis de mettre au point un outil performant : La modélisation moléculaire.

Modéliser une molécule consiste à préciser, **à partir de calculs**, la position des atomes qui la constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie. Les utilisateurs de la modélisation moléculaire se divisent en deux groupes :

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

La Mécanique Quantique (MQ) : est basée sur la résolution d'une équation différentielle fonction des seules coordonnées électroniques du système (équation de Schrödinger). Le principe de ces calculs est d'exprimer les orbitales moléculaires comme combinaisons d'orbitales atomiques ou "**bases**". La méthode de Hückel et la méthode de Hartree-Fock (calculs semi-empiriques et *ab initio*) mettent en jeu

## Introduction générale

---

différentes approximations correspondant à différentes "**méthodes**". La méthode de la fonctionnelle de densité (DFT) calcule l'énergie du système à partir de la densité et non plus des orbitales moléculaires. Cette dernière méthode demande moins de calculs pour des résultats similaires. Le choix du type de calcul dépendra donc du problème étudié (degré de liberté du système et précision souhaitée du calcul) et évidemment des ressources de calculs (puissance de l'ordinateur) :

Limitation du nombre d'atomes par le potentiel de calcul de la machine.

Coût en temps (et donc en argent) : pour  $n$  orbitales, il y a  $n^4$  calculs *ab initio* et  $n^2$  ou  $n^3$  calculs semi-empiriques suivant les approximations admises; le nombre de calcul varie *linéairement* avec le nombre d'atomes en mécanique moléculaire.

Mécanique Moléculaire : La mécanique moléculaire est une méthode d'analyse conformationnelle basée sur l'utilisation de champs des forces empiriques et la minimisation d'énergie.

Les possibilités et limitations de la Mécanique Moléculaire

<i>Elle permet</i>	<i>Elle ne permet pas</i>
(i) de décrire l'énergie en fonction de coordonnées atomiques (enthalpie) (ii) de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformères stables	(i) de décrire l'énergie en fonction du temps et de la température (entropie, énergie libre) (ii) de franchir des barrières énergétiques

Le Champ de Forces : L'énergie potentielle  $E_{\text{tot}}$  est calculée avec un modèle empirique où le système est constitué d'un ensemble de "boules" (atomes) et de "bâtonnets" (liaisons). Les interactions entre les atomes se décomposent en une composante intramoléculaire (énergies de déformation harmoniques des liaisons, des angles et dièdres) et une composante "intermoléculaire" décrivant les interactions entre atomes "non liés" (c'est à dire séparés par plus de deux liaisons).

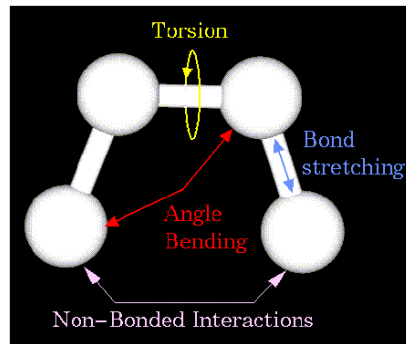


Figure 6 : les interactions [11]

$E_{\text{tot}} = E_{\text{stretching}}$  (déformation des liaisons) +  $E_{\text{bending}}$  (déformation des angles) +  $E_{\text{torsion}}$  (déformation des angles dièdres) +  $E_{\text{non-bonded}}$  (interactions non-liées).

$E_{\text{tot}}$  dépend de  $3N$  variables ( $N$  étant le nombre d'atomes de la molécule):

$$E_{\text{tot}}(XN) = E_{\text{tot}}(x_1, y_1, z_1, x_2, y_2, z_2, \dots, x_N, y_N, z_N).$$

1) Energies des interactions liées :

Les déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes"

- a) *Déformation des liaisons*
- b) *Déformation des angles*
- c) *Déformation des dièdres*

2) Interactions intermoléculaires - "non - liées"

Toutes ces interactions non liées concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Les interactions sont décrites par deux termes : un terme de LENNARD-JONES, aussi appelé terme de VAN DER WAALS et un terme électrostatique.

- a) *Interactions de van der Waals*
- b) *Interactions électrostatiques*

Minimisation d'énergie : La fonction d'énergie totale présente de nombreux minima et maxima. Il n'existe pas de méthode mathématique générale qui permette de trouver le minimum global (c'est-à-dire le plus bas) de cette fonction. On emploie donc des méthodes d'analyse numérique qui permettent de trouver des minima locaux.

Dynamique Moléculaire : En Dynamique Moléculaire (DM), on fait l'hypothèse que les différentes configurations du système peuvent être générées par intégration des équations de mécanique classique de NEWTON. Le résultat de cette intégration

## Introduction générale

---

donne la trajectoire (*positions*) et les *vitesse*s des atomes au cours du temps. L'algorithme permet de calculer l'accélération  $a_i$  s'appliquant sur chaque atome  $i$  de masse  $m_i$  :

$$F_i = m_i \times a_i \text{ et } \frac{d^2 r_i}{dt^2} = \frac{F_i}{m_i}$$

La force dérivant d'une fonction empirique de l'énergie potentielle, on obtient :

$$F_i = \frac{\partial U}{\partial r_i}$$

La modélisation moléculaire fait référence à l'ensemble de méthodes théoriques et de calcul numériques pour l'étude des propriétés et du comportement des systèmes moléculaires. Elle s'applique dans différents domaines comme la chimie théorique, la biologie et les sciences de matériaux. Contrairement à la chimie quantique (où les électrons sont considérés de manière explicite), la modélisation moléculaire calcule l'énergie des atomes au moyen d'approximations semi-classiques. La simplification considérable des calculs qui en résulte permet de travailler sur des molécules de grande taille, telles que les macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques, polysaccharides), ou sur des systèmes comportant un grand nombre de molécules.[12]

Ces macromolécules dans la cellule baignent dans un solvant, l'eau, qui, par des phénomènes dits de solvation, intervient d'un point de vue stérique et électrostatique dans la stabilisation de leurs structures tridimensionnelles et lors de leurs interactions. L'étude de la solvation des biomolécules apparaît indispensable pour rationaliser l'influence de l'eau sur les processus biochimiques et représente donc un enjeu majeur de la biologie moderne.

Les méthodes expérimentales, telles que la cristallographie par diffraction des rayons X et la résonance magnétique nucléaire (RMN), permettent aujourd'hui d'identifier un certain nombre de molécules d'eau fortement immobilisées dans les premières couches d'hydratation de nombreux acides nucléiques et protéines [Drew et Dickerson, 1981, Kovacs *et al.* 1997, Makarov *et al.* 2002]. Mais ces méthodes ne permettent pas de quantifier ni de rationaliser précisément les effets de la solvation dans les processus de structuration et de complexation. D'autres méthodes expérimentales basées sur des mesures thermodynamiques apportent des informations énergétiques sur l'hydratation des édifices macromoléculaires. Elles permettent en particulier de mesurer l'énergie libre de solvation, grandeur thermodynamique



## Introduction générale

---

intervenant dans le repliement et la complexation des biomolécules, ainsi que dans la catalyse enzymatique [Schwabe, 1997, Robinson et Sligar, 1998]. Mais les résultats obtenus par ces méthodes thermodynamiques, dont l'interprétation se révèle souvent ambiguë, sont difficiles à relier aux informations structurales de l'hydratation. Ces différentes méthodes expérimentales, si elles sont de plus en plus précises, ne donnent chacune que des informations partielles sur la solvation et la dynamique des macromolécules biologiques.

Les méthodes théoriques de modélisation moléculaire présentent un grand intérêt pour l'étude de la structure et de la solvation des macromolécules biologiques. En particulier, les simulations de dynamique moléculaire, basées sur des principes de physique statistique, permettent de résoudre numériquement les équations du mouvement de tous les atomes d'un système moléculaire donné en solution, et donc d'étudier son évolution dynamique [Leach, 1996, Frenkel et Smit, 1996]. La puissance croissante des ordinateurs permet aujourd'hui de calculer les trajectoires dynamiques de molécules biologiques de taille importante sur des durées atteignant des dizaines de nanosecondes (et même dans quelques rares cas une microseconde), ce qui représente déjà un temps caractéristique de plusieurs phénomènes biologiques. Afin d'étudier précisément la solvation des biomolécules en modélisation moléculaire, deux principales familles de méthodes de représentation du solvant se distinguent. D'une part, les méthodes explicites, qui représentent chaque molécule d'eau triatomique autour de la macromolécule, permettent d'étudier la trajectoire précise de certaines molécules d'eau [Jorgensen *et al.* 1983, Berendsen *et al.*, 1987]. Mais ces méthodes sont très coûteuses en temps de calcul et sont peu précises pour calculer les grandeurs thermodynamiques du système à l'équilibre. D'autre part, les méthodes implicites représentent le solvant comme un milieu continu, ayant les caractéristiques macroscopiques moyennes de l'eau, qui entoure un soluté décrit au niveau atomique [Roux et Simonson, 1999]. [13]

Le but de présent ce travail consiste à faire une solvation des deux sucres monosaccharide.les différents outils de la modélisation moléculaire sont utilisés pour mener à bien le travail de ce mémoire (mécanique moléculaire, et dynamique moléculaire).Les paramètres géométriques et énergétiques des ces sucres différentes vont nous aider à discuter la stabilité des ces sucres isolé, et en solvant dans les deux méthodes théoriques.

## Introduction générale

---

Le premier chapitre est une introduction au biomolécules, et à la structure chimique et tridimensionnelle des glucides. Le deuxième chapitre passe en revue les techniques de la modélisation moléculaire qui sont très largement utilisées dans la chimie, l'industrie pharmaceutique et l'agrochimie. Le chapitre 3 il est présenté les modèles méthodes théoriques, pour l'étude la solvation des macromolécules biologiques.

Le chapitre 4 est réservé aux applications des modèles de solvation des biomolécules étudiés.

## Introduction générale

---

### Références :

- [1] L. Stryer, *La Biochimie*, Flammarion, Paris, 3<sup>e</sup> éd. **1992**
- [2] C. Benassayag, J. Delorme, M. Cazillis et al., *Glucides, lipides*, éd. Marketing, Paris, **1978**
- [3] *Carbohydrates in Human Nutrition: a Joint WHO Report*, Unipub, Lanham (Md.), **1980**
- [4] P. M. Collins, *Carbohydrates*, Chapman & Hall, New York, **1986**
- [5] J. F. Kennedy, *Carbohydrate Chemistry*, Oxford Univ. Press, New York, **1988**
- [6] L'utilisation directe de mannose pour la biosynthèse des glycoprotéines de mammifères. Oxford Journals, sciences de la vie, Glycobiologie, Volume 8, Numéro 3 pp. 285-295. **1995**
- [7]. Vlahopoulos S, AD Gritzapis, Perez SA, Cacoulios N, M Papamichail, CN Baxevanis. Outre mannose par la levure *Pichia pastoris* sur HER-2 inhibe la protéine recombinante reconnaissance par l'anticorps monoclonal Herceptin. Les vaccins; 27. 23 juillet **2009**
- [8]. G. Speight, Norbert Adolph Lange, *Lange's handbook of chemistry*, McGraw-Hill, 16<sup>e</sup> éd., 1623 p. p. 2.289, **2005**
- [9] Peter M. Collins, *Dictionary of carbohydrates*, CRC Press, 1282 p, **2005**.
- [10] W.F. van Gunsteren, H.J. Berendsen *Computer Simulation of Molecular Dynamics: Methodology, Application, and Perspectives in Chemistry*, Angew. Chem., Int. Ed. Engl, v. 29, p. 992-1023. **1990**
- [11] U. Burkert, N. Allinger *Molecular Mechanics*, ASC Monography 117, NY. 1982
- [12] A. R. Leach, *Molecular Modelling. Principles and Applications*, Longman, **1996**
- [13] Thèse : Un Modèle de Solvation Semi-Implicite pour la Simulation des Macromolécules Biologiques, Nathalie BASDEVANT (née CAPITAINE; 56), **2003**.