



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département des Sciences de la Matière

# MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : chimie

Spécialité : chimie pharmaceutique

Réf. : ....

---

Présenté et soutenu par :

**Souici Souria**

**Bourezg Samah**

Le : 27 / 09 / 2020

*Etude par modélisation moléculaire de la migration  
sigmatropique de la liaison d'hydrogène dans des dérivés de  
l'ADN.*

---

## Jury :

Mr	Boumedjane Youcef	M.C.A	Université Med Khider- Biskra	Président
Mme	Youcef Oumhani	M.C.B	Université Med Khider- Biskra	Rapporteuse
Mme	Aggoune Sihem	M.A.A	Université Med Khider- Biskra	Examinatrice

# *Remerciements*

*Ce travail a été réalisé à l'Université Med Khider Biskra,  
Département des sciences de la matière, au Laboratoire de Chimie  
Moléculaire et Environnement (LCME) au sein de l'équipe de Chimie  
Informatique et Pharmaceutique.*

*Avant tout je remercie dieu pour tous puissant pour m'avoir donné le  
courage, la foi et la force de continuer mes études.*

*Dieu merci.*

*Je tiens tout d'abord à exprimer ma sincère gratitude au pour la  
confiance qu'il a bien voulu m'accorder en acceptant de diriger ce  
mémoire pour la qualité de son encadrement, sa disponibilité, ses  
conseils précieux et particulièrement ses encouragements*

***Youcef Oumhani.***

*Je remercie ensuite le professeur **Boumedjane youcef** qui a bien voulu  
accepter la présidence du jury de soutenance.*

*Mes sincères remerciements vont aussi au doctorante **Aggoune Sihem**  
pour avoir accepté d'examiner mon travail.*

*C'est un grand honneur pour moi de remercier le professeur  
**N.Melkemi** pour son soutien et ses conseils, Vous avez tout  
notre respect et notre appréciation.*

*Enfin, j'adresse mes remerciements à tous les collègues de l'équipe de  
«chimie informatique et pharmaceutique» du laboratoire de recherche  
LMCE et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la  
réalisation de ce travail spécialement : **Intissar.***

## *Dédicaces*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te préserver et t'accorder santé, longue vie à toi mon père*  
*Mohamed Taher.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, que dieu te garde dans son vaste paradis, maman Ouanassa que j'adore.*

*Aux personnes dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements, à tous mes beaux frères : Saleh, Zino et mes belles sœurs : Soumia, Samiha, à morceau de mon cœur, mon jumeau Amir, Amira.*

*A personne qui était toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnait durant mon chemin d'études*  
*Mon binôme : Bourezg Samah. .*

*Mes amis qui ont toujours été à mes cotés et avec eux j'ai partagé les meilleurs moments de ma vie : Maissa, Saida, Ahlem, Sihem, Fadwa, Sabeh, Meriem, Aicha.*

*Souici Souria*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*A mes parents : **Ammar, Zohra** ; Aucun hommage ne  
pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent  
de me combler. Que dieu leur procure  
bonne santé et longue vie.*

*A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au  
long de ce projet : mon marie : **Torchi Nabil** et bien sur A  
mon frères : **Mohamed Saif Eddine**.  
mes sœurs que j'aimes : **Souhila, Amira**.*

*A mon chère binôme : **Souici Souria**.*

*et mes beaux amis : **Romaissa, Meriem, Sara, Aicha**.*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour  
que ce projet soit possible, je vous dis merci.*

*Bourezg Samah*

# Sommaire

## LISTE DES TABLEAUX

## LISTE DES FIGURES

## LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE.....	1
REFERENCES.....	3

## CHAPITRE I :

### Partie A : Les propriétés physicochimiques et la réactivité chimique de l'ADN

I.1 Introduction.....	4
I.2. Structure de l'ADN.....	5
I.2.1. Structure primaire.....	5
I.2.1.1.cytosine.....	6
I.2.1.2.cytidine.....	7
I.2.2. Structure secondaire.....	9
I.2.3. Structures des bases complémentaires.....	10
I.3. l'ADN aux protéines.....	10
I.3.1.Transcription.....	11
I.3.2.Traduction.....	11
I.4.Les agressions sur les acides nucléiques et les dommages générés.....	13
I.4.1.Généralités.....	13
I.4.2.Les hydrolyses.....	13
I.4.3.Les alkylations.....	14
I.4.4.Les oxydations.....	15
I.5. Les effets biologiques du rayonnement UV.....	16
I.6. Exemples sur les maladies de la peau causée par les rayons UV.....	16
I.6.1. Les cancers de la peau.....	16
I.6.2. Xeroderma pigmentosum (XP).....	17
REFERENCE.....	18

### Partie B : la migration sigmatropique

I.7.Les réarrangements (migrations) sigmatropiques.....	21
I.7.1. Généralité.....	21
I.7.2. Définitions.....	21
I.7.3. Réarrangements [1,j].....	22
I.7.3.1. Réarrangements [1,3] (4 électrons).....	22

I.7.3.2. Réarrangements [1,5] (6 électrons).....	23
I.7.3.3. Réarrangements [1,7] (8 électrons).....	23
I.7.4. Réarrangements [i,j].....	24
I.7.4.1. Réarrangements sigmatropiques [2,3].....	25
I.7.4.2. Réarrangements sigmatropiques [3,3].....	25
I.7.4.2.1. le réarrangement de Cope.....	26
I.7.4.2.2. le réarrangement de Claisen.....	26
REFERENCES.....	27

## **CHAPITRE II: la modélisation moléculaire**

II.1. Introduction.....	28
II.2. les méthodes de la modélisation moléculaire.....	28
II.2.1. Méthodes quantiques.....	29
II. 2.1.1. L'approximation de Born-Oppenheimer.....	30
II. 2.1.2. Méthodes ab-initio (Hartree- Fock- Roothann).....	30
II. 2.1.3. Types de base.....	31
II. 2.1.4. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	32
II. 2.1.5. méthodes semi-empiriques.....	33
II. 2.2. La dynamique moléculaire.....	34
II. 2.3. La mécanique moléculaire.....	34
II. 2.3.1. Énergie d'interaction entre atomes liés.....	35
II. 2.3.1.1. Elongation des liaisons: (stretching).....	35
II. 2.3.1.2. déformation des angles de valences: (bending).....	36
II. 2.3.1.3. Energie de torsion.....	36
II. 2.3.2. Energie d'interaction entre atomes non liés.....	37
II. 2.3.2.1. Interaction de Van der Waals.....	37
II. 2.3.2.2. Interactions électrostatique.....	38
II. 2.3.2.3. Energie de liaison hydrogène.....	39
II. 2.3.3. Champ de force.....	39
II. 2.3.3.1. Quelques champs de force.....	40
II. 2.3.4. Minimisation d'énergie.....	41
II. 3. Méthodes La Relation Quantitative Structure et Activité (QSAR).....	41
REFERENCES.....	42

## **CHAPITRE III: étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine**

III.1.Introduction.....	45
III.2.Méthode de calcul.....	46
III.3. Résultats et discussion.....	46
III.3.1. la Structure géométrique et électronique de cytosine et cytidine.....	46
III.3.2. la migration sigmatropique [1.3] d'hydrogène dans la molécule cytosine.....	48
III.3.3. Etude des propriétés structurales et électroniques de cytosine.....	49
III.3.4. la migration sigmatropique [1.3] d'hydrogène dans la molécule cytidine.....	52
III.3.5. Etude des propriétés structurales et électroniques de cytidine.....	55
III.3.6. La géométrie moléculaire de cytidine.....	58
III.3.7. Surface de potentiel électrostatique moléculaire (MEPS).....	62
III.4. Conclusion.....	63
REFERENCES.....	65
Conclusion général.....	70

## Liste des tableaux

### CHAPITRE III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

<b>Tableau III.1:</b> Comparaison entre les énergies totales calculées par les méthodes ab initio/HF et DFT/B3LYP de cytosine.....	49
<b>Tableau III.2:</b> Résultats de calcul des paramètres énergétique et le moment Dipolaire de cytosine.....	50
<b>Tableau III.3:</b> les résultats calculés pour la chaleur de formation ( $\Delta H_f$ ) de cytosine par la méthode PM3.....	52
<b>Tableau III.4:</b> Résultats de calcul des paramètres énergétique et le moment dipolaire de la cytidine.....	55
<b>Tableau III.5:</b> les résultats calculés pour la chaleur de formation ( $\Delta H_f$ ) de cytidine par la méthode PM3.....	57
<b>Tableau III.6:</b> Résultats de calcul des longueurs des liaisons (angström).....	58
<b>Tableau III.7:</b> Résultats de calcul des angles de valence (degré).....	59
<b>Tableau III.8:</b> Résultats de calcul des angles dièdres (1-3) <b>a</b> de cytidine.....	60
<b>Tableau III.9:</b> Résultats de calcul des angles dièdres (1-3) <b>b</b> de cytidine.....	60



## Liste des figures

### CHAPITRE I :

#### Partie A : Les propriétés physicochimiques et la réactivité chimique de l'ADN

<b>Figure I.1 :</b> Squelette d'un brin d'ADN.....	5
<b>Figure I.2 :</b> Structures des bases azotées de l'ADN.....	6
<b>Figure I.3:</b> Structure chimique de la cytosine.....	7
<b>Figure I.4:</b> Représentation de la composition chimique d'un nucléotide.....	7
<b>Figure I.5:</b> Représentation de la composition chimique d'un nucléoside.....	7
<b>Figure I.6:</b> la structure chimique de cytidine.....	8
<b>Figure I.7 :</b> Formation d'une liaison phosphodiester 3'- 5' entre 4 nucléotides.....	8
<b>Figure I.8 :</b> Structure secondaire de l'ADN .....	9
<b>Figure I.9 :</b> les appariements de Watson-Crick.....	10
<b>Figure I.10 :</b> ADN → ARN → protéine.....	12
<b>Figure I.11:</b> Principaux sites de modifications sur l'ADN.....	13
<b>Figure I.12:</b> Site AP sous ses deux formes en équilibre.....	14
<b>Figure I.13 :</b> différentes formes de Fapy G substitué en N7.....	15
<b>Figure I.14:</b> Formation de FapyG et 8-oxo-G par action de radical •OH, d'oxygène singulet et d'oxydants mono-électroniques sur la guanine.....	15
<b>Figure I.15 :</b> Xeroderma pigmentosum.....	17
<b>Partie B : la migration sigmatropique</b>	
<b>Figure I.16:</b> réarrangement Sigma tropique.....	21
<b>Figure I.17 :</b> exemple de réarrangement [1,5] d'hydrogène.....	21
<b>Figure I.18 :</b> exemple de migration [i,j].....	22
<b>Figure I.19 :</b> Réarrangements [1,j].....	22
<b>Figure I.20 :</b> réarrangement sigmatropique [2,3].....	25
<b>Figure I.21 :</b> réarrangement sigmatropique [3,3].....	25
<b>Figure I.22:</b> réarrangement de cope.....	26

**Figure I.23** :réarrangement de claisen.....26

## **CHAPITRE II : La modélisation moléculaire**

**Figure II.1**: Elongation des liaisons.....35

**Figure II.2**:déformation des angles de valences.....36

**Figure II.3**: Interaction de Van der Waals.....37

**Figure II.4**:courbe de minimisation d'énergie.....40

## **CHAPITRE III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine**

**Figure III.1** : les Structures 3D de la cytosine et cytidine.....47

**Figure III.2** : la migration sigmatropique [1 ,3] d'hydrogène de cytosine (a-f).....48

**Figure III.3** : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de cytosine.....52

**Figure III.4** : [1, 3] migration de l'hydrogène sigmatrope dans la cytidine (1 à 3).....54

**Figure III.5** : Représentation 2D et 3D de la carte MEPS de cytosine (B) (Gaussian 09).... 62

**Figure III.6** : Représentation 2D et 3D de la carte MEPS de cytidine (2a) (Gaussian 09)....63

## Liste des principales abréviations

$\Delta E$  : gap énergétique <HOMO-LUMO>

$\Delta H_f$  : chaleurs de formation

2D : bidimensionnelle

3D : 3-Dimensional

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADN-B : Acide désoxyribonucléique Conformation B

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messagers

ARNr : Acide ribonucléique ribosomaux

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

B3LYP : Beck3-Parметр Lee-Yang-Parr.

DFT : Density Functional Theory

FMO : Orbitales Moléculaires Frontières

HOMO : Highest occupied Molecular Orbital

LUMO : Lowest unoccupied molecular orbital.

LCAO : Linear combination of atomic orbital

MEPS : surface de potentiel électrostatique moléculaire

MM : Mécanique Moléculaire

PM 3 : Parametric Method 3.

UV : ultraviolet

$\mu$ : moment dipolaire.

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les ordinateurs sont devenus des outils indispensables en chimie pharmaceutique moderne. Le développement important des moyens informatiques au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire: la modélisation moléculaire [01,02].

La modélisation moléculaire regroupe les techniques de visualisation de manipulation, d'analyse et de calcul de la structure spatiale [03,04]. Elle est de plus en plus utilisée aujourd'hui pour étudier, la réactivité chimique [05].

Cette technique offre également de nombreuses opportunités en biologie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire, permet d'obtenir par exemple la structure de l'état de transition d'une réaction chimique donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale. Le nombre d'études théoriques utilisant ces techniques, pour guider ou expliciter des observations expérimentales [06].

Les méthodes théoriques qui permettent de calculer les données relatives à la structure et aux propriétés d'une molécule peuvent être subdivisées en deux catégories: la mécanique moléculaire et la mécanique quantique (semi-empirique, ab initio et DFT) [07].

Les relations entre les structures des molécules et leurs propriétés ou activités sont généralement établies à l'aide de méthodes de modélisation par apprentissage statistique. Les techniques usuelles reposent sur la caractérisation des molécules par un ensemble de descripteurs, nombres réels mesurés ou calculés à partir des structures moléculaires. Il est alors possible d'établir une relation entre ces descripteurs et la grandeur modélisée [08].

Ce travail de recherche se place dans le contexte d'une recherche fondamentale et sur des molécules contenant dans l'ADN, à savoir la cytosine, la cytidine. Le principal objectif de ce travail est l'application de différentes méthodes de la modélisation moléculaire pour prédire les réactivités chimiques et les activités biologiques attendues dans ces molécules et étudier pour les dérivés de l'ADN, la migration sigmatropique de liaison d'hydrogène.

Le présent travail comporte trois chapitres :

Le premier chapitre est scindé en deux parties : dans la première partie, nous présentons des généralités sur les propriétés physicochimiques et la réactivité chimique de l'ADN. Dans la deuxième partie, Aperçu sur les Réactions de Transposition Sigmatropique et la migration sigmatropique d'hydrogène photochimique et thermique dans la formation de tautomères des pyrimidines (cytosine, thymine et uracile) et les purines (adénine et guanine).

Le deuxième chapitre, nous allons décrire le formalisme de la méthodologie choisie dans la modélisation moléculaire qui comporte les différentes méthodes de calcul utilisées et engagées dans notre travail.

Le troisième chapitre comporte une étude structurale, électronique et énergétique. Dans ce chapitre nous présentons les résultats d'une étude comparative sur deux méthodes utilisées dans le calcul, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et ab initio, ainsi la migration sigmatropique de liaison d'hydrogène dans la formation des tautomères pour les molécules suivantes: cytosine, cytidine.

***Références bibliographiques :***

[01]: E. Derty , j.Mol ,chem, 459, 273, 1999.

[02]: S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. J. Soc. Alger. Chem, 14, 27, 2004.

[03]: H, Chermette, Spectra,15-22, 1993.

[04]: L. P. Graham, Chimie pharmaceutique, de boeck, 319-334,2003.

[05]: I. Andricioaei, M. Karplus, Chem .Phys, 115, 6292, 2001.

[06]: S .Archer, E. Weir, M. Wilkins, Am. J. Physiol. Heart .Circ. Physiol, 294, 570, 2007.

[07]: P. Bultinck, Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Dekker, New York,  
2004.

[08]: G.S.A. Aurélie, Thèse de doctorat, Université de Paris 6, 2008.

---

*Chapitre I ; partie A*

*Les propriétés physicochimiques et  
la réactivité chimique de l'ADN*

---

### ***1.1. Introduction :***

Les acides nucléiques sont des polymères de haut poids moléculaire obtenus à partir d'un enchaînement de motifs appelés nucléotides, eux-mêmes constitués par une base azotée, un sucre et un résidu phosphorique. Les acides nucléiques sont des édifices moléculaires complexes, il semble donc important dans un premier temps d'étudier les différents éléments qui les constituent [01].

L'ADN est une molécule de support génétique qui existe dans tous les organismes vivants. Elle contient sous forme codée toutes les informations relatives à la vie d'un organisme vivant, du plus simple au plus complexe, animal, végétal, bactérien, viral. En effet, l'acide désoxyribonucléique joue le rôle, dans chaque cellule, d'une « banque de données » [02].

En 1953, James Watson et Francis Crick découvrent la structure en double hélice de l'ADN (Watson, 1953). Ils commencent par montrer que l'ADN a une structure hélicoïdale. Puis, ils s'attachent à élucider la structure de l'ADN. Les deux clés de ce problème seront : d'une part, la structure hélicoïdale ; d'autre part, l'observation que la structure chimique de l'ADN est composée de quatre bases (A, T, G, et C), et que les deux paires de bases A-T et G-C ont des structures complémentaires sur le plan stérique. Cette nouvelle notion, ajoutée à celle d'une structure hélicoïdale, leur permet d'élaborer un modèle de structure en double hélice [03].

L'ADN est donc une molécule linéaire qui possède une structure secondaire dépendant de sa séquence et des conditions du milieu (pH, présence en cations, hydratation etc.). Dans les nanotechnologies structurales de l'ADN, on utilise principalement la conformation en hélice B de l'ADN et l'appariement des paires de bases suivant les interactions de Watson-Crick. Cela nous permet de programmer, en fonction de la séquence en nucléotides, la structure secondaire désirée.

L'hélice d'ADN-B est une hélice droite d'un diamètre de 2 nm ayant un pas d'hélice de 3.3 nm ce qui correspond à 10.5 nucléotides. L'ADN double brin est bien plus rigide que le simple brin puisqu'il a une longueur de persistance de 50 nm soit 15 tours d'hélice ou 160 nucléotides alors que l'ADN simple brin a une longueur de persistance entre 1 et 2 nm [04]. Les propriétés de l'ADN sont assez bien décrites par une WLC (worm like chain) et ont été



étudiées dans les années 1990 au moment de l'essor des méthodes de manipulations des molécules uniques [05].

## I.2. Structure de l'ADN :

### I.2.1. Structure primaire:

Une molécule d'ADN formée de deux brins d'ADN complémentaires qui s'associent en orientation opposée et qui s'emboîtent tout en s'enroulant l'une autour de l'autre pour former une double hélice droite constituant ainsi une macromolécule composée de 150 milliards d'atomes.

En fait, l'ADN est un polymère de bases désoxyribonucléiques, plus couramment appelées nucléotides. Chaque nucléotide est constitué d'un groupe de phosphate lié au désoxyribose (un sucre), lui-même lié à une base azotée. C'est d'ailleurs le sucre qui donne son nom à l'ADN.

Ces bases azotées sont au nombre de quatre : l'Adénine (A), la Thymine (T), la Cytosine (C) et la Guanine (G). Donc, Le squelette de l'ADN est formé par la répétition sucre-phosphate [06].

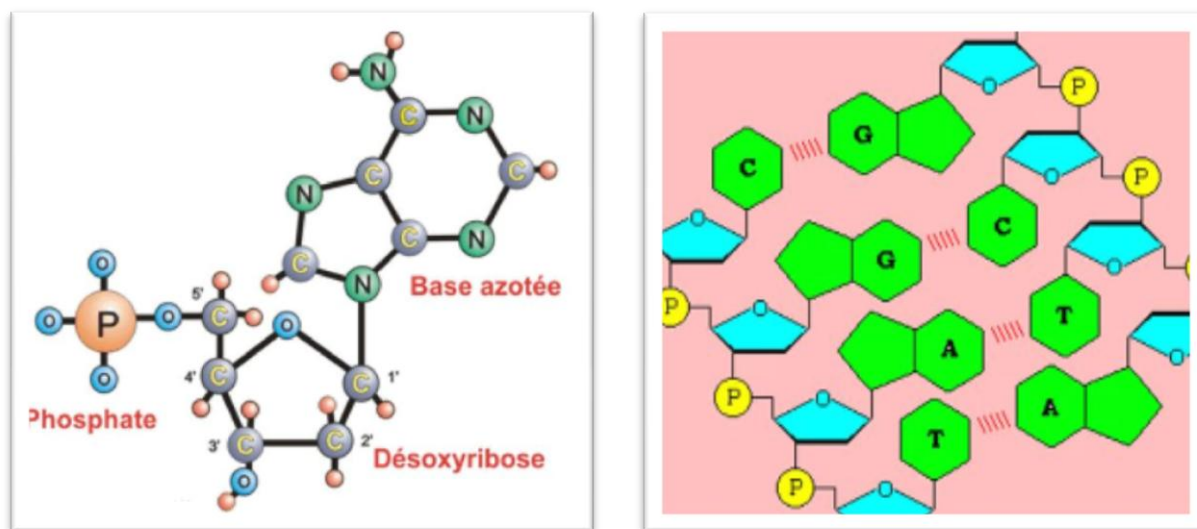


Figure I.1: Squelette d'un brin d'ADN.

Les phosphates : en jaune.

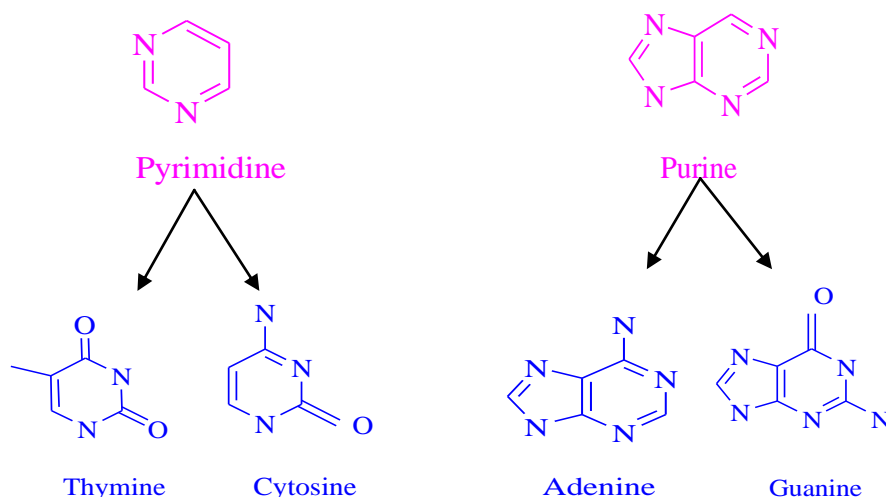
Un sucre: désoxyribose en bleu.

Une base azotée : en vert.

➤ Il existe deux types de bases azotées :

-La base des purines (l'adénine (A) et la guanine (G)).

-La base des pyrimidines (La thymine (T) et la cytosine (C)).



**Figure I.2:** Structures des bases azotées de l'ADN.

### 1.2.1.1. La cytosine:

La cytosine est une base azotée dérivée de la pyrimidine qui se produit dans les acides nucléiques. C'est la cytosine qui code l'information génétique dans la chaîne polynucléotidique d'ADN ou d'ARN est l'un des plusieurs types de bases qui sont incorporés dans la molécule d'acide nucléique [07]. Elle participe à la formation de la cytidine (où la cytosine est associée à un ribose) qui entre notamment dans la composition des acides nucléiques (ADN et ARN). la cytosine s'apparie avec la guanine grâce à trois liaisons hydrogènes. La cytosine est la seule base pouvant être méthylée dans l'ADN, une modification épigénétique qui a pour effet de modifier l'expression des gènes [08].

#### ➤ Historique :

En 1894, la cytosine a été découverte par l'hydrolyse du tissu de thymus de veau par Albrecht Kossel. La première structure de la cytosine a été publiée en 1903 et la structure a été validée quand il a été synthétisé [08].

#### ➤ Structure :

La cytosine est une base azotée de la famille des pyrimidines, de formule brute  $C_4H_5N_3O$  (2 - oxy 4 - amino pyrimidine) ; un groupe amine à C4 et un groupe céto à C2. La cytosine est constitué d'un noyau aromatique hétérocyclique, C'est donc une molécule hétérocyclique [07].

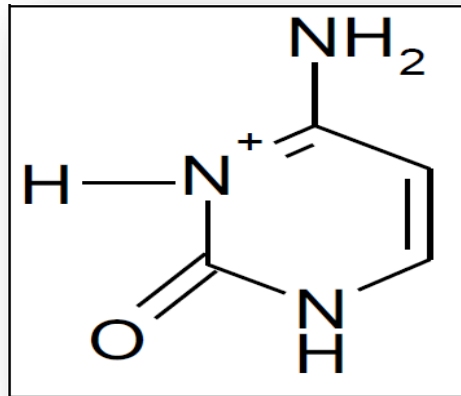


Figure I.3: Structure chimique de la cytosine.

Un nucléotide = sucre (ose) + base azotée + groupement phosphorique [09].

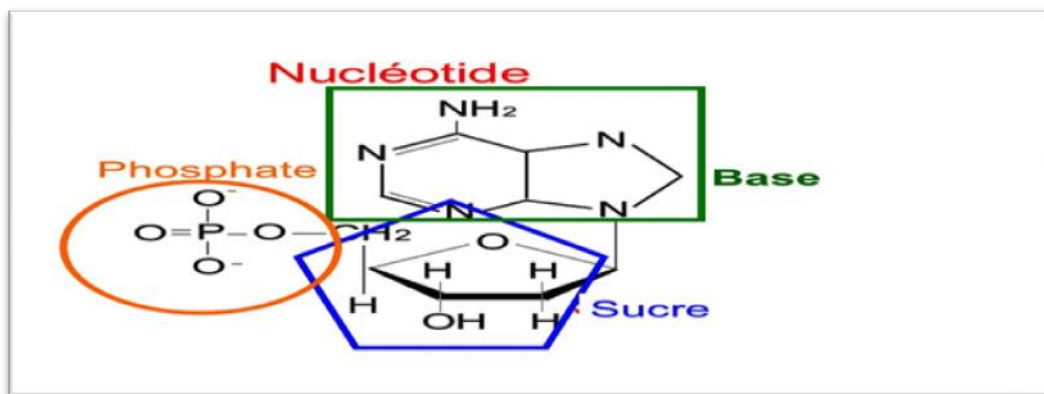


Figure I.4 : Représentation de la composition chimique d'un nucléotide.

Un nucléoside = sucre (ose) + base azotée.

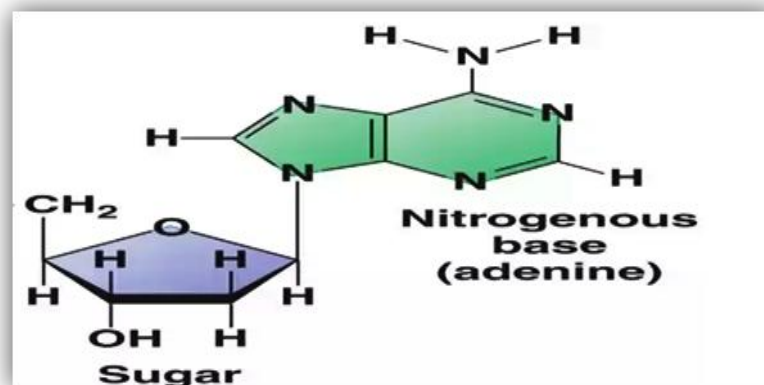
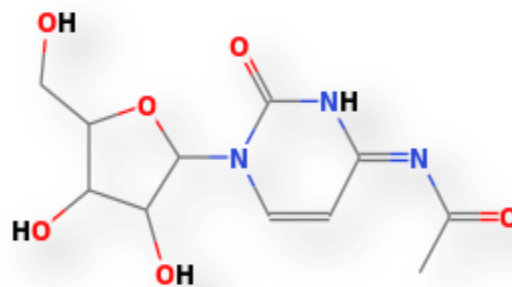


Figure I.5: Représentation de la composition chimique d'un nucléoside.

### 1.2.1.2. La cytidine:

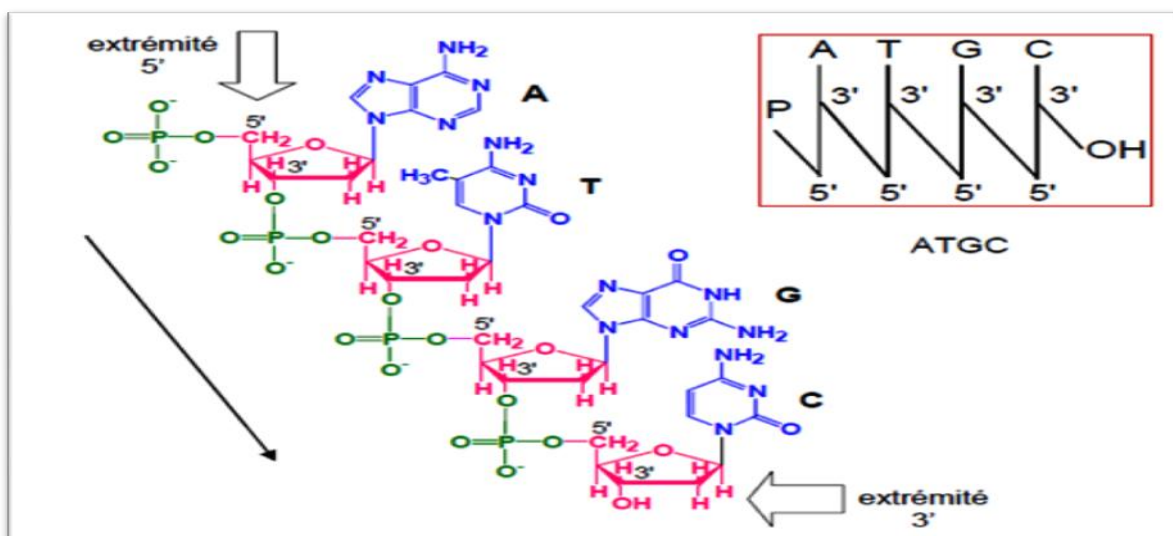
La cytidine est un nucléoside composé de la cytosine de base liée au sucre D-ribose à cinq carbones. La cytidine est une pyrimidine qui en plus d'être incorporée dans les acides nucléiques, peut servir de substrat pour la voie de récupération de la synthèse des nucléotides de la pyrimidine. Il s'agit d'un précurseur du cytidine triphosphate (CTP) nécessaire aux voies de biosynthèse de la phosphatidylcholine (PC) et de la phosphatidyléthanolamine (PE). Ces variations reflètent probablement les différences d'espèces dans la cytidine désaminase, l'enzyme qui convertit la cytidine en uridine dans le corps [10].



**Figure I.6:** la structure chimique de cytidine.

#### ➤ Formation d'une liaison phosphodiester 3'-5' entre 2 nucléotides:

Dans l'ADN et l'ARN les nucléotides sont attachés par des liaisons 3'-5' phosphodiester où le carbone 3' du sucre d'un nucléotide est lié à un carbone 5' du sucre d'un nucléotide adjacent [11].

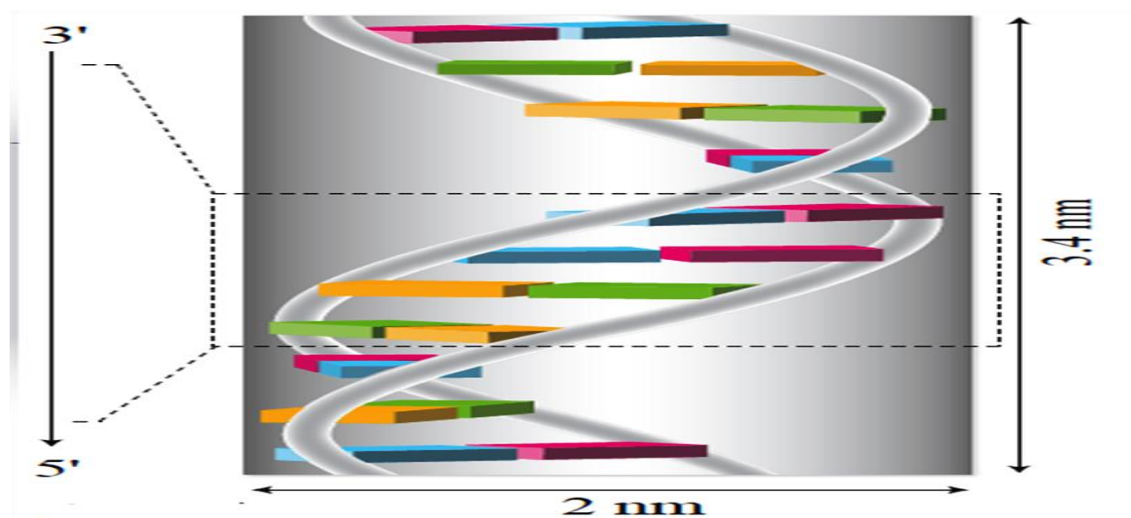


**Figure I.7:** Formation d'une liaison phosphodiester 3'-5' entre 4 nucléotides.

### *1.2.2. Structure secondaire:*

L'appariement des bases entre A et T et C et G (par liaisons hydrogène) permet de former une hélice droite très régulière de brins complémentaires et anti-parallèles (voir Figure 1.6). Ces deux brins contiennent exactement la même information. En plus de l'appariement des bases, il y a une forte interaction hydrophobe, dite d'"empilement", entre les paires de bases successives au sein de la double-hélice. Ces interactions contribuent à donner à l'ADN son grande rigidité de courbure, en comparaison des polymères artificiels comme le polyéthylène. Les propriétés géométriques de la molécule d'ADN standard (appelée ADN-B, dont le pas vaut , 3.4 nm et le diamètre effectif vaut , 2 nm) varient beaucoup avec les paramètres environnementaux comme la température, la nature du solvant, sa force ionique et dépendent aussi de la séquence de la molécule. En particulier, le fait que la molécule d'ADN soit chargée négativement (à pH=7) à cause des groupements phosphate entraîne des répulsions électrostatiques importantes dans la molécule. En conséquence le "diamètre électrostatique" est bien supérieur à son diamètre cristallographique [12].

Cependant, ces interactions peuvent être plus ou moins écrantées en fonction de la concentration en sel du solvant. Dans des conditions physiologiques, le pas de la double-hélice vaut environ 10,5 paires de bases, et le diamètre électrostatique vaut environ 5 nm .Le fait que les bases soient placées à l'intérieur de la double hélice confère à la molécule une très faible réactivité et réduit considérablement les interactions du polymère avec lui-même (à la différence de l'ADN simple brin ou de l'ARN, qui peuvent former des structures tertiaires complexes comme des épingles à cheveux) [13].

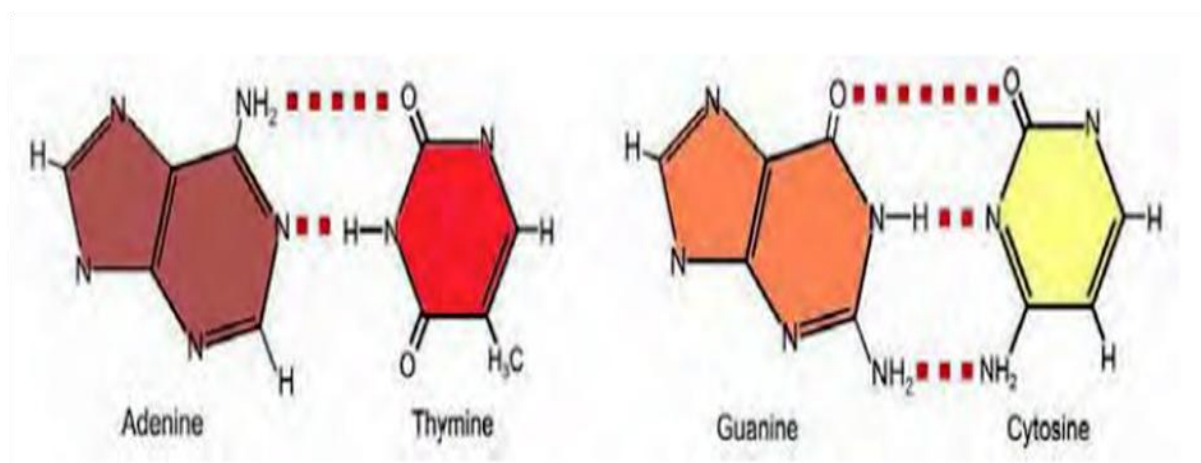


**Figure I.8:** Structure secondaire de l'ADN.

***1.2.3. Structures des bases complémentaires :***

Les bases azotées s'apparient deux à deux via des **liaisons hydrogènes** selon la complémentarité des paires **A-T** et **G-C**, Figure 1.7, définies par la **règle d'appariement de Chargaff**. Cette règle de complémentarité permet de respecter les ratios suivants [14]:

- **A=T** : le nombre de bases azotées A est égal au nombre de bases azotées T.
- **G=C** : le nombre de bases azotées G est égal au nombre de bases azotées C.



**Figure I.9:** les appariements de Watson-Crick.

***1.3. l'ADN aux protéines :***

Les protéines sont des macromolécules constituées d'un enchaînement d'acides aminés unis par des liaisons peptidiques [15].

Les protéines biomolécules indispensables aux être vivants, sont des constituants exceptionnellement importants des cellules vivantes, non seulement d'un point de vue quantitatif (elles représentent en générale plus de la moitié du poids sec des cellules), mais aussi du point de vue qualitatif, puisque à côté des protéines dites structurales, on trouve des protéines ayant un rôle biologique fondamental en particulier les enzymes, catalyseurs biologiques indispensables au déroulement des réactions dans les cellules des organismes vivants [16].

À partir de l'information génétique stockée dans l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique), les protéines sont synthétisées par l'intermédiaire principalement de deux mécanismes biologiques nommés respectivement transcription et traduction [17].

### ***1.3.1. Transcription :***

La transcription est l'étape où l'ARN polymérase transcrit l'ADN en ARN. Chez les eucaryotes, il existe trois ARN polymérases, la I, II et la III. Chacune de ces polymérases est responsable de transcrire un groupe de gènes différents [18]. Dans le nucléole, l'ARN polymérase I synthétise tous les ARNr (ARN ribosomal) à l'exception de l'ARN 5S. L'ARN polymérase III se situe au noyau et synthétise ARNt (ARN de transfert), l'ARNr 5S ainsi que ARNsn (petits ARN nucléaires). Finalement, c'est l'ARN polymérase II qui synthétise les ARNm (ARN messenger) [19].

La transcription s'effectue en trois étapes: l'initiation, l'élongation et la terminaison. L'ARN polymérase ainsi que plusieurs facteurs d'initiation se fixent au promoteur de l'ADN, permettant le début de la transcription. Avant le début de l'élongation, la polymérase doit se libérer du promoteur. Cette libération nécessite la phosphorylation du CTD (Domaine carboxy-terminal (C-terminal domain)) de la polymérase II. La phosphorylation du CTD permet le recrutement des facteurs d'élongation pour initier le début de la synthèse du brin d'ARN [20]. À l'étape d'élongation, l'ARN polymérase est polyvalent et doit accomplir différentes tâches. Tout d'abord, elle doit dérouler l'ADN en amont, c'est-à-dire qu'elle dissocie les deux brins d'ADN pour former la bulle de transcription. Elle doit aussi synthétiser et dissocier l'ARN de la matrice. La polymérase corrige les erreurs qui peuvent s'être introduites et finalement, elle réassocie les brins d'ADN à la suite de son passage. La terminaison est l'étape pendant laquelle l'ARN polymérase se dissocie de l'ADN et libère le nouveau brin d'ARN [21].

### ***1.3.2. Traduction :***

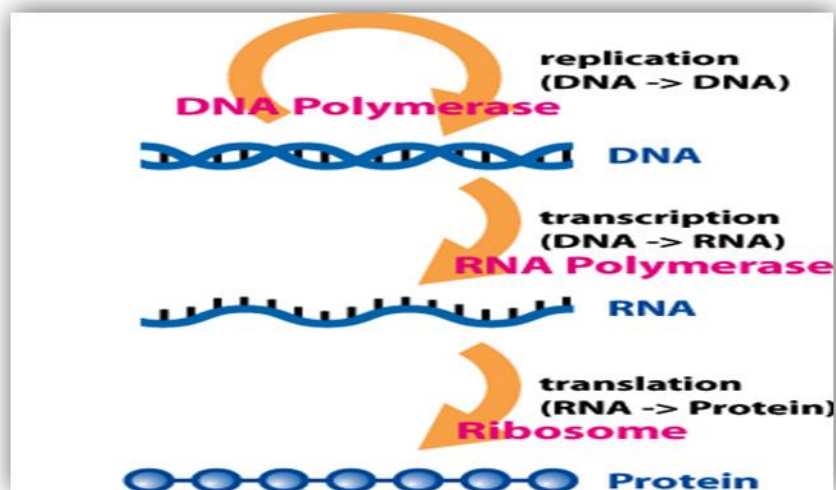
La traduction est le processus où l'information génétique contenue dans l'ARNm est décodée pour produire une protéine. La traduction est le processus cellulaire le plus coûteux. Ce phénomène est très conservé à travers les différents organismes. La traduction est faite par une grosse machinerie macromoléculaire, le ribosome.

Ce processus s'effectue en trois étapes: l'initiation, l'élongation et la terminaison. Chez les eucaryotes, l'initiation commence par le recrutement de plusieurs facteurs d'initiation permettant l'association du méthionyl-ARN<sup>t</sup> Met au site P situé sur la petite sous-unité 40S du ribosome [22]. Ceci forme le complexe de pré initiation 43S qui est recruté par la coiffe de l'ARNm pour former le complexe de pré-initiation 48S. Celui-ci se déplace sur l'ARNm de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3' à la recherche du codon d'initiation (ATG). Une

fois que l'ARN<sup>ti</sup> Met est bien positionné au codon d'initiation, l'assemblage du ribosome se termine par le recrutement de la grande sous-unité 60S [23].

L'élongation est l'étape durant laquelle le ribosome synthétise la chaîne polypeptidique. La première étape de l'élongation est l'entrée d'un aminoacyl-ARN<sup>t</sup> et de sa fixation au site A. Une liaison peptidique est formée entre l'aminoacyl-ARN<sup>t</sup> au site A et celui au site P. Avec l'aide de certains facteurs d'élongation, l'ARN<sup>t</sup> positionné au site A est déplacé au site P. Par conséquent, l'ARN<sup>t</sup> positionné au site P est lui aussi déplacé vers le site E. Il s'agit du processus de translocation. L'ARN<sup>t</sup> au site E est déchargé de son acide aminé et libéré du ribosome. Le processus recommence jusqu'à l'atteinte du codon stop.

Finalement, la traduction se termine lorsque les facteurs de terminaison reconnaissent le codon stop. Chez les eucaryotes, deux facteurs de terminaison importants sont eRF1 et eRF3. Le facteur de terminaison eRF1 reconnaît le codon stop et stimule l'hydrolyse de la chaîne polypeptidique de l'ARN<sup>t</sup>. Le facteur de terminaison eRF3 permet à eRF1 de se dissocier du ribosome une fois la chaîne polypeptidique relâchée. L'énergie nécessaire à toutes ces étapes provient de l'hydrolyse du GTP. La traduction est un processus efficace et plusieurs ribosomes peuvent traduire un même ARNm de façon simultanée [21].



**Figure I.10:** ADN → ARN → protéine.



## I.4. Les agressions sur les acides nucléiques et les dommages générés :

### I.4.1. Généralités :

L'ADN peut être modifié par des agents physiques (rayonnements UV,  $\gamma$ ...) ou chimiques (agents alkylants, oxydants...) d'origine endogène et exogène, amenant des modifications chimiques sur sa structure. Les trois principales modifications sur l'ADN correspondent à des hydrolyses, des alkylations et des oxydations, qui peuvent intervenir à différents niveaux des bases nucléiques et du squelette phosphate-sucre de l'ADN (Figure 1.11) [24].

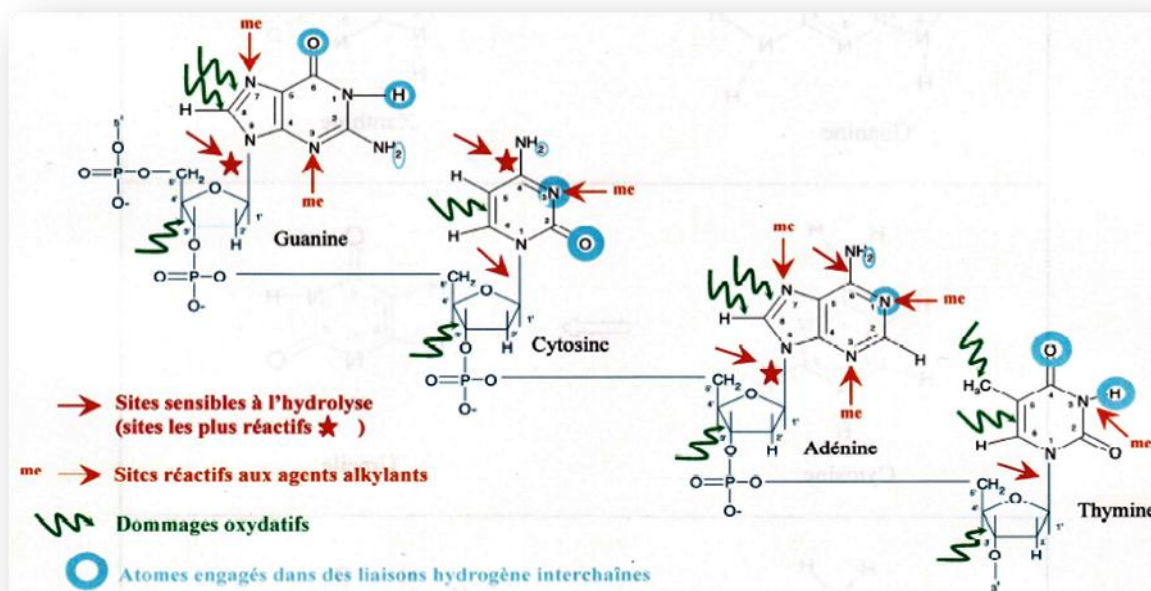
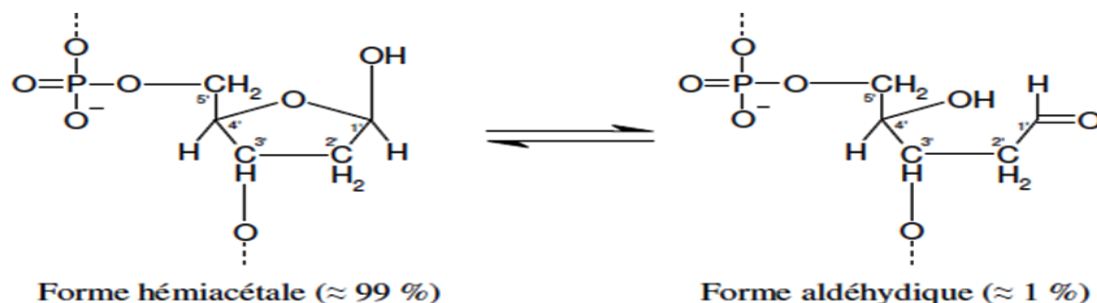


Figure I.11: Principaux sites de modifications sur l'ADN.

### I.4.2. Les hydrolyses :

Les hydrolyses de la liaison N-glycosidique entraînent des dépurinations et dépyrimidinations sur les nucléotides, produisant des sites apuriques ou apyrimidiques (sites AP, voir Figure 1.12), qui sont des lésions très mutagènes pour les cellules en l'absence de réparation. Ces réactions, bien qu'inefficaces, sont possibles dans les conditions physiologiques de température et de pH, et sont exacerbées en cas d'augmentation de température ou d'acidification du milieu. Les bases puriques (G et A) sont les plus sensibles à ce type d'hydrolyse, avec une efficacité environ 20 fois plus importante que sur les bases pyrimidiques (C ou T). S'ils ne sont pas réparés, les sites AP générés subissent lentement une

$\beta$ -élimination sur leur forme aldéhydique hautement réactive (minoritaire, voir **Figure 1.12**) créant ainsi un autre type de lésion sur l'ADN, des coupures simple-brins [24].

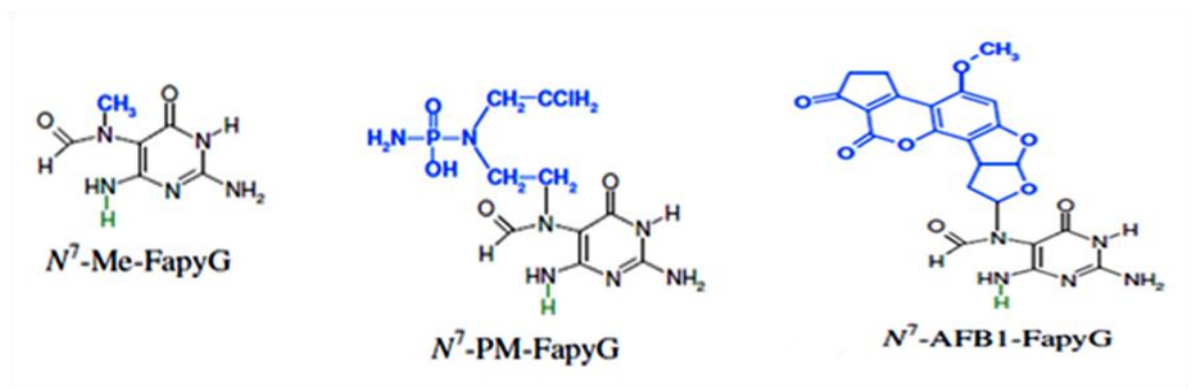


**Figure I.12:** Site AP sous ses deux formes en équilibre.

### 1.4.3. Les alkylations :

Des agents alkylants peuvent réagir avec 12 positions différentes sur les bases nucléiques, incluant tous les oxygènes exocycliques et la plupart des azotes des cycles, et peuvent aussi modifier les atomes d'oxygène des groupements phosphate du squelette de l'ADN. Dépendamment du type de substitution nucléophile utilisé pour l'alkylation, les agents alkylants peuvent être divisés en deux groupes<sup>7</sup>: les agents de type SN1 (ex : *N*-méthyle-*N*-nitrosurée) qui agissent sur les oxygènes et azotes des acides nucléiques, et les agents de type SN2 (ex : méthyle méthane sulfonate, diméthyle sulfate) qui agissent surtout sur les azotes [25].

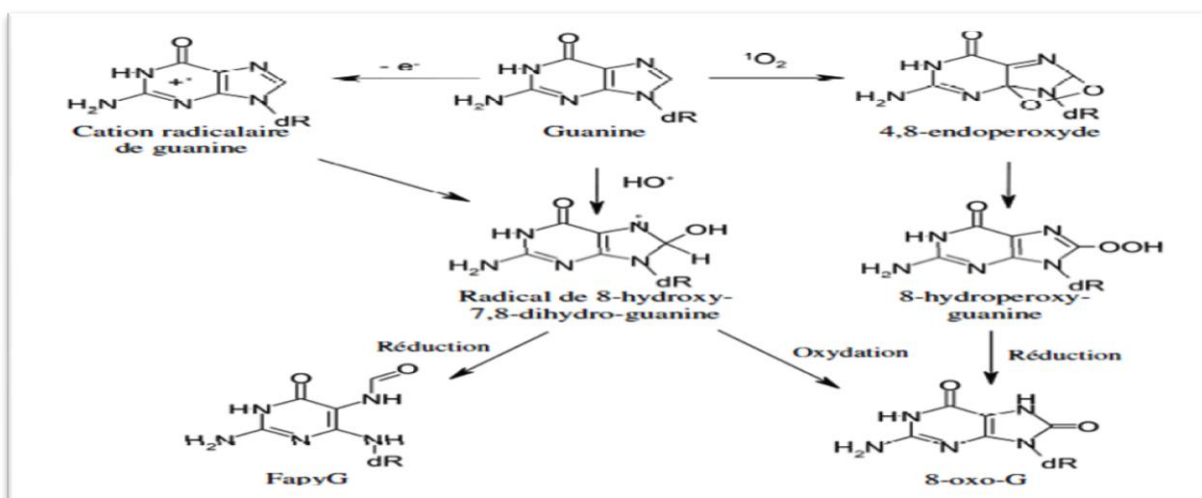
De façon générale, les azotes sont plus sensibles que les oxygènes à ce type de réaction. Par contre, les azotes engagés dans des liaisons hydrogène sont presque non réactifs dans l'ADN double brin, et sont réactifs dans l'ADN simple brin (ex : le N3 de la cytosine ou le N1 de l'adénine). Les produits majeurs de méthylation sur les bases sont la *N*<sup>7</sup>-méthyle-guanine (*N*<sup>7</sup>-Me-G), puis la *N*<sup>3</sup>-méthyle-adénine (*N*<sup>3</sup>-Me-A) [13,14]. On peut noter que la *N*<sup>7</sup>-Me-G est très réactive, et donne spontanément des sites AP et une forme à cycle imidazole ouvert, le *N*<sup>7</sup>-méthyle-Fapyguanine (*N*<sup>7</sup>-Me-FapyG, le terme Fapy faisant référence à une Formamidopyrimidine [26]. C'est d'ailleurs aussi le cas pour les guanines substituées en N7 par de plus gros adduits que le méthyle, donnant facilement des Fapys substitués en N7 (Figure 1.13) [27]. Des agents endogènes peuvent aussi alkyler des bases nucléiques, le plus connu étant la *S*-adénosyle-L méthionine (SAM) [28].



**Figure I.13:** différentes formes de Fapy G substitué en N7.

#### **I.4.4. Les oxydations :**

Les lésions formées par oxydations sur les acides nucléiques sont les plus nombreuses des lésions. Ces oxydations peuvent provenir non seulement de phénomènes exogènes (radiations UV et  $\gamma$ ...), mais aussi de métabolites endogènes, notamment issues de biotransformations de molécules et de la chaîne de transport d'électrons des mitochondries. Ces phénomènes ont tendance à produire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (ex :  $\bullet$ OH, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, NO $\bullet$ , -OONO) ainsi que des électrons libres, qui oxydent les molécules biologiques, dont les acides nucléiques [29]. Ces attaques sur l'ADN donnent des coupures simples- et double-brins, des sites abasiques, et des lésions sur les sucres et les bases. La base la plus facilement oxydable est la guanine .donnant de nombreuses lésions, dont celles qui seront souvent citées dans ce manuscrit, la 7,8-dihydro-8-oxo-guanine (8-oxo-G) et la 2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine (FapyG) (Figure 1.14) [30].



**Figure I.14:** Formation de FapyG et 8-oxo-G par action de radical  $\bullet$ OH, d'oxygène singulet et d'oxydants mono-électroniques sur la guanine.

### ***1.5. Les effets biologiques du rayonnement UV :***

Les UV sont responsables de dommages différents en fonction de la longueur d'onde des rayons incidents. Une exposition aux rayons UV va entraîner des modifications physico-chimiques responsables des effets néfastes pour la peau.

La peau est l'organe le plus exposé aux rayonnements UV et aux complications associées [31]. La quantité annuelle moyenne de rayonnement UV reçue par un individu (naturelle ou artificielle) est proportionnelle au risque de développer des cancers de peau [32]. De plus, les UV sont responsables de 90% des cancers épithéliaux et de 2/3 des mélanomes [33].

Les zones anatomiques les plus exposées aux rayonnements UV sont celles étant plus à risque de développer des cancers de peau [34]. En effet, les taux de cancer de peau sont faibles dans les zones rarement exposées aux UV, comme le cuir chevelu chez les femmes et les fesses chez les deux sexes [35].

La fraction UVB du rayonnement solaire va elle aussi provoquer quelques stress oxydatifs mais elle va surtout exercer ses effets néfastes sur la peau par des dommages directs sur l'ADN. En effet, les acides nucléiques de l'ADN et de l'ARN comprennent des chromophores qui absorbent fortement les UVB.

Ceci entraîne généralement des dimérisations de la pyridine base et donc des dommages importants au niveau de la réplication de l'ADN. Les rayonnements UVB provoquent ainsi des mutations génétiques. En réponse à ces dégâts, la peau et les cellules de la peau disposent de différents mécanismes d'adaptation : la production de protéines spécifiques, l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et finalement, lorsque celle-ci n'est pas possible, l'apoptose cellulaire [36].

### ***1.6. Exemples sur les maladies de la peau causée par les rayons UV :***

#### ***1.6.1. Les cancers de la peau :***

L'effet carcinogène des UV explique la plus grande fréquence des carcinomes cutanés sur les régions exposées à la lumière (visage), chez les sujets à peau claire, travaillant à l'air libre (marins, agriculteurs), vivant dans des régions très insolées. Les expositions solaires brutales et intenses pendant l'enfance et l'adolescence constituent un des principaux facteurs de risque de survenue des mélanomes à l'âge adulte. Les carcinomes spinocellulaires, sont

corrélés à la quantité totale de radiations reçue alors que certains bas cellulaires et les mélanomes sont liés aux expositions intermittentes [37].

### ***I.6.2. Xeroderma pigmentosum (XP) :***

Le Xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie génétique rare, transmise sur le mode autosomique récessif et caractérisée cliniquement par une photosensibilité cutanée extrême, des anomalies pigmentaires de la peau exposée au soleil, un risque accru du développement des cancers de la peau, et des atteintes ophtalmiques et neurologiques [38]. L'affection a été décrite pour la première fois en 1870 par M. Kaposi [39]. Le XP est lié à un défaut des enzymes impliquées dans la réparation des effets oncogènes de l'exposition aux ultraviolets [40].



**Figure I.15:** Xeroderma pigmentosum.

---

*Références bibliographique :*

- [01]: W. Saenger, "Principles of Nucleic Acids Structure" Springer-Verlag 1992.
- [02]: X. Bataille, janvier 2000.
- [03]: J.D. Watson and F.H.C. Crick. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171:737–738, 1953.
- [04]: H. Chen, et al. Ionic strength-dependent persistence lengths of single-stranded RNA and DNA. *En Proceedings of the National Academy of Sciences* ,109, 799-804,2012.
- [05]: C. Bouchiat, et al. Estimating the Persistence Length of a Worm-Like Chain Molecule from Force-Extension Measurements. *English. Biophysical Journal* 1, 409-413 ,1999.
- [06]: M. Morage : « acide désoxyribonucléique », pour la science, p.96-97, septembre 2006, « arrêté de terminologie du 14 septembre », 1990.
- [07]: Lailach et al, Prévost, chem, 1967, 2009.
- [08]: T. Masmoudi, mémoire de magister, Université Mohamed Khider – Biskra,2014.
- [09]: « Cour ADN Introduction à la biologie moléculaire », université angers.Fr, discipline bio\_cel , ppt.
- [10]: Cameo chemicals, national library of medicine ,national centre biotechnology information,bub.chem,1992.
- [11]: R. Sinden, "DNA structure and function", Academic Press, California, U.S.A , 1994.
- [12]: D. Stigter. Interactions of highly charged colloidal cylinders with applications to double-stranded. *Biopolymers*, 16(7):1435–48, 0006-3525, 1977.
- [13]: V. Rybenkov, N.R. Cozzarelli, and A.V Vologodskii. Probability of DNA knotting and the effective diameter of the DNA double-helix. *PNAS*, 90:5307–5311, 1993.
- [14]: E. Chargaff. Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation. *Experientia*, 6(6): 201–209, June 1950.

- [15]: C. Branden, J. Tooze, Introduction to protein structure, second edition, Garland Publishing, New-York, 1999.
- [16]: B. López, A. González, J. Díez, Circulation; Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism in Cardiac Diseases. 121, 1645-1654, 2010.
- [17]: A. Neil, Campbell et Jane B. Reece. Biologie, traduit par richard mathieu, Éd. Éditions du renouveau pédagogique inc., saint-laurent (québec), 2004.
- [18]: TI. Lee, Young, RA. (Transcription of eukaryotic protein-coding genes. Annual Reviews Genetic 34: 77-137, 2000.
- [19]: DP. Snustad, And Simmons, MJ. Transcription and RNA processing. Principles of genetics. Wiley: 279-310, 2006.
- [20]: JR. Sims, Belotserkovskaya, R, and Reinberg, D. Elongation by RNA polymerase II: the short and the long of it. Genes &Dev. 18: 2437-2468, 2004.
- [21]: J. Watson, Baker, T., Bell, S., Gann, A., Levine, M., and Losick, R. Traduction. Biologie moléculaire du gène. Pearson Education (6e éd.): 359-406, 2009.
- [22]: RJ. Jackson, Hellen, CUT, and Pestova, TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its régulation. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 10: 113-127, 2010.
- [23]: N. Sonenberg, and Hinnebusch AG. Régulation o f Translation Initiation in Eukaryotes: Mechanisms and Biological Targets. Cell 136: 731-745, 2009.
- [24]: T. Lindahl, Instability and decay of the primary structure of DNA. Nature 362,709-715, 1993.
- [25]: J. Krwawicz, Arczewska, K.D, Speina, E, Maciejewska, A., and Grzesiuk, E. Bacterial DNA repair genes and their eukaryotic homologues: 1. Mutations in genes involved in base excision repair (BER) and DNA-end processors and their 2007.
- [26]: B. Tudek, Boiteux, S., and J. Laval, Biological properties of imidazole ringopened N7-methylguanine in M13mp18 phage DNA. Nucleic Acids Research 20, 3079-3084, 1992.

- [27]: B. Tudek, Imidazole ring-opened DNA purines and their biological significance.  
J. Biochem. Mol. Biol. 36, 12-19, 2003.
- [28]: B. Rydberg, and Lindahl, T. Nonenzymatic methylation of DNA by the intracellular methyl group donor S-adenosyl-L-methionine is a potentially mutagenic reaction.  
EMBO J. 1, 211-216, 1982.
- [29]: J. Cadet, Douki, T. Frelon, S. Sauvaigo, S. Pouget, J.P. and Ravanat, J.L. Assessment of oxidative base damage to isolated and cellular DNA by HPLC-MS/MS measurement.  
Free Radic. Biol. Med. 33, 441-449, 2002.
- [30]: R. Ribeiro. Costa de Oliveira, D.T, Nigro, R.G, Di Mascio, P, and Menck, C.F.M,  
Singlet oxygen induced mutation spectrum in mammalian cells. Nucleic Acids Research  
20, 4319-4323, 1992.
- [31]: B. K. Armstrong et A. Kricker, « The epidemiology of UV induced skin cancer »  
J. Photochem. Photobiol. B, Biol., vol. 63, no 1-3, p. 8-18, oct. 2001.
- [32]: J. Cancer, International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer, « The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review », Int. vol. 120, no 5, p. 1116-1122, mars 2007.
- [33]: L. Marrot et J.-R. Meunier, «Skin DNA photodamage and its biological consequences», J. Am. Acad. Dermatol., vol. 58, no 5 Suppl 2, p. S139-148, mai 2008.
- [34]: J. L. Bulliard, « Site-specific risk of cutaneous malignant melanoma and pattern of sun exposure in New Zealand », Int. J. Cancer, vol. 85, no 5, p. 627-632, mars 2000.
- [35]: R. D. Cress, E. A. Holly, D. K. Ahn, P. E. LeBoit, et R. W. Sagebiel, « Cutaneous melanoma in women: anatomic distribution in relation to sun exposure and phenotype », Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev, vol. 4, no 8, p. 831-836, dec. 1995.
- [36]: M.HUSSEIN, Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. Journal of Cutaneous Pathology. Vol. 32. 101-205, 2005.



- [37]: R. ZERGUINE, « Peau et soleil ». In Batna Journal of Medical Sciences. Vol. 2, No. 1, pp. 24-29, Juin 2015.
- [38]: A. Sary, Sarasin A. Le xeroderma pigmentosum. Presse Med. 1997; 26:1992- 1997.
- [39]: F. Hebra, Kaposi M. On diseases of the skin including exanthemata. New Sydenham Soc. 61: 252-258, 1874.
- [40]: NE. Copeland, Hanke CW, Michalak JA. The molecular basis of Xeroderma pigmentosum. Dermatol Surg, 23: 447-455, 1997 .

---

*Chapitre I ; partie B*

*La migration sigmatropique*

---

### I.7. Les réarrangements (migrations) sigmatropiques :

#### I.7.1. Généralité :

Les réarrangements sigmatropes constituent une autre classe importante de réactions cycliques concertées régies par la symétrie orbitale. Ils impliquent une réorganisation des électrons au cours de laquelle un groupe attaché par une liaison migre vers l'autre extrémité d'un système d'électrons conjugués, avec un déplacement simultané de la des électrons. Les réarrangements sigmatropes sont décrits en énonçant la relation entre les centres de réaction dans le fragment en migration et le système. L'ordre  $[i, j]$  spécifie le nombre d'atomes dans le fragment en migration et dans le système, respectivement. Comme pour les autres réactions concertées, la topologie des orbitales en interaction détermine la facilité et la stéréochimie de chaque réarrangement sigmatropique. Il existe deux processus topologiquement distincts par lesquels une migration sigmatrope peut se produire. Si le groupe migrateur reste associé à la même face du système conjugué tout au long de la réaction, la migration est appelée suprafaciale. Dans le mode alternatif, appelé antarafacial, le groupe migrateur se déplace vers la face opposée du système au cours de la migration. Il existe un autre élément important de la stéréochimie pour la migration des groupes alkyle. Le groupe migrant peut conserver sa configuration d'origine (rétention) ou subir une inversion. Les caractéristiques stéréochimiques et le nombre d'électrons impliqués déterminent si une réaction est autorisée ou interdite [01].

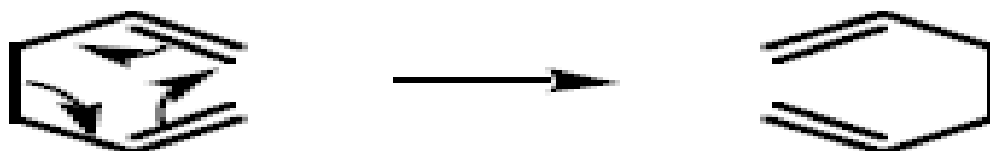


Figure I.16: réarrangement Sigmatropique.

#### I.7.2. Définitions :

- **Réarrangements  $[1, j]$ :** migration d'un atome (e.g. H) ou d'un groupe d'atomes (e.g. groupement alkyle) le long d'un système d'électrons  $\pi$ .

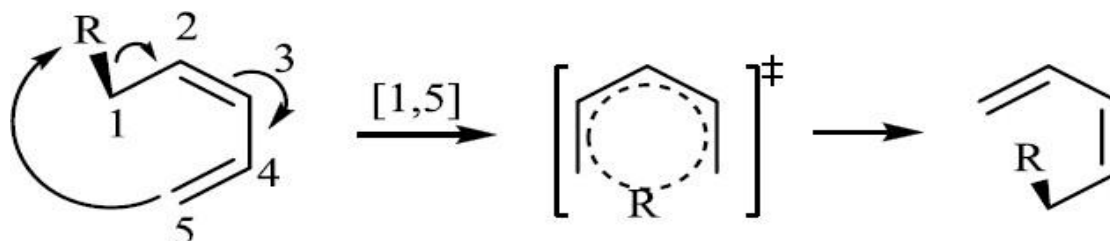


Figure I.17: exemple de réarrangement  $[1,5]$  d'hydrogène.

➤ **Réarrangements [i,j]**: migration d'une liaison  $\sigma$  entre deux systèmes d'électrons  $\pi$ .

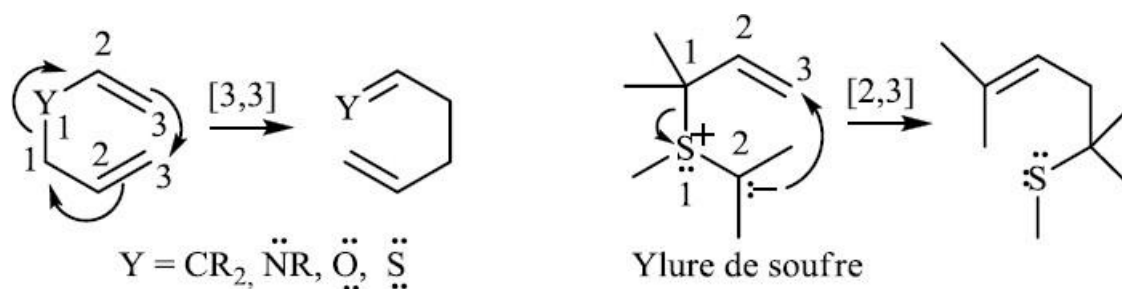


Figure I.18: exemple de migration [i,j].

### 1.7.3. Réarrangements [1,j] :

On considère qu'un électron de l'atome ou du groupe qui migre reste sur ce groupe et l'autre reste sur le système d'électrons  $\pi$  délocalisés. Si le signe de l'orbitale de l'atome ou du groupe qui migre est de même signe que chacun des lobes aux extrémités de la HOMO (SOMO) du système d'électrons  $\pi$  délocalisés, la réaction est «permise», si le signe est différent de l'un des lobes des extrémités, la réaction est «défendue» :

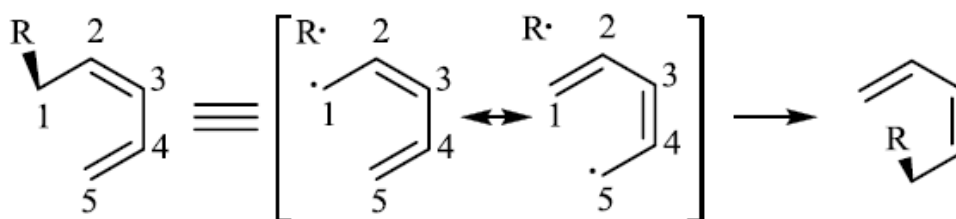
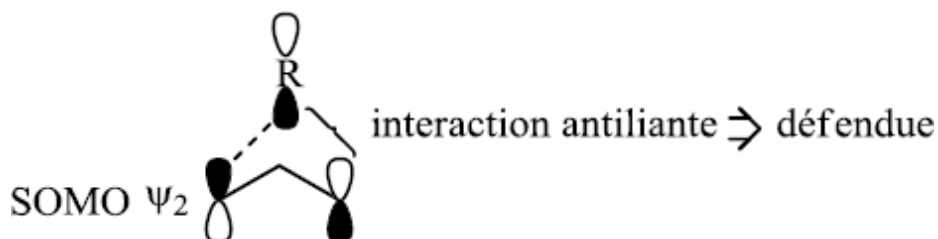


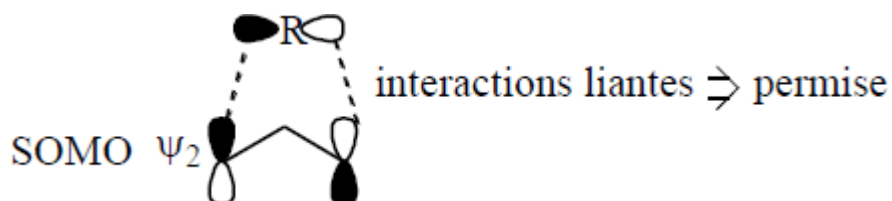
Figure I.19: Réarrangements [1,j].

#### 1.7.3.1. Réarrangements [1,3] (4 électrons) :

- réarrangements s (suprafaciaux) par nécessité géométrique (nomenclature: [1,3]s).
- avec rétention de configuration de l'atome qui migre (migration suprafaciale + rétention = processus SUPRA) :



- avec inversion de configuration de l'atome qui migre (migration suprafaciale + inversion = processus ANTARA) :



### 1.7.3.2. Réarrangements [1,5] (6 électrons) :

- réarrangements s (suprafaciaux) par nécessité géométrique ([1,5]s).

- avec rétention de configuration de l'atome qui migre (processus SUPRA) :



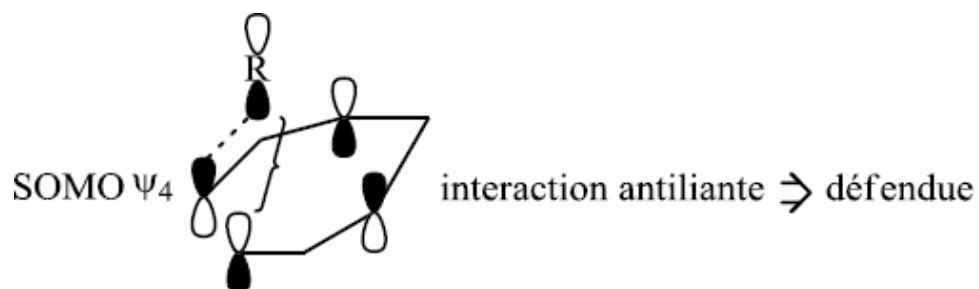
- avec inversion de configuration de l'atome qui migre (processus ANTARA) :



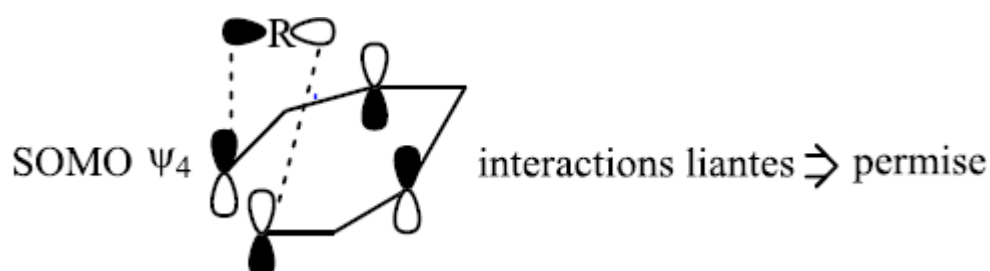
### 1.7.3.3. Réarrangements [1,7] (8 électrons) :

- ces réarrangements peuvent être s ([1,7]s) ou a (antarafacial) ([1,7]a).

- [1,7]s avec rétention de configuration de l'atome qui migre (processus SUPRA) :

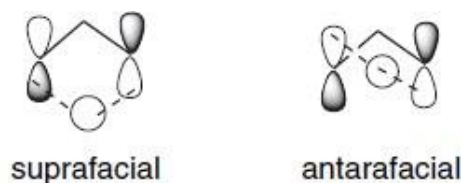


- [1,7]s avec inversion de configuration de l'atome qui migre (processus ANTARA) [02] :



### ➤ Déplacements sigmatropes [1,3] -, [1,5] - et [1,7] de l'hydrogène et groupes alkyle :

Les exigences de symétrie orbitale des réactions sigmatropes peuvent être analysées en considérant les interactions entre les orbitales frontières du système et celles du fragment migrateur. Le cas le plus simple, le déplacement [1,3] sigmatrope d'un hydrogène est illustré dans la première entrée du schéma dessus. Une analyse FMO de ce processus traite le système comme un atome d'hydrogène interagissant avec un radical allyle. Les orbitales frontalières sont les orbitaux hydrogènes 1 et allyle 2. Ces interactions sont décrites ci-dessous pour le mode suprafacial et antarafacial [03].



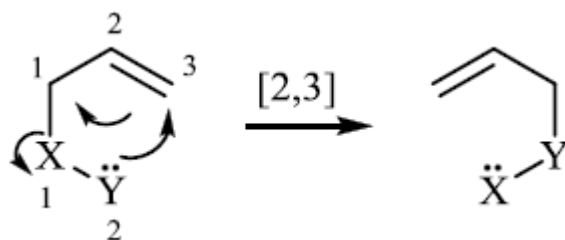
#### 1.7.4. Réarrangements [i,j] :

Dans les réarrangements sigmatropiques [i,j], on considère que l'un des électrons de la liaison  $\sigma$  qui migre va sur l'un des système d'électrons  $\pi$  délocalisés et l'autre électron sur l'autre système d'électrons  $\pi$ . Si le signe de la HOMO (SOMO) à chaque extrémité des systèmes d'électrons  $\pi$  délocalisés est le même, la réaction est «permise», si le signe est différent, la réaction est «défendue» [02].

**I.7.4.1. Réarrangements sigmatropiques [2,3] :**

Les ylures où l'hétéroatome de l'ylure (peut être défini comme un atome positivement chargé lié à un second atome chargé négativement) ces composés n'ont pas suscité beaucoup d'intérêt jusqu'à la découverte de la réaction de Wittig en 1953 [03] il est situé en position allylique sont potentiellement aptes à effectuer un réarrangement sigmatropique [2,3]. Le cas le plus simple de réarrangements sigmatropiques [2,3] consiste probablement en le réarrangement sigmatropique d'un  $\alpha$ -oxacarbaniion formé par la réaction entre t-BuLi et un éther allylique. Cette réaction est connue sous le nom du réarrangement [2,3] de Wittig [04].

Le réarrangement sigmatropique [2,3] subséquent se produit assez rapidement pour éviter une équilibration vers le produit thermodynamiquement favorisé. Un réarrangement sigmatropique [2,3] forme alors majoritairement le diastéréoisomère *cis*. Ces réarrangements impliquant 6 électrons sont *s* (SUPRA) par nécessité géométrique et sont permis par la symétrie des orbitales [05].

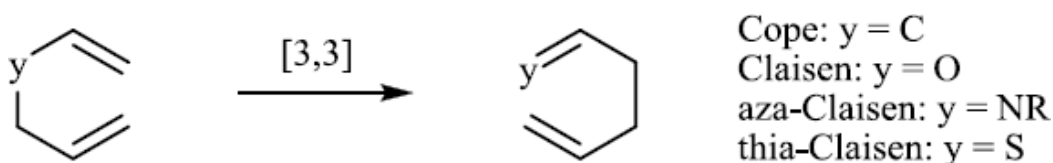


**Figure I.20:** réarrangement sigmatropique [2,3].

**I.7.4.2. Réarrangements sigmatropiques [3,3] :**

Les réarrangements sigmatropes [3,3] sont des réactions très importantes et utiles. Le réarrangement [3,3]-sigmatropique le plus important du point de vue synthétique est ceux qui forment de nouvelles liaisons carbone-carbone.

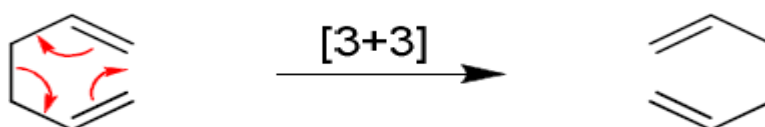
La classe la plus courante sont les réarrangements [3,3]-sigmatropes, dominés par deux réactions nommées; le réarrangement de Cope [06] et le réarrangement de Claisen [07]. Ce type de réarrangement sigmatropique est «permis» et très répandu.



**Figure I.21:** réarrangement sigmatropique [3,3].

**I.7.4.2.1. le réarrangement de Cope :**

Le réarrangement thermique [3,3] -sigmatropique des 1,5-diènes est appelé le réarrangement de Cope. Les réarrangements de la face sont des réactions réversibles et comme il n'y a aucun changement dans le nombre ou dans les types de liaisons, à une première approximation l'énergie totale des liaisons n'est inchangé. La réaction est sous contrôle thermodynamique et établit un équilibre entre les deux 1,5-diènes. La position de la finale l'équilibre est réagi par la stabilité relative de la matière de départ et du produit [08].

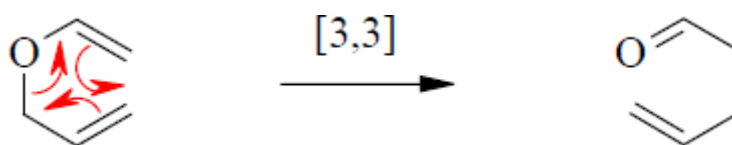


**Figure I.22:** réarrangement de cope.

**I.7.4.2.2. le réarrangement de Claisen :**

D'après la règle de sélection pour les réactions sigmatropiques, le réarrangement de Claisen tombe sous la classification du réarrangement sigmatropique [3,3]. Il est considéré comme étant une réaction péricyclique concertée [09].

Le réarrangement de Claisen a été observé pour la première fois en 1912 par L. Claisen. Ce type de processus sigmatropique [3,3] passe par un état de transition cyclique dans lequel une liaison éther est cassée pour former une liaison carbone-carbone et une fonction carbonylée [10].



**Figure I.23:** réarrangement de claisen.

Le réarrangement de Claisen suit les règles orbitales de *Woodward et Hoffmann* [11]. La stéréosélectivité et la nature suprafaciale de ce réarrangement en font un des outils synthétiques les plus puissants pour l'élaboration de liaisons carbone-carbone impliquant la formation et le contrôle de centres stéréogéniques [12].



*Références bibliographiques :*

- [01]: R. B. Woodward and R. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc, 87, 2511, 1965.
- [02]: G. Belanger, chimie organique I V, COR 401, Université de Sherbrooke, 2019.
- [03]: G. Wittig, Geissler, G. Justus Leibigs Ann. Chem, 580, 44, 1953.
- [04]: T. Nakai, Chem. Rev, 86, 885, 1986.
- [05]: Ph. Murphy, Mémoire présenté à la faculté des études supérieures, Université de Montréal, 2007.
- [06]: A. Cope, C. Hardy, E. M. J. Am. Chem. Soc, 62, 441–444, 1940.
- [07]: L. Claisen, Chem. Ber, 45, 3157–3166, 1912.
- [08]: A. C. Cope and E. M. Hardy, J. Am. Chem. Soc., 62, 441, 1940.
- [09]: Topwe Milongwe Mwene-Mbeja, Thèse de doctrat, université de Laval, 2007.
- [10]: L. Claisen, Ber.Dtsch.Chem.Ges, 45, 3157-3166, 1912.
- [11]: R. Woodward, B.Hoffmann, R. Angew.Chem, 21, 797-870, 1969.

---

# *Chapitre II :*

## *La modélisation moléculaire*

---

### ***II.1. Introduction :***

Avec l'arrivée de méthodes théoriques de calcul de plus en plus sophistiquées et les ressources de computation plus accessibles, la chimie informatique est maintenant devenue un outil de plus en plus utile à la fois pour l'industrie et le milieu académique [01].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer ses propriétés physico-chimiques. La modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

Le comportement des molécules peut être simulé de façon statistique ou dynamique. Cette simulation inclut notamment la flexibilité des molécules en solution, les mécanismes réactionnels et interactions mises en jeu dans la catalyse enzymatique, la reconnaissance ou la complexation, la prédiction de propriétés et de fonctionnalités se font à partir d'analogies de structure.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [02]:

- les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

### ***II.2. les méthodes de la modélisation moléculaire :***

La modélisation moléculaire peut ainsi permettre de décrire le comportement électronique des atomes et des molécules pour expliquer leurs réactivités, comprendre les processus de repliement d'une protéine ou encore expliquer l'importance de certains acides aminés d'un site catalytique enzymatique. Pour réaliser ce type d'étude, il est nécessaire de déterminer une expression de l'énergie d'interaction des atomes du système moléculaire en fonction de leurs positions relatives. Pour ce faire, les méthodes de modélisation moléculaire

reposent entre autres sur deux approches différentes pour évaluer cette énergie d'interaction [03] appelées: Mécanique Quantique et Mécanique Moléculaire. La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer la valeur minimale de cette énergie d'interaction correspondante au minimum global [04].

### ***1.2.1 .Méthodes quantiques :***

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde corpusculaire, explicitée dans les travaux de Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [05].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrit par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [06]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires:

$$\mathbf{H}\Psi = \mathbf{E}\Psi \quad (01)$$

Où :

$\Psi$  : Fonction d'onde de la molécule.

$\mathbf{H}$  : Hamiltonien total d'une molécule comportant  $\mathbf{N}$  noyaux et  $\mathbf{n}$  électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons -noyaux).

$\mathbf{E}$ : Energie totale d'une molécule.

- La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électriques. Pour les systèmes poly électriques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER [07].

### II.2.1.1. L'approximation de Born-Oppenheimer :

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde  $\Psi$ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux [08].

### II.2.1.2. Method *ab-initio* (Hartree- Fock- Roothann):

Les méthodes *ab initio* sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation CLOA.

Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie.

L'Hamiltonien d'un système a n électrons et N noyaux est donné par :

$$\mathbf{H\ tot} = \mathbf{TE} + \mathbf{TN} + \mathbf{VEN} + \mathbf{VEE} + \mathbf{VNN} \quad (02)$$

Avec:

$\mathbf{TE}$  : l'énergie cinétique des n électrons.

$\mathbf{TN}$  : l'énergie cinétique des N noyaux.

$\mathbf{VEN}$  : l'énergie d'attraction électrons- noyaux.

$\mathbf{VEE}$  : l'énergie de répulsion électron- électron.

$\mathbf{VNN}$  : l'énergie de répulsion noyau- noyau.

- D'après l'approximation de Born Oppenheimer qui suppose que les noyaux sont fixes, l'énergie cinétique des noyaux s'annule et l'énergie de répulsion entre noyaux se ramené a une constante.

$$\mathbf{H\ tot} = \mathbf{TE} + \mathbf{VEN} + \mathbf{VEE} + \mathbf{VNN}$$

$$\mathbf{H\ tot} = \mathbf{H\ électronique} + \mathbf{H\ nucléaire} \quad (03)$$

Avec :

$$\mathbf{H\ électronique} = \mathbf{TE} + \mathbf{TEN} + \mathbf{VEE} \quad (04)$$

$$\mathbf{H\ nucléaire} = \mathbf{VNN}$$

- Et d'après le théorème des électrons indépendants l'énergie totale sera égale a:

$$\mathbf{E\ tot} = \mathbf{E\ électronique} + \mathbf{E\ nucléaire} \quad (05)$$

- Le problème résidé dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est de la forme [09] :

$$\mathbf{H\ élec} \mathbf{\Psi\ élec} = \mathbf{E\ élec} \mathbf{\Psi\ élec} \quad (06)$$

### II.2.1.3. Types de bases :

Quelque soit la méthode, on a besoin de base pour résoudre les équations. Le choix de la base d'orbitales est aussi un critère très important pour des données [10].

Il existe bon nombre de bases de gaussiens possibles. Les plus communément utilisées une bonne estimation sont celles qui ont été développées par Pople et collaborateurs.

La plus simple est la base STO-3G, aussi appelée « base minimale ». Le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Le niveau suivant développé par Pople comprend les bases split-valence telles que 3-21G, 4-31G et 6-31G, où le premier chiffre représente le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur. Les orbitales de valence  $y$  sont représentées par deux fonctions qui sont composées du nombre de gaussiennes indiqué dans la seconde partie de la dénomination de la base. Ainsi la base 6-31G du carbone, par exemple, utilisera six gaussiennes pour représenter l'orbitale 1s, trois gaussiennes pour l'orbitale 2s et 1 gaussienne pour représenter les orbitales 2p.

Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de polarisation. La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple 6-31G\*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d). La base 6-31G\* ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions **d** a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G\*\* ou 6-31G(p,d) signifie qu'un jeu de fonctions **p** a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions **d** ont été ajoutées aux autres atomes[11].

### II.2.1.4. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT):

Cette méthode constitue une bonne alternative aux méthodes *ab initio*. L'idée de base est d'utiliser la densité électronique (mesurable par rayons X par exemple) de notre système comme point de départ afin de retrouver l'énergie exacte du système, et donc la fonction d'onde associée. Les premiers théorèmes ont été développés par Kohn et Hohenberg [12]. Ils ont réussi à démontrer que :

- Pour un potentiel externe donné  $V_{\text{ext}}$ , un système à particules interactives possédera une seule et unique densité électronique.
- Une fonctionnelle universelle de l'énergie peut être définie en terme de densité. L'énergie exacte d'un système correspond au minimum global de la fonctionnelle de densité [13].

En 1965, Kohn et Sham développent les équations auto-cohérentes pour décrire l'énergie d'un système en fonction de sa densité, en présence d'un potentiel externe [14].

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + \int \rho(r) v(r) dr + V_{ee}[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad (07)$$

Dans laquelle le terme  $T[\rho(r)]$  représente l'énergie cinétique d'un système de particules sans interaction et possédant la même densité que le système réel. Les deux termes suivants décrivent respectivement l'énergie d'attraction électron-noyau et le terme répulsif bi-électronique électron-électron. Le dernier terme, EXC, est défini comme l'énergie d'échange corrélation.

Il caractérise les contributions d'échange et de corrélation (directement pris en compte en DFT, contrairement aux méthodes HF). Malheureusement, ce dernier terme est inconnu, et il convient de l'approximer afin de pouvoir résoudre l'équation de Kohn-Sham [13].

Différents types de fonctionnelles ont été développés afin de représenter au mieux les contributions d'échange et de corrélation. Nous pouvons citer :

- Les fonctionnelles LDA (Local density approximation).
- Les fonctionnelles GGA (Generalized gradient approximation).
- Les fonctionnelles méta-GGA.
- Les fonctionnelles hybrides méta-GGA.

### ***II.2.1.5.méthodes semi-empiriques :***

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'Hamiltonien est toujours paramétrée par comparaison avec des références). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation.

Les méthodes semi-empiriques ne considérant que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

- **CNDO/2** : (Complète Neglect of Differential Overlap/version 2) 1ere méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.
- **INDO** : (intermediate Neglect of Differential Overlap) propose par Pople Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états Singlets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

- **MINDO/3**: Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. La paramétrisation est effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats *ab-initio*, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon- Fletcher-Powel).

Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes instaurés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.

- **MNDO**: (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- **AM1**: (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. IL a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **PM3**: (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.
- **SAM1**: (Semi-*ab-initio* Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique [15].

### ***II.2.2. La dynamique moléculaire :***

Elle permet de simuler l'évolution des systèmes dans le temps. La dynamique moléculaire a pour but de simuler le mouvement des atomes au cours du temps, à partir de l'énergie potentielle calculée par la mécanique moléculaire, Et de regarder comment se comporte la molécule pour une température donnée [16].

### ***II.2.3. La mécanique moléculaire :***

La MM est apparue en 1930, mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. La MM est basée sur l'approximation de Born- Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux [17].

La mécanique moléculaire est une méthode non quantique, mais elle a un intérêt pour les grands systèmes, comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques. Dans ces méthodes, on associe une fonction énergie potentielle à chaque degré de liberté de la molécule: élongation des liaisons, variation des angles de



valence, des dièdres (rotation autour d'une liaison). Ces fonctions sont empiriques.

L'optimisation de tous les paramètres par minimisation de l'énergie fournit la géométrie d'équilibre des divers conformères et leurs énergies relatives. Pour les molécules possédant un grand nombre de conformères, il existe des procédures automatiques de recherche des minimums locaux d'énergie [18].

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boules ». Un calcul MM aboutit à une disposition des noyaux telle que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernant surtout la géométrie et l'énergie du système. L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le « **CHAMP DE FORCE** », qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire [19].

La mécanique moléculaire a pour but de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécules) en fonction des coordonnées des atomes :

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{tors}} + E_{\text{Van der waals}} + E_{\text{electro}} \quad (08)$$

L'énergie stérique peut être divisée en deux groupes :

- Interaction entre atomes liés par deux ou trois liaisons chimiques (énergie de *stretching*, *bending*, torsion et torsions impropres, termes croisés).
- Interaction entre atomes non liés (ou séparés de plus de trois liaisons chimiques) (énergie électrostatique, de liaisons hydrogènes, de van der Waals).

### II.2.3.1. Énergie d'interaction entre atomes liés :

Les potentiels utilisés sont du même type que ceux utilisés en analyse vibrationnelle. La déformation du squelette est décrite par l'élongation des liaisons et distorsion des angles de valence. Ces 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" [20].

II.2.3.1.1. Elongation des liaisons : (stretching) :

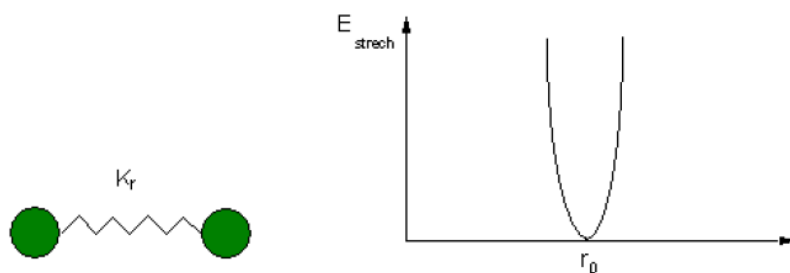
L'élongation des liaisons, **Estretch** est un terme destiné à réguler la distance entre deux atomes liés de façon covalente. A l'origine, cette contribution a été exprimée sous forme d'un potentiel de Morse ou, de manière à simplifier les calculs, par un potentiel harmonique (en  $x^2$ ) issu de la loi de Hooke qui décrit l'énergie associée à la déformation d'un ressort. Par analogie, les champs de force sont souvent comparés à des modèles assimilant les atomes à des boules reliées entre elles par des ressorts [21].

$$E_{\text{stretch}} = \frac{1}{2} k_r (r - r_0)^2 \quad (09)$$

$k_r$  : constante de force de la liaison.

$r$  : longueur de liaison.

$r_0$  : longueur de la liaison à l'équilibre.



**Figure II.1:** Elongation des liaisons.

II.2.3.1.2. déformation des angles de valences: (bending)

La déformation des angles de valence,  $E_{\text{bend}}$ , est fréquemment représentée par une expression similaire à celle de l'élongation de liaison et comporte souvent un terme en  $\theta^2$ .

$$E_{\text{bend}} = \frac{1}{2} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (10)$$

$k_\theta$  : constante de force de déformation d'angle de valence.

$\theta$  : Angle de valence.

$\theta_0$  : angle de valence à l'équilibre.

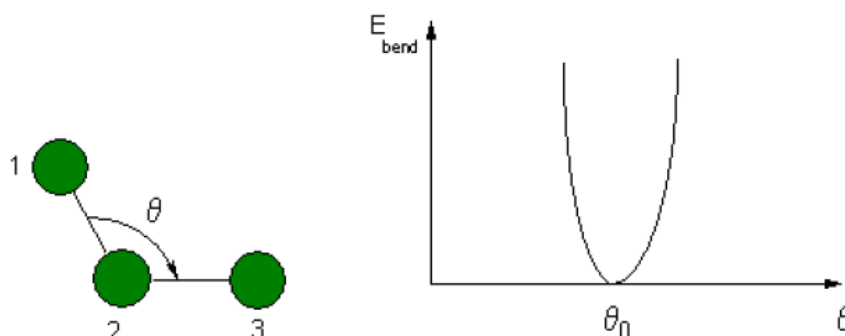


Figure II.2: déformation des angles de valences.

### II.2.3.13. Energie de torsion :

La variation des angles dièdres (angles de torsion),  $E_{\text{torsion}}$ , impose l'utilisation d'un terme périodique. La torsion correspond à la rotation autour d'une liaison simple. L'énergie potentielle s'exprime en fonction de l'angle de rotation (angle dièdre).

Le terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et il est calculé par la formule [22] :

$$E_{\Phi} = \frac{1}{2} \sum_i A_{i,n} [1 + \cos(n\Phi - w)] \quad (11)$$

$A_{i,n}$  : constante de force.

$n$  : périodicité de  $A_{i,n}$ .

$n\Phi$  : angle de torsion.

$w$  : Angle de phase.

### II.2.3.2. Energie d'interaction entre atomes non liés:

Les deux derniers termes traduisent les interactions entre atomes non liés de manière covalente, seuls les atomes séparés de plus de trois liaisons sont considérés comme pouvant avoir des interactions non liées. Ce choix se justifie par le fait que les interactions, entre atomes séparés par une, deux ou trois liaisons, sont suffisamment bien décrites par les termes de déformation des longueurs de liaisons et d'angles formés par deux liaisons covalentes.

#### II.2.3.2.1. Interaction de Van der Waals:

Le quatrième terme de la fonction d'énergie est le potentiel de Lennard-Jones qui traduit les interactions de van der Waals. Il est constitué d'un terme répulsif en  $r_{ij}^{-12}$  représentant le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance.

Il contient également un terme attractif en  $r_{ij}^{-6}$  représentant les interactions d'origine dipolaire dues aux fluctuations des nuages électroniques de chacun des atomes (forces de London) [23]. La distribution asymétrique des électrons dans les orbitaux induits de dipôles instantanés. Ces dipôles oscillent et produisent une force attractive : la force de dispersion de London. À très courte distance, la répulsion entre les deux nuages électroniques est très forte.

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (12)$$

$r_{ij}$  : La distance entre les deux atomes.

$A_{ij}$  et  $B_{ij}$  constantes de Van Der Waals.

Il s'agit d'une double somme sur tous les atomes chargés mais ne considérant que les paires d'atomes non-liés par des liens covalents (on exclue les paires prises en considération pour les liens covalents, les angles entre les liens et les angles de torsions).

Chaque atome possède un rayon de Van der Waals caractéristique.

La distance de contact ou distance optimale entre deux atomes, c'est-à-dire la distance pour laquelle l'énergie de van der Waals est minimum, correspond à la somme de leurs rayons de van der Waals.

Exemple: C12. La distance entre les deux C1 d'une même molécule : 1.98 Å (rayon covalent 0.99 Å), distance optimal entre deux C1 de deux molécules différentes : 3.60 Å, soit un rayon de van der Waals de 1.80 Å [24].

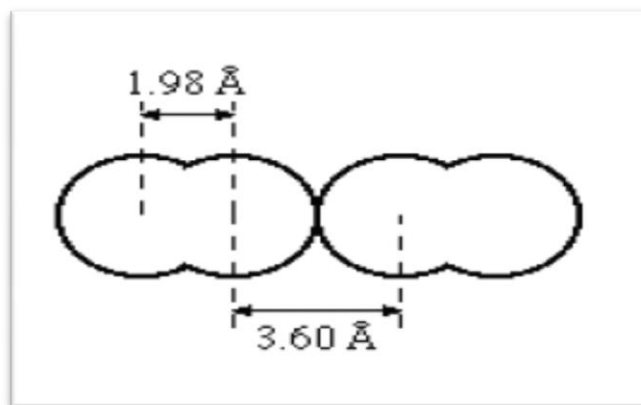


Figure II.3: Interaction de Van der Waals.

### II.2.3.2. Interactions électrostatiques:

Enfin le cinquième terme est le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes [23].

Il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacun une charge.

L'énergie de cette interaction est décrite par la loi de Coulomb:

$$E_{elec} = \sum q_i q_j / D r_{ij} \quad (13)$$

$q_i, q_j$  : sont les charges portées par les atomes,

$r_{ij}$  : la distance entre les deux atomes et

$D$  : le constant diélectrique du milieu.

Cette constante diélectrique est une propriété macroscopique du milieu environnant les charges; son évaluation n'est pas aisée. Elle prend les valeurs 1,0 et 78,8 dans le vide et dans l'eau respectivement, alors que des valeurs de  $D$  entre 4,0 et 7,0 sont employées pour simuler un environnement de protéine [24].

### **II.2.3.2.3. Energie de liaison hydrogène :**

Les liaisons hydrogène sont le résultat des interactions électrostatiques (70%) et de van der Waals (30%) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) portant un doublet d'électron libre et un atome d'hydrogène porté par un atome électronégatif. Les deux atomes sont distants d'environ 3 Å. L'énergie des liaisons hydrogène est de l'ordre de 3 kcal.mol<sup>-1</sup>. Les glucides polaires peuvent ainsi former des liaisons hydrogène entre eux ou avec des molécules d'eau. Ils se dissolvent donc facilement dans l'eau : ils sont hydrophiles [25].

Les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent. Plusieurs types de fonctions d'énergie potentielle ont été développés pour tenir compte de la directivité de la liaison hydrogène. Actuellement, les fonctions les plus utilisées permettant d'exprimer ces interactions dans des systèmes moléculaires importants sont souvent simplifiées:

La fonction  $E_H = A/r_{ij}^{12} - B/r_{ij}^{10}$

La fonction  $E_H = A'/r_{ij}^{12} - B'/r_{ij}^6$

Les coefficients  $A, B, A', B'$  sont spécifiques des liaisons hydrogène [26].

### ***II.2.3.3. Champ de force:***

Compte tenu de la taille des systèmes étudiés en biologie, l'utilisation de la mécanique quantique n'est pas possible. Les macromolécules sont représentées comme un ensemble d'atomes ponctuels dont les interactions sont décrites par un potentiel semi-empirique ou champ de force.

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire.

Le champ de force exprime réellement la moyenne des interactions électroniques entre les atomes. Il permet d'accéder à l'hypersurface énergétique d'une molécule en

établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent [27]. La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction [28-29].

### ***II.2.3.3.1. Quelques champs de force :***

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais paramétrés de manières différentes. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [30]:

- Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
  - Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique..).
  - Champs de force suggérés par *Allinger et col* [31] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.
- **MM2/MM3/MM4** : **MM2** est le premier champ de force développé par Allinger et *col.* [32-33-34]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène, alcyne non conjugués, amine...), mais ses versions améliorées **MM3** (1989) [35] et **MM4** (1996) [36] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
  - **AMBER**: (*Assisted Model Building with Energy Refinement*) Développé par Kollman et *col.* [37]. Il est à l'origine conçu pour les protéines et les acides nucléiques.
  - **OPLS**: (*Optimised potentials for Liquid Simulation*): développé par W. L Jorgensen et J. Tirado Rives [38], il est conçu pour l'optimisation du potentiel et la description des propriétés de solvation.
  - **GROMOS**: (*Groningen molecular Simulation Program Package*) [37]: conçu pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
  - **CHARM (Bio+)**: développé par Karplus et *col* [39], pour les biomolécules. Son concept est semblable à celui d'AMBER et il est paramétré pour les acides aminés et les protéines.

- **SPASIBA**: (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability): élaboré par Gérard Vergoten et al (1995). Il combine le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradly-Shimanouchi [40] et le champ de force AMBER. Il permet de trouver les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelle au minimum énergétique d'une molécule [41].
- **EMO (Energy Of MOlecule)**: développé par B. Blaive, il est basé sur le champ de force MM2. Il est articulé autour de trois menus:
  - ✚ Menu 1: entrée de la molécule à l'aide du clavier.
  - ✚ Menu 2: manipulation géométrique sur la molécule.
  - ✚ Menu 3: minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire.

#### II.2.3.4. 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 [09].

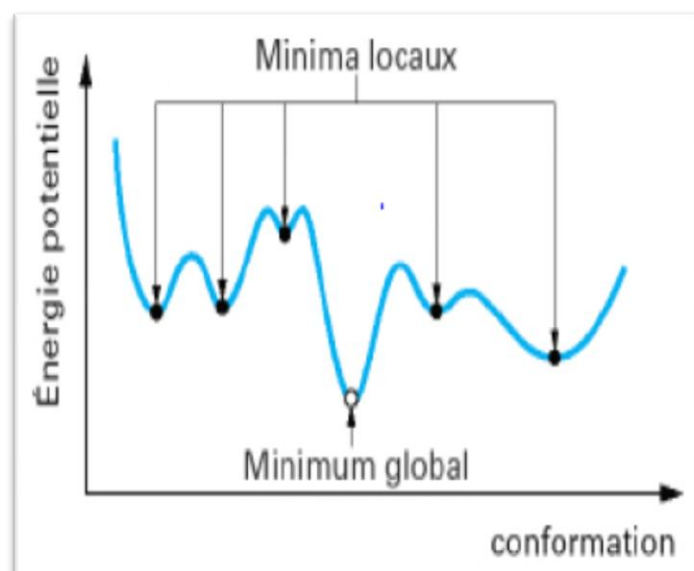


Figure II.4: Courbe de minimisation d'énergie.

### *II.3.Méthodes La Relation Quantitative Structure et Activité (QSAR):*

La relation quantitative structure et activité (QSAR) est un outil permet d'expliquer l'interaction des composés chimiques avec les sujets actuels. Le principe des méthodes QSAR consiste comme leurs noms l'indiquent à mettre en place une relation mathématique à l'aide de méthodes d'analyse de données, reliant des propriétés moléculaires microscopiques appelées descripteurs, à un effet expérimental (activité biologique, toxicité, affinité pour un récepteur). Pour une série des composés Chimiques similaires biologiquement actives à l'aide des méthodes d'analyse données [42].

Le point de départ de telles méthodes se construit sur la définition des descripteurs moléculaires empiriques ou théoriques. Ces dernières prennent en compte des informations sur la structure et les caractéristiques physico-chimiques des molécules, Le choix de la base de données expérimentale de référence est décisif dans une étude QSAR. Elle doit être composée de données expérimentales fiables obtenues en suivant un protocole expérimental unique [43]. l'association des variations de l'activité aux paramètre structuraux permet d'obtenir un système d'équation qui donne pour une série chimique donnée et pour une activité définie une équation de corrélation [44] l'intérêt essentielle de cette équation est quelle doit permettre de déterminer la valeur des paramètre qui correspondant à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisé [45].



*Références bibliographiques :*

- [01]: A. R. Leach, Molecular Modeling. Principles and Applications, Longman New York, 1996.
- [02]: F. lebbad, mémoire de magister, université Abou-Baker Belkied de Tlemcen, 2004.
- [03]: H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, Librairie de L'Université de Montréal. 1996
- [04]: B. Donald, K. Boyd, B. Lipkowitz, Molecular Mechanics. The Method and Its Underlying Philosophy. J. Chem. Educ, 59, 269, 1982.
- [05]: H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, 1996.
- [06]: B. Boyd. Donald. K. B. Lipkowitz, Molecular Mechanics. The Method and Its Underlying Philosophy. J. Chem. Educ, 59, pp.269, 1982.
- [07]: E. Schrödinger, Ann. Phys. Leipzig, 79, pp.361, 489, 734, 1926.
- [08]: M. Born, J. Oppenheimer, Ann. Phys, 84, 361, 1927.
- [09]: L. Mosteffaoui, mémoire de magister, université de Tlemcen, 2011.
- [10]: M. Dj. BOUAIAD, mémoire de Magister, Université des sciences et de la technologie d'Oran « Mohamed Boudiaf p49. 2012-2013.
- [11]: F.Z.FADEL, mémoire de Magister, Université des sciences et de la technologie d'Oran « Mohamed Boudiaf.p32. 2013/2014.
- [12]: P.Hohenberg. And W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas. Physical Review, 1964. 136(3B): p. B864-B871.
- [13]: J. Dihare, thèse de doctorat, l'Université de Nice Sophia Antipolis, p 76, 77, 2014.
- [14]: W. Kohn, and Sham, L.J., Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. Physical Review, 140(4A): p. A1133-A1138, 1965.
- [15]: Dr. S. Mekelleche, Cours de post-graduation; option; chimie théorique, 2000-2001.
- [16]: B.Derrick, Callander, thèse de doctorat, L'Université Georgia Technologies(2005).
- [17]: D. H. Phys. Rev, 36, pp.544. 1930.

- [18]: P. Chaquin, Manuel de chimie théorique, application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire, pp.190, 2000.
- [19] : J. S. Lomas, l'actualité chimique, La Mécanique Moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaire, pp. 7, 1986.
- [20]: N.L. Allinger, Adv. Phys. Org. Chem., 13 (1976).
- [21]: H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie ,quatrième édition, Librairie de L'Université de Montréal. 1996.
- [22]: M. Ledecq, thèse de doctorat, Université de Notre-Dame de la Paix, France, 2004.
- [23]: H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie ,quatrième édition, Librairie de L'Université de Montréal. 1996.
- [24]: J. Allinger, & N.L. Allinger, Tetrahedron, 2, pp.64, 1958.
- [25]: S. John Lomas, l'actualité chimique- France, Mai 1986.
- [26]: Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Hermann Dugas, quatrième édition, librairie de l'université de Montréal, 1996.
- [27]: G. Monard, Introduction a la Modelisation Moléculaire, Formation continue CNRS-Nancy. 2003.
- [28]: J.P Brown, N.L. Allinger, in: K.B. Boyd (Eds.) reviews in computational chemistry, VCH, New York, 2, 81. 1991.
- [29]: P. Comba, T.W. Hambley, "Molecular Modelling of Inorganic Compounds", VCH, New York, 1995.
- [30]: U. Dinur, A. Hagler, Reviews in computational Chemistry, (K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd, Eds), VCH, Weinheim, 2,99, 1991.
- [31]: N.L. Allinger, K. Chen, J.A. Katzenellenbogen, S. R. Willson, G. M. Anstead, J. Como. Chem, 17, pp. 747, 1996.
- [32]: N. L. Allinger, Adv. Phys. Org. Chem, 13, pp.1, 1976.
- [33]: N. L. Allinger, J. Am. Chem. Soc, 99, 8127, 1977.

- [34]: U. Burkert, N.L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, 1982.
- [35]: N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J- H. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8522, 1989.
- [36]: N. L. Allinger, K. Chen, J- H. Lii, *J. Comp. Chem.*, 17, 642, 1996
- [37]: S. J. Weiner, P.A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, P. Winer, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 765, 1984.
- [38]: W. L. Jorgensen and J. T. Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1657, 1988
- [39]: B. R. Brooks, R. E. bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, 4, 187, 1983
- [40]: J. C. Smith, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 805, 1992
- [41]: T .Frankie, Viviane Durier, Gérard Vergoten, *Journal of Molecular Structure*, 378, 249-256, 1996.
- [42]: M. Mellaoui, mémoire de magister, université de Biskra 2009.
- [43]: N. Melkmi, Thèse de doctorat, université de Biskra 2013.
- [44]: G. B.Jones, B.J. Chapman, *Synthesis*, 1995, 475, 1995.
- [45]: G. fayet, thèse de doctorat, université de paris 6, 2010.

---

*Chapitre III :*  
*Résultats et discussions*

---

## Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

---

### III.1. Introduction :

Les rayonnements UV interagissent avec la matière biologique, il s'ensuit une vaste gamme de processus primaires qui peuvent aboutir à des modifications irréversibles du patrimoine génétique de l'échantillon biologique irradié. L'altération de l'ADN est l'une des conséquences possibles. Cependant entre l'interaction proprement dite du rayonnement avec l'ADN et l'apparition des effets biologiques, parce que la lumière UV est absorbée par les bases d'acide nucléique, et l'énergie influx peut induire des changements chimiques [01]. Lorsque la nature de la base est modifiée par une réaction chimique, photochimique ou thermique, sa taille et sa capacité de liaison hydrogène sont modifiées [02,03]. Parmi les principales conséquences sont l'induction des cancers de la peau et du vieillissement cutané, ainsi que des dommages oculaires [04].

Les rayons UV et ionisants endommagent le duplex d'ADN à le niveau moléculaire et à son tour, il modifie les cellules vivantes, en raison de la dimérisation du cycle pyrimidine dans polynucléotides, qui sont impliqués dans la perte ou altération de l'activité biologique [05]. La Migration photochimique et thermique [1,3] de l'hydrogène sigmatropique dans la formation de tautomères de cytosine et la cytidine jouent un grand rôle dans l'évolution caractère réducteur d'un animal ou d'une plante à produire de nouvelles protéines, et enzymes [06]. Thèse tautomère formes sont importants pour déterminer la nature des liaisons de l'hydrogène dans les acides nucléique [07].

La modélisation moléculaire ou la chimie computationnelle est l'une des meilleures méthodes pour calculer les caractéristiques des matériaux lorsque les données expérimentales ne sont pas disponibles. L'idée principale de la chimie computationnelle est d'étudier les matériaux à l'échelle atomique et moléculaire. Par conséquent, les données macroscopiques sont obtenues en manipulant des paramètres à l'échelle atomique, tels que la longueur de liaison, les angles de liaison, etc. La chimie computationnelle comprend différentes approches telles que les méthodes ab initio ou la mécanique quantique, les méthodes semi empiriques et empiriques ou la mécanique moléculaire. Un objectif principal d'une étude est d'utiliser le calcul le plus rapide avec le moins de puissance informatique pour obtenir le résultat le plus précis [08].

## Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

---

### *III.2. Méthode de calcul :*

Le but de notre étude est l'application de différentes méthodes de la modélisation moléculaire pour déterminer des propriétés physiques ou chimiques de molécules cytosine et cytidine. et aussi utilisé Le MEPS car il est un outil très pratique dans l'exploration de corrélation entre la structure moléculaire et la relation de propriété physico-chimique des molécules [09].

Ce travail a été effectué au sein de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique du laboratoire de la chimie moléculaire et environnement (LMCE) à l'université de Biskra.

Les premiers calculs ont été optimisés en utilisant un logiciel HyperChem 8.03 [10]. La géométrie de cytosine et cytidine; ont d'abord été entièrement optimisées par la mécanique moléculaire, avec le champ de force MM + (rms = 0.001 Kcal / A). Dans l'étape suivante, une étude parallèle a été faite en utilisant le logiciel gaussien 09 [11], avec les fonctions de base utilisées HF/6-311++G(d, p) et B3LYP/6-311++G(d, p).

L'analyse conformationnelle des tautomères étudiés a été effectuée par la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire avec les options suivantes : (1000°K, in vacuo, le pas: 0.001ps, le temps de la relaxation: 0.1ps). Ces calculs ont été effectués par logiciel HyperChem 8.03.

Tous les calculs sont effectués dans une Station (HP Micro-processeur Intel® Xeon® CPU X3430, 4 Go de RAM). Et dans un PC (Acer Micro-processeur Intel® Core™ 2 Quad CPU Q8300 4Go de RAM).

### *III.3. Résultats et discussion*

#### *III.3.1. la Structure géométrique et électronique de cytosine et cytidine :*

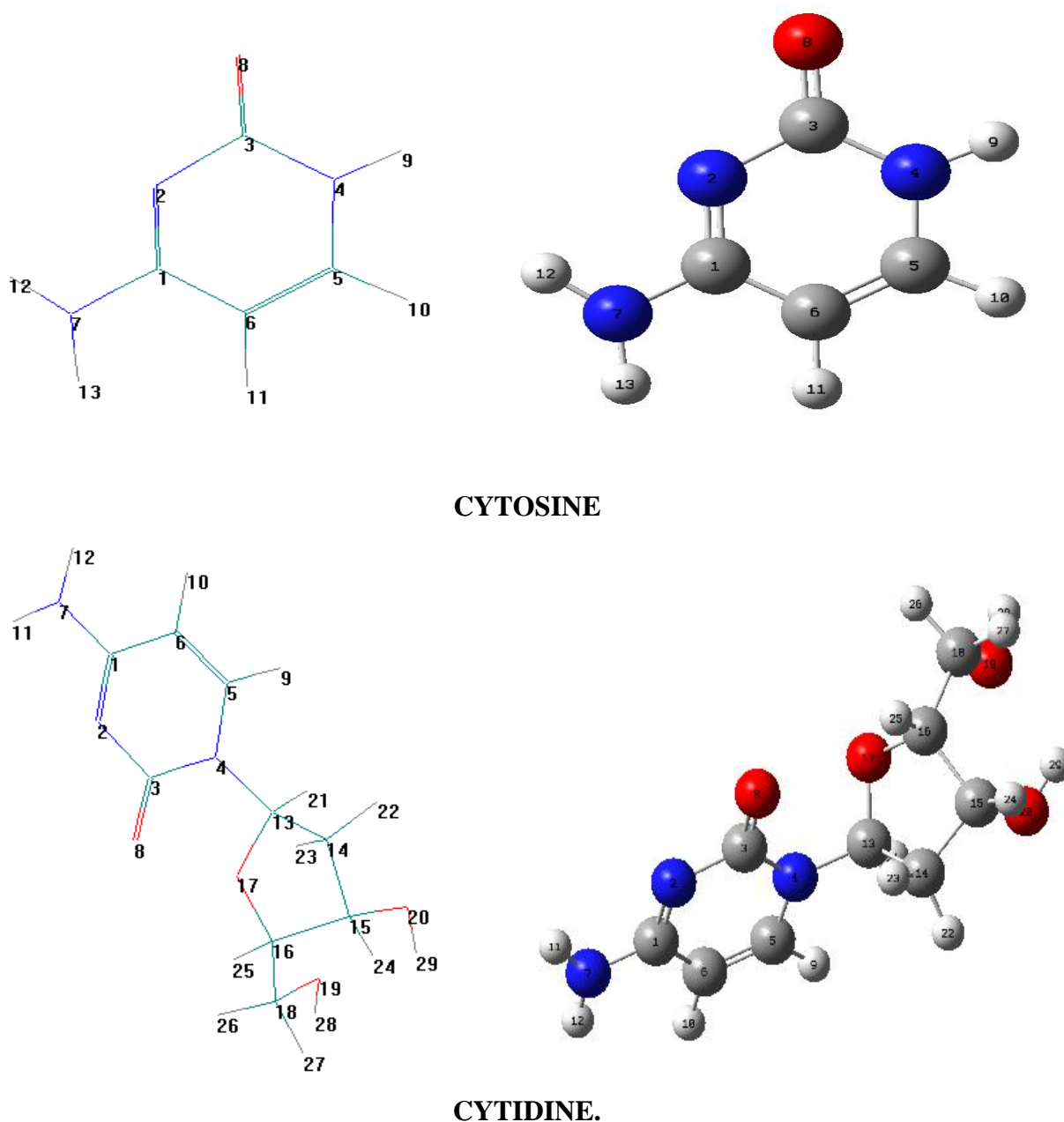
La structure géométrique et électronique de la cytosine et de la cytidine impliquant la migration d'hydrogène sigmatropique [1,3] dans la formation de tautomères a été entièrement optimisée et calculée par des méthodes de calcul théorique suivantes :

- MM+ : mécanique moléculaire (logiciel HyperChem 7.0).
- PM3 : méthode semi empirique (logiciel HyperChem 7.0).
- DFT/B3LYP : la théorie de densité fonctionnelle (la base : 6-311G (d,p)) (logiciel Gaussian09)

## Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

• Ab initio/HF : méthode de la mécanique quantique (la base : 6-311G (d,p)) (logiciel Gaussian09) .

Dans ce cas, nous avons étudié les paramètres suivantes : Les chaleurs de formation ( $\Delta H_f$ ), le moment dipolaire ( $\mu$ ), les énergies des orbitales frontalières (EHOMO et ELUMO), et les charges nettes sur les atomes typiques des tautomères (a à f) et (1-3) a-b **la figure (III.2 – III.4)**. Nous avons présenté le squelette pour illustrer la numérotation utilisée dans ce travail pour les atomes de la molécule cytosine et cytidine dans **la Figure III.1**.

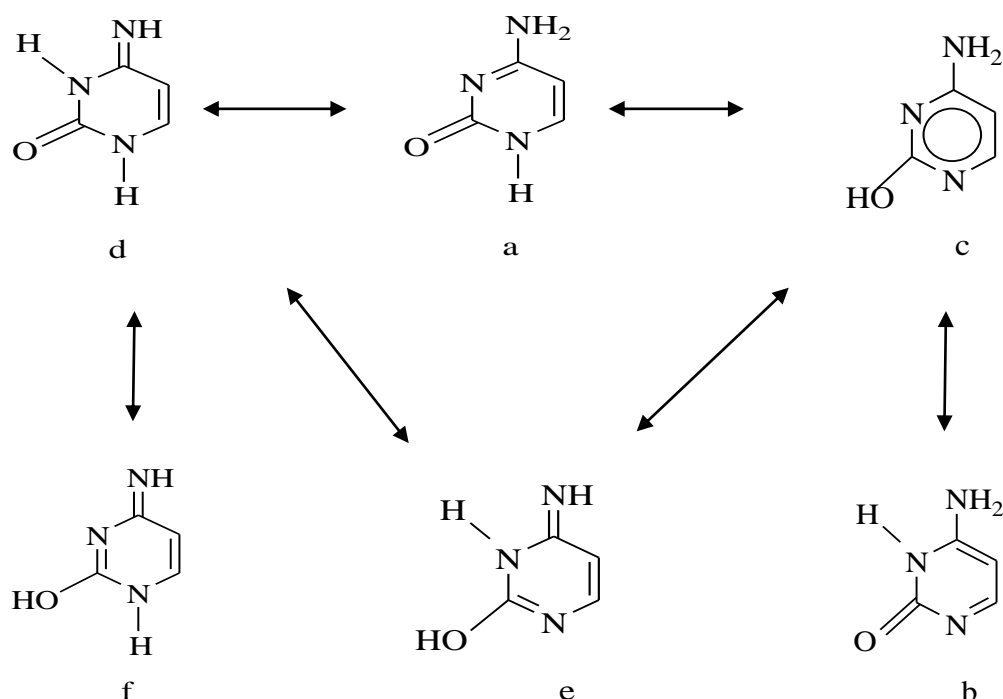


**Figure III.1 :** les Structures de la cytosine et cytidine (Gaussian 09).

## Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

### III.3.2. la migration sigmatropique [1,3] d'hydrogène dans la molécule cytosine :

Réarrangement sigmatropique photochimique ou thermique [1,3] dans lequel un atome d'hydrogène migre avec sa liaison  $\sigma$  dans un cadre de liaison  $\pi$  fonctionne vers un nouveau site de deux manières: c'est-à-dire que l'hydrogène se déplace le long de la face supérieure ou inférieure de le système  $\pi$  ou à travers le système  $\pi$  de haut en bas ou vice versa.



**Figure III.2 :** la migration sigma-tropique [1,3] d'hydrogène de cytosine (a-f).

La première est appelée migration suprafaciale et plus tard antarafaciale respectivement. Cependant, dans une réaction photochimique, la promotion d'un électron de HOMO à LUMO, la voie suprafaciale est autorisée dans le cas des tautomères a, b, d et e. Mais des réarrangements sigmatropes thermiques antarafaciaux [1,3] sont autorisés dans le cas des tautomères c et f. Ainsi, cet état de transition serait extrêmement tendu lorsque la migration thermique [1,3] sigmatropique aurait pu avoir lieu antarafaciale.

La migration [1,3] de l'hydrogène sigmatropes dans les tautomères a, b et e est facilement convertie en tautomère c, en raison d'un cycle aromatique.

Les charges nettes de O8 sont davantage dans le cas de a, b et d, puis le déplacement du proton est plus susceptible de former des tautomères.



## Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

---

### III.3.3. Etude des propriétés structurales et électroniques de cytosine :

**Tableau III.1** : Comparaison entre les énergies totales calculées par les méthodes ab initio/HF et DFT/B3LYP de cytosine :

Paramètres		Ab initio/HF		DFT (B3LYP)	
		3-21G (d,p)	6-31G (d,p)	3-21G (d,p)	6-31G (d,p)
Energy Tot (ev)	a	-10678.7724	-10623.7711	-10743.2279	-10686.3409
	b	-10678.4253	-10623.4618	-10742.0709	-10686.8193
	c	-10678.5977	-10623.6066	-10742.9273	-10686.8312
	d	-10678.7404	-10623.7541	-10743.1456	-10687.0410
	e	-10677.9464	-10622.9810	-10742.3371	-10686.2574
	f	-10676.8799	-10621.9517	-10741.3825	-10685.3264

L'efficacité des méthodes théoriques utilisées dans les calculs peuvent être évaluée par comparaison des résultats obtenus concernant la géométrie optimisée de la migration sigmatropique [1,3]de liaison de hydrogène de la molécule de cytosine entre la méthode ab initio de type Hartree-Fock (HF) et la théorie de la fonctionnelle de la densité de la fonctionnelle B3LYP avec différentes bases 3-21G (d,p), 6-31G (d,p), donc nous avons trouvé que les meilleures valeurs ont été obtenus par la méthode DFT (B3LYP -base: 6-31G (d,p)).parce que la géométrie la plus stable de la molécule correspond à l'énergie minimale obtenue par exemple: **- 10623.7711 ev < - 10686.3409 ev.**

### Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

**Tableau III.2** : Résultats de calcul des paramètres énergétique et le moment dipolaire de la cytosine DFT/B3LYP (6-311G(d,p)).

Propriétés	a	b	c	d	e	f
E TOTAL (ev)	-10686.3409	-10686.8193	-10686.8312	-10687.0410	-10686.2574	-10685.3264
moment dipolaire ( $\mu$ (Debey))	6.1697	8.2671	3.4231	4.4843	1.4694	8.1177
$\Delta E$ (HOMO/LUMO)	0.19703	0.18645	0.21545	0.20055	0.18429	0.19579
E (HOMO) (ev)	-0.21377	-0.20804	-0.22372	-0.22377	-0.20820	-0.20747
E (LUMO) (ev)	-0.01674	-0.02159	-0.00827	-0.02322	-0.02391	-0.01168
charge atomique						
C1	0.668178	0.738728	0.608419	0.576391	0.556424	0.461526
C3	0.796369	0.782057	0.733664	0.907999	0.878167	0.845663
C5	0.173566	0.097340	0.072849	0.142457	0.038844	0.111954
C6	-0.272282	-0.297516	-0.257408	-0.285717	-0.257569	-0.263595
N2	-0.660644	-0.807090	-0.616170	-0.799204	-0.777619	-0.571891
N4	-0.779969	-0.574073	-0.589134	-0.777983	-0.612692	-0.772660
N7	-0.795057	-0.800038	-0.790713	-0.626037	-0.644664	-0.583615
O8	-0.501174	-0.499745	-0.557008	-0.500423	-0.567043	-0.541386

#### Interprétation :

- Selon les données de tableau, l'énergie totales de chaque tautomères sont classées du plus petit au plus grand :  $d > c > b > a > e > f$ , donc la molécule **d** est la plus stable géométriquement car son énergie est estimée à **-10687.0410 ev** (l'énergie la plus bas).

### Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

---

- Les valeurs du moment dipolaire sont classées dans l'ordre suivant:  
 $b > f > a > d > c > e$ . Où plus le moment dipolaire de chaque tautomère est élevé, plus les liaisons polarisables, on peut noter que la molécule **b** ( $\mu = 8.2671$  Debye) est la plus polaire donc elle possède plus des liaisons polarisée à cause de la géométrie de la molécule.
- Selon les charges de Mulliken, on peut voir que les atomes N<sub>2</sub>, N<sub>4</sub>, N<sub>7</sub>, O<sub>8</sub>, C<sub>6</sub> ont des charges négatives (tous les molécules a-f) ce qui conduit à une substitution électrophile, alors que les atomes C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> ont des charges positives qui conduisent vers un site préférentiel pour une attaque nucléophile.
- D'après Fukui, lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt: la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO).

L'HOMO et LUMO sont des paramètres très importants pour la réaction chimique. L'HOMO est l'orbitale qui agit principalement comme un donneur d'électrons et le LUMO est l'orbitale qui agit en grande partie comme accepteur d'électrons. L'énergies HOMO et LUMO calculée par la méthode B3LYP/6-31G(d,p) est présentée ci-dessous. Alors que l'énergie de l'HOMO est directement liée au potentiel d'ionisation, l'énergie LUMO est directement liée à l'affinité électronique. La différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO est appelée gap énergétique qui est une stabilité importante pour les structures [12].

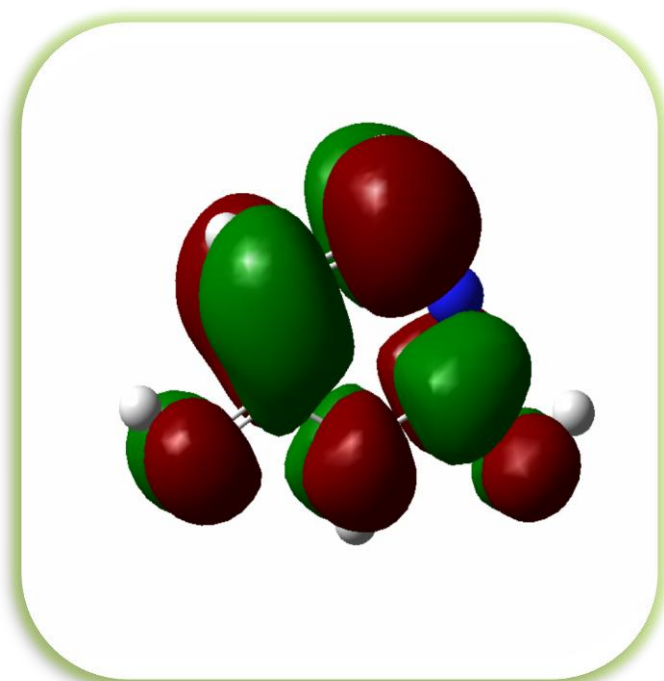
Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons à l'état d'énergie plus élevée est difficile, ce qui rend la molécule dur et moins réactif. D'autre part, le gap énergétique HOMO-LUMO plus faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci gouverné par le principe de la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).

Dans ce cadre, la composé C présente un gap énergétique HOMO- LUMO plus élevé (0.21545), et le composé E présente un faible gap énergétique HOMO-LUMO (0.18429) qui prévu pour être plus réactif chimiquement.

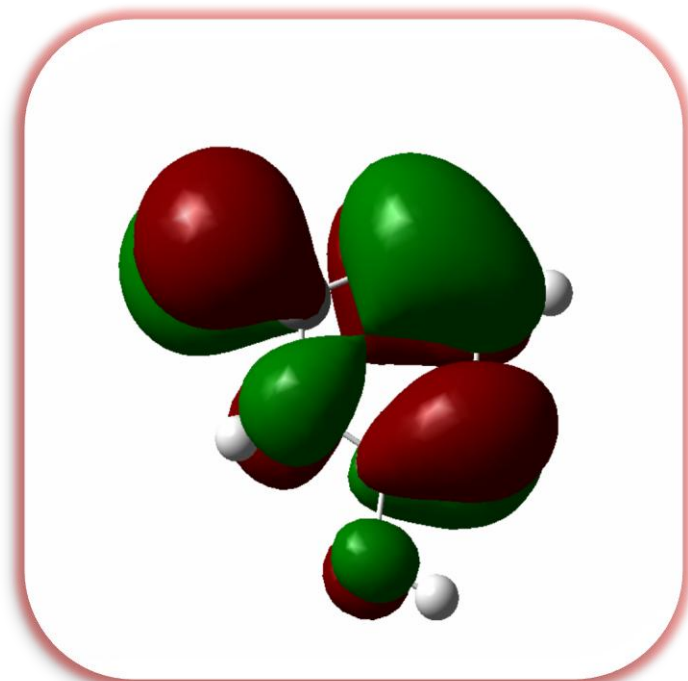
La présence de ces groupes (donneur) dans la structure de cytosine présente a un effet sur l'énergie des orbitales frontières. Nous notons que l'effet d'électro- donneur (O<sub>8</sub>) est augmenté l'énergie de la HOMO et celle de la LUMO et les groupes électro-attracteurs dans la structure (carbone C<sub>3</sub>) provoque la diminution des énergies des orbitales HOMO et LUMO.

### Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

**Figure III.3** : Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO de cytosine pour la molécule c par la méthode DFT/B3LYP (6-311G(d,p)).



**LUMO**



**HOMO**

**Tableau III.3** : les résultats calculés pour la chaleur de formation ( $\Delta H_f$ ) par la méthode PM3.

Propriétés	$\Delta H_f$ (kcal/mol)
<b>a</b>	-13.9862860
<b>b</b>	-11.5199718
<b>c</b>	-16.2742298
<b>d</b>	-10.8817204
<b>e</b>	-04.0279823
<b>f</b>	-10.3422012

### Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

---

La valeur de la chaleur de formation ( $\Delta H_f$ ) est diminuée de l'ordre de:

$c > a > b > d > f > e$ . Plus la chaleur de formation ( $\Delta H_f$ ) de chaque tautomère est petite, plus la molécule est stable. Donc les données indiquent que la stabilité des tautomères suit l'ordre:  $e > f > d > b > a > c$ .

On peut calculer la chaleur de formation ( $\Delta H_f^\circ$ ) expérimentalement à partir l'équation suivant :

$$\Delta H_f^\circ = E_{\text{tot}} + E(\text{I})$$

**E(I)**: énergie de liaison donnée par la somme d'incrément  $a_x$  associés à chaque type de liaison, ce qui est équivalent à chaque type de groupe ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ,...).

Les incréments sont déterminés par comparaison entre les  $\Delta H_f^\circ$  expérimentales et les  $E(\text{tot})$  calculées des molécules ayant servi à élaborer le champ de force [13].

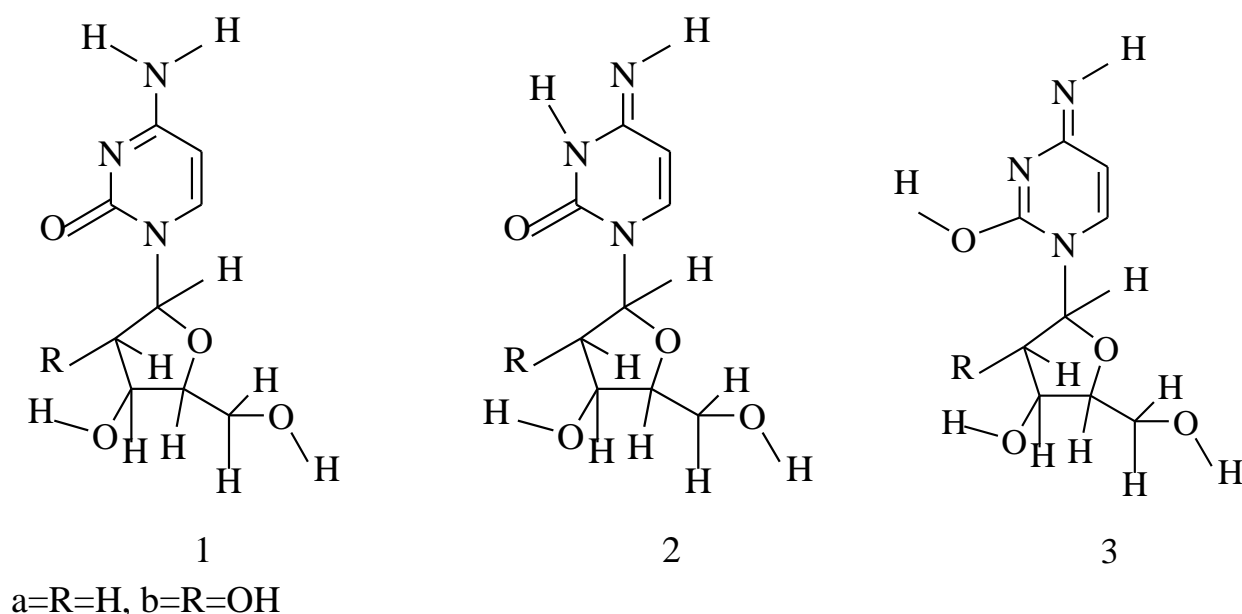
$$E(\text{I}) = a_{\text{CH}_3} \cdot n_{\text{CH}_3} + a_{\text{CH}_2} \cdot n_{\text{CH}_2} + a_{\text{CH}} \cdot n_{\text{CH}} + \dots$$

$n_{\text{CH}_3}$  : nombre de groupes  $\text{CH}_3$ .

## Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

### II.3.4. la migration sigmatropique [1,3] d'hydrogène dans la molécule cytidine :

Lorsque le d-ribose et le 2-désoxyribose sont unis avec l'atome N<sub>4</sub> de la cytosine par une liaison glycosidique, les formes tautomères de la cytosine sont fortement favorisées dans le solide et la solution. Les formes tautomères sont importantes pour déterminer la nature de la liaison hydrogène dans les acides nucléiques.



**Figure III.4:** [1, 3] migration de l'hydrogène sigmatrope dans la cytidine (1 à 3).

Les tautomères 1a à 3a et 1b à 3b de la cytidine sont formés par une fixation respective de 2-déoxy (-) ribose et d (-) ribose à la position N<sub>4</sub> de la cytosine (figure III.1 et Figure III.2). Mais, la promotion d'un électron de HOMO à LUMO, une réaction chimique photochimique est autorisée dans la voie suprafaciale dans le cas d'un tautomère 1b (Figure III.4), et tous les autres ont permis un réarrangement sigmatropique thermique antarafaciale [1, 3]. Ainsi, cet état de transition serait extrêmement tendu lorsque la migration thermique [1, 3] sigmatrope permettrait de se produire un décalage antarafaciale [1, 3]. Stéréochimiquement, la migration de l'hydrogène peut être suprafaciale ou antarafaciale dans les systèmes biologiques et les réactions naturelles.

## Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

### III.3.5. Etude des propriétés structurales et électroniques de cytidine :

**Tableau III.4 :** Résultats de calcul des paramètres énergétique et le moment dipolaire de la cytidine DFT/B3LYP (6-311G(d,p)).

Propriétés	1a	2a	3a	1b	2b	3b
E TOTAL (ev)	-22195.6097	-22195.5744	-22193.8504	-24241.6593	-24241.5011	-24239.8177
$\mu$ (Debey)	6.2506	4.9958	9.3038	6.6068	3.4779	9.6621
E (HOMO) (ev)	-0.23387	-0.22803	-0.21043	-0.23551	-0.23558	-0.20717
E (LUMO) (ev)	-0.04167	-0.03335	-0.02242	-0.04475	-0.04258	-0.01854
$\Delta E$ (HOMO /LUMO)	0.19220	0.19468	0.18801	0.19076	0.19300	0.18863
C1	0.425491	0.381712	0.203237	0.426421	0.382603	0.203230
C3	0.595727	0.733602	0.591281	0.596516	0.751529	0.589258
C5	0.326984	0.344307	0.288201	0.339262	0.331824	0.313338
C6	-0.000498	-0.014622	0.015929	0.001672	0.003210	0.011763
C13	0.419229	0.461099	0.486573	0.413056	0.423236	0.497282
C14	0.086110	0.054164	0.064581	0.277566	0.281428	0.252982
C15	0.225692	0.242175	0.221800	0.241388	0.230223	0.222787
C16	0.252122	0.208296	0.257781	0.256019	0.248673	0.262539
C18	0.278146	0.292676	0.299974	0.284825	0.291291	0.312299
N2	-0.444353	-0.357140	-0.327404	-0.442674	-0.352119	-0.330367
N4	-0.592213	-0.640888	-0.635408	-0.587177	-0.617182	-0.648801
N7	-0.078760	-0.273533	-0.246684	-0.074707	-0.266135	-0.248692
O8	-0.631138	-0.609798	-0.274554	-0.644592	-0.634845	-0.274988
O17	-0.530919	-0.525521	-0.594562	-0.525513	-0.526312	-0.598900
O19	-0.231593	-0.222270	-0.217300	-0.231727	-0.227340	-0.215835
O20	-0.263817	-0.236003	-0.237073	-0.248529	-0.252836	-0.242703
O21	/	/	/	-0.244534	-0.231264	-0.208627

## Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

---

### Interprétation :

- On peut voir que les charges nettes de O<sub>8</sub> sont les plus importantes dans le cas de 1a et 1b, 2a et 2b, la migration d'hydrogène sigmatrope [1, 3] est plus susceptible de former des tautomères 3a et 3b. Habituellement, l'atome d'oxygène avec une plus grande valeur de charge nette accepte plus facilement le déplacement de proton, lorsque le proton passe de N<sub>7</sub> à N<sub>2</sub> dans le cas de 1a et 1b pour former respectivement 2a avec une augmentation de la charge nette de C<sub>6</sub> et une charge nette décroissante à C<sub>16</sub>, C<sub>14</sub> et 2b avec des charges nettes croissantes à C<sub>16</sub> et augmentant aux atomes C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub>. Si le proton passe de N<sub>2</sub> à O<sub>8</sub> dans le cas des tautomères 2a et 2b pour former respectivement 3a avec une augmentation de la charge nette de C<sub>6</sub> et 3b avec une charge nette décroissante à C<sub>14</sub> et augmentant aux atomes C<sub>6</sub>, C<sub>16</sub> et C<sub>18</sub>.
- La densité électronique est la plus élevée à O<sub>8</sub> dans le cas des tautomères 1a et 1b, 2a et 2b, et N<sub>4</sub> dans le cas de 3a et 3b.
- Il est indiqué que si le moment dipolaire total de certaine structure augmente alors sa réactivité moléculaire augmente aussi et par conséquent la structure donnée devient en interaction plus fortement avec d'autres systèmes en solution.

La valeur du moment dipolaire ( $\mu$ ) est de l'ordre de : 3a > 1a > 2a et 3b > 1b > 2b. On remarque que la dérivée la plus polaire est : 3a avec un moment dipolaire  $\mu = 9.3038$  Debye et 3b avec un moment dipolaire  $\mu = 9.6621$  Debye. Donc les composés 3a et 3b est plus soluble dans les solvants polaires que les autres dérivés.

Le type puissant d'interactions dipôle-dipôle crée une liaison hydrogène dans formation de la double hélice d'ADN, et il permet l'auto-duplication de la molécule, qui est la base de hérédité.

Les liaisons polaires permettent aux molécules d'interagir de diverses manières les unes avec les autres. Un tel secondaire les interactions sont relativement faibles et jouent un rôle vital dans la chimie de la vie.

- Ces tautomères sont formés avec la différence dans les chaleurs de gap énergétiques HOMO-LUMO, le plus élevé est le tautomère 2b (0.19468 eV) ce qui rend la molécule la plus réactif et la molécule moins réactif est le tautomère 3a (0.18801 eV).



### Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

---

**Tableau III.5:** les résultats calculés pour la chaleur de formation ( $\Delta H_f$ ) de cytidine par la méthode PM3.

Propriétés	$\Delta H_f$ (kcal/mol)
<b>1a</b>	-139.8677606
<b>2a</b>	-139.8076406
<b>3a</b>	-119.7424341
<b>1b</b>	-183.6220255
<b>2b</b>	-180.6948670
<b>3b</b>	-159.2803838

• La valeur de la chaleur de formation ( $\Delta H_f$ ) est diminuée de l'ordre de :  
 $1b > 2b > 3b > 1a > 2a > 3a$  donc la molécule la plus stable, c'est la molécule **3a** de  $\Delta H_f = -119.7424341$  kcal/mol.

La chaleur de formation est diminuée approximativement de 20.12 kcal/mol entre 1a-3a, et 24.34 kcal/mol entre 1b-3b.

### Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

#### III.3.6 : La géométrie moléculaire de cytidine :

Tableau III.6: Résultats de calcul des longueurs des liaisons (angström).

longueurs des liaisons (angström)	1a	2a	3a	1b	2b	3b
<b>C1-N2</b>	1.3294	1.4317	1.4353	1.3306	1.4319	1.4356
<b>C1-N7</b>	1.405	1.296	1.2915	1.4046	1.2955	1.2914
<b>N2-C3</b>	1.4209	1.4185	1.3061	1.4193	1.4182	1.3056
<b>N2-H9</b>	/	0.9988	/	/	0.9989	/
<b>C3-N4</b>	1.4587	1.4419	1.4569	1.4569	1.4395	1.4576
<b>C3-O8</b>	1.2176	1.2264	1.3493	1.2189	1.2271	1.3499
<b>N4-C5</b>	1.4027	1.4195	1.4323	1.4015	1.4197	1.4338
<b>N4-C13</b>	1.5012	1.4941	1.5107	1.4974	1.4964	1.5077
<b>N7-H11</b>	0.9948	/	0.9881	0.9947	/	0.9881
<b>N7-H12</b>	0.9937	0.9881	/	0.9936	0.9879	/
<b>O8-H12</b>	/	/	0.9584	/	/	0.9581
<b>C13-O17</b>	1.4156	1.4295	1.4217	1.4163	1.4179	1.4223
<b>C15-O20</b>	1.4012	1.4137	1.3977	1.4095	1.4093	1.4076
<b>C16-O17</b>	1.4354	1.4328	1.4381	1.4364	1.436	1.4372
<b>C18-O19</b>	1.4076	1.4051	1.4062	1.4076	1.4073	1.4058
<b>O19-H28</b>	1.1045	0.9511	0.9498	0.9502	0.9502	0.9502
<b>O20-H29</b>	1.8606	0.9596	0.9595	0.9596	0.9596	0.9599
<b>C14-O21</b>	/	/	/	1.4024	1.4023	1.401
<b>O21-H30</b>	/	/	/	0.9603	0.9602	0.9602

### Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

**Tableau III.7:** Résultats de calcul des angles de valence (degré).

Angle de valence (degré)	1a	2a	3a	1b	2b	3b
<b>N2-C1-C6</b>	122.5162	117.1694	117.6684	122.5326	117.0544	117.6599
<b>N2-C1-N7</b>	116.5793	114.8691	115.4893	116.52	114.9212	115.457
<b>C1-N2-C3</b>	120.0202	120.3698	119.1613	119.9521	120.5266	119.134
<b>N2-C3-N4</b>	118.426	118.5875	125.5768	118.5032	118.6792	125.6575
<b>N4-C3-O8</b>	120.6122	122.0028	121.8236	120.4626	122.534	121.7685
<b>C3-N4-C13</b>	124.0552	119.3165	117.9285	124.2725	123.0053	117.7669
<b>C5-N4-C13</b>	116.5305	118.7871	115.6771	116.669	116.2963	115.5703
<b>C1-N7-H11</b>	115.6077	/	115.9852	115.6764	/	115.9839
<b>C1-N7-H12</b>	113.302	116.2775	/	113.3568	116.4375	/
<b>O17-C13-H21</b>	104.7059	106.0551	104.0448	/	/	/
<b>C15-C14-H23</b>	110.7524	110.4836	111.6342	112.2547	112.2923	112.504
<b>C16-C15-O20</b>	115.897	115.3169	115.8018	117.2685	117.2618	117.2986
<b>C16-C18-O19</b>	112.6792	113.6042	112.6513	112.8066	112.8051	112.7949
<b>C3-N2-H9</b>	/	117.3237	/	/	117.3226	/
<b>C3-O8-H12</b>	/	/	109.8744	/	/	109.8129
<b>C15-C14-O21</b>	/	/	/	112.6738	112.6381	112.7508
<b>C14-O21-H30</b>	/	/	/	105.7014	105.7385	105.9591

### Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

**Tableau III.8:** Résultats de calcul des angles dièdres (1-3) **a** de cytidine.

les angles dièdres (degré)	1a		2a		3a	
	angles	*	angles	*	Angles	*
<b>C6-C1- N2- C3</b>	0.1238	+sp	0.4189	+sp	3.0867	+sp
<b>N7- C1- N2-C3</b>	-179.7683	-ap	-179.771	-ap	-177.4015	-ap
<b>N2-C1-N7-H11</b>	0.2712	+sp	/		-179.4638	-ap
<b>N2-C1-N7-H12</b>	179.9691	+ap	-179.9337	-ap	/	/
<b>C1-N2-C3-N4</b>	-2.6524	-sp	-0.669	-sp	-1.7263	-sp
<b>C3-N4-C13-O17</b>	-64.5058	-sc	-105.2347	-ac	51.593	+sc
<b>C13-N4-C5-H9</b>	2.0814	+sp	/	/	12.5913	+sp
<b>C13-N4-C5-H10</b>	/	/	5.5213	+sp	/	/
<b>C5-N4-C13-O17</b>	110.5391	+ac	69.4199	+sc	-141.8951	-ac
<b>C16-C15-O20-H29</b>	21.2986	+sp	21.9363	+sp	26.6378	+sp
<b>H25-C16-C18-O19</b>	-172.7912	-ap	-176.3269	-ap	179.9555	+ap
<b>C16-C18-O19-H28</b>	56.089	+sc	60.9549	+Sc	68.5928	+sc
<b>H9- N2-C3-N4</b>	/	/	179.4982	+ap	/	/
<b>N4-C3-O8-H12</b>	/	/	/	/	-25.4619	-sp

**Tableau III.9:** Résultats de calcul des angles dièdres (1-3) **b** de cytidine.

les angles dièdres (degré)	1b		2b		3b	
	angles	*	angles	*	Angles	*
<b>C6-C1- N2- C3</b>	0.1425	+Sp	-0.1149	-sp	-1.4603	-sp
<b>N7- C1- N2-C3</b>	-179.8029	-ap	-179.9179	-ap	178.7841	+ap
<b>N2-C1-N7-H11</b>	-0.0078	-sp	/	/	-179.9134	-ap
<b>N2-C1-N7-H12</b>	-179.7905	-ap	179.9236	+ap	/	/
<b>C1-N2-C3-N4</b>	-1.4475	-sp	-0.9554	-sp	-2.5635	-sp
<b>C3-N4-C13-O17</b>	-70.5994	-sc	-66.624	-sc	40.7319	+sc
<b>C13-N4-C5-H9</b>	2.3651	+sp	/	/	7.8648	+sp
<b>C13-N4-C5-H10</b>	/	/	3.079	+sp	/	/
<b>C5-N4-C13-O17</b>	105.6379	+ac	109.0736	+ac	-155.2534	-ap
<b>C16-C15-O20-H29</b>	-12.5277	-sp	-1.2802	-sp	13.0088	+sp

### Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

<b>H25-C16-C18-O19</b>	60.7942	+sc	-171.9129	-ap	-177.763	-ap
<b>C16-C18-O19-H28</b>	57.4745	+sc	60.233	+sc	72.9862	+sc
<b>H9- N2-C3-N4</b>	/	/	179.3771	+ap	/	/
<b>N4-C3-O8-H12</b>	/	/	/	/	-20.5515	-sp
<b>O21-C14-C15-C16</b>	129.1611	+ac	140.8279	+ac	159.787	+ap
<b>C15-C14-O21-H30</b>	0.8575	sp	-14.1007	-sp	-32.0379	-sc

\* Analyses de conformation utilisant des préfixes, a = anti, s = syn, p = péri-planaire, c = clinale et + & -signés.

La migration sigmatropique [1, 3] de hydrogène de la cytosine dans la cytidine peut être montrée dans la figure III.4. Les déformations moléculaires dépendront des changements dans les paramètres de la liaison et de la longueur des liaisons, les angles et les angles dièdres et le changement du contenu énergétique de la molécule. La disposition spatiale des atomes dans la molécule est considérée par rapport la migration sigmatropique de cytidine a fin de calculer les caractéristiques structurales et électroniques des tautomères (1a-3b).

La migration sigmatropique [1, 3] de hydrogène de N7 vers N2 avec la formation du tautomère 2a et 2b à partir de 1a et 1b respectifs augmentent la longueur de liaison des N2-H9 [0.9988 Å, 0.9989 Å]. De même, lorsque le déplacement du proton de N2 vers O8 pour obtenir la liaison O8-H12 avec formation de tautomère 3a (0.9584 Å) et 3b (0.9581 Å) respectivement 2a et 2b. La longueur de liaison est presque identique lors du changement de tautomères de 1b (0.9603 Å) à 2b (0.9602 Å) à 3b (0.9602 Å) dans le cas de la liaison O21-H30. La longueur de liaison N7-H12 est diminuée avec le déplacement de proton dans le tautomère 1a (0.9937 Å) à 2a (0.9881 Å), et de même 1b (0.9936 Å) à 2b (0.9879 Å) et le même dans le cas N7-H11.

Le tableau III.7 montre que les angles de liaisons C1-N2-C3, N2-C3-N4, N4-C3-O8, C5-N4-C13, C1-N7-H12 sont augmenté de 0.3496 Å°, 0.1615 Å°, 1.3906 Å°, 2.2566 Å°, 2.9755 Å° et diminué en cas d'angle de liaison de N2-C1-C6, N2-C1-N7, C3-N4-C13, C3-N2-H9, C3-O8-H12 de 5.3468 Å°, 1.7102 Å°, 4.7387 Å°, 0.0011 Å°, 0.0615 Å° respectivement.

Selon le tableau III.8, l'angle dièdre est changé de +ap à -ap dans la conformation de tautomères de 1a et 2a dans le cas N2-C1-N7-H12, et À partir du tableau III.9 l'angle dièdre de N2-C1-N7-H12 est modifiée -ap à +ap dans le cas 1b et 2b respectivement. On conclure que la migration sigmatropique [1, 3] en 1a et 2b et le déplacement du proton des tautomères 2a et 1b sont très apparents dans le cas N2-C1-N7-H12 d'après les résultats obtenu.

## Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

### III.3.7 : surface de potentiel électrostatique moléculaire (MEPS) :

Le potentiel électrostatique moléculaire est l'énergie potentielle d'un proton à un emplacement particulier à près d'une molécule.

- Le potentiel électrostatique négatif correspond à une attraction du proton par la densité électronique concentrée dans les molécules (de doublets libres, liaisons  $\pi$ , etc.) (Coloré aux nuances de rouge).

- Le potentiel électrostatique positif correspond à la répulsion du proton par le noyau atomique dans les régions où existe la densité électronique faible et la charge nucléaire est incomplètement blindée (coloré aux nuances de bleu) [14].

- Le potentiel électrostatique neutre ou il n'y a ni attraction ni répulsion entre le proton et le noyau atomique (coloré aux nuances de vert).

Plus les différences rouge / bleu importantes, plus la molécule est polaire. Si la surface est largement blanche ou claires, la molécule est essentiellement non polaire.

Le MEPS peut être utilisé pour distinguer les régions sur la surface qui sont riches en électrons (soumis à une attaque électrophile) de celles qui sont pauvres en électrons (soumis à une attaque nucléophile) et il a été trouvé pour être un outil très pratique dans l'exploration de corrélation entre la structure moléculaire et la relation de propriété physico-chimique des molécules, y compris des biomolécules et des médicaments [15,16].

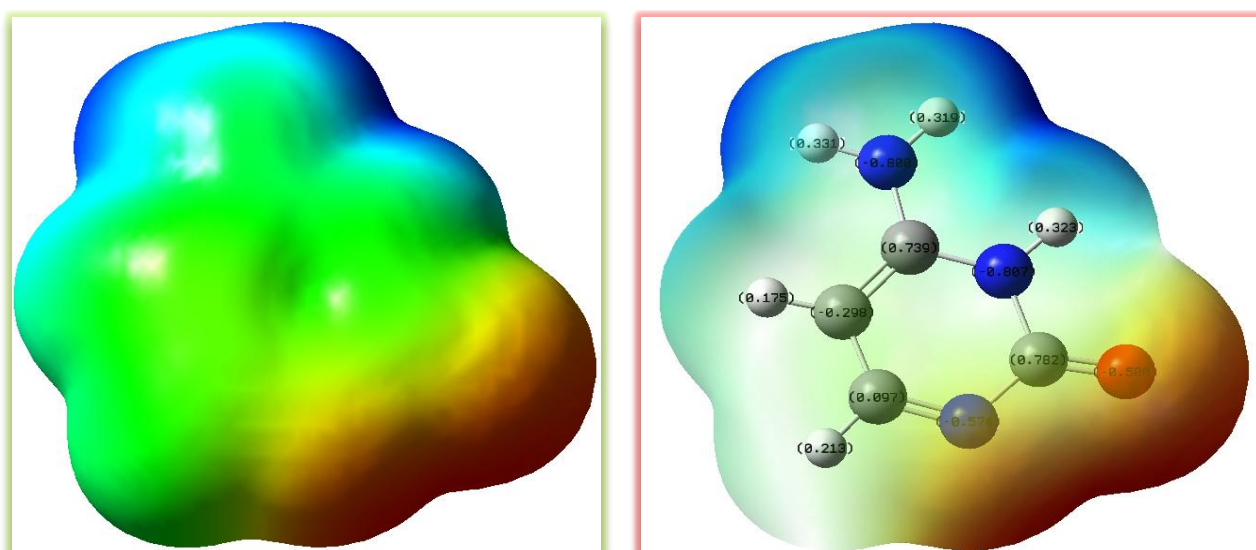
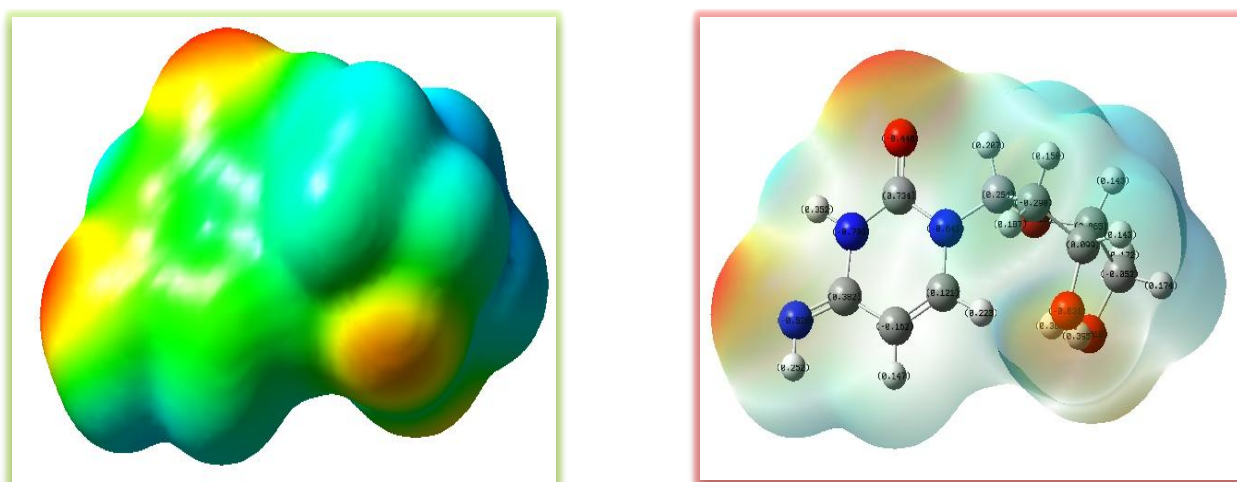


Figure III.5: Représentation 2D et 3D de la carte MEPS de cytosine (B) (Gaussian 09).

### Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

La carte MEPS de cytosine (**Figure III.5**) suggère qu'il existe deux régions riches en électrons (jaune vers rouge) autour l'atome d'azote N4 et l'atome d'oxygène O8 reflètent la région la plus électronégatif et ont un excès de charge négative (soumis à une attaque électrophile), la couleur verte autour les atomes de carbone et l'atome de d'azote N2 caractérise une région neutre. Les hydrogènes qui sont attachés aux les atomes d'azotes (N2 et N7) contiennent le maximum de charge positive (bleu foncé) (soumis à une attaque nucléophile).



**Figure III.6:** Représentation 2D et 3D de la carte MEPS de cytidine (2a) (Gaussian 09).

Le MEPS de la cytidine (**Figure III.6**) indique qu'il existe plusieurs régions riches en électrons (soumis à une attaque électrophile) (jaune à rouge) autour de l'atome d'azote N7 et des atomes O8, O19, O20 du cycle hétérogène. Les atomes d'azote et d'oxygène reflètent la région la plus électriquement et ont un excès de charge négative donc on a potentiel électrostatique négatif.

- ✚ le vert représente les atomes de carbone qui distinguent une zone neutre.
- ✚ Nous avons des régions pauvres en électrons (soumis à une attaque nucléophile) (bleu) autour des l'atome d'hydrogène associé aux atomes de carbone contient la charge positive maximale donc on a potentiel électrostatique positif.

## Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

---

### III.4. Conclusion :

La comparaison structurale, électronique et géométrique entre les tautomères présente des résultats similaires entre les résultats par la méthode de calcul DFT/B3LYP la base 6-311G(d,p).

Les résultats obtenus de calcul par les méthodes PM3 et la théorie de la fonctionnelle de la densité nous permet de déterminer plusieurs propriétés moléculaires de cytosine et cytidine montrent que:

- la migration sigma-tropique photochimique ou thermique [1,3] d'hydrogène de l'atome d'azote à l'atome d'oxygène dans la cytosine et cytidine ont géométrie du squelette presque non plane.
- Tous les tautomères peut exister avec un changement d'énergie presque de 22 kcal/ mol.
- la molécule f est la plus stable (l'énergie la plus bas) pour la cytosine.
- La molécule la plus stable selon la chaleur de formation ( $\Delta H_f$ ) est:
  - ✓ La molécule (e) pour la cytosine.
  - ✓ Le tautomère (3a) pour la cytidine.
- La différence de moment dipolaire( $\mu$ ) sur les tautomères ont indiqué que la molécule b est la plus polarisable pour la cytosine et la molécule 3a et 3b sont les plus solubles dans les solvants polaires que les autres dérivés.
- A partir les charges nettes permet de voir :
  - ✓ une substitution électrophile: les atomes N<sub>2</sub>, N<sub>4</sub>, N<sub>7</sub>, O<sub>8</sub>, C<sub>6</sub> ont des charges négatives (les molécules a-f).
  - ✓ une attaque nucléophile: que les atomes C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> ont des charges positives (les molécules a-f).
  - ✓ l'atome d'oxygène O<sub>8</sub> à une plus grande valeur de charge nette accepte plus facilement le déplacement de proton.et le potentiel électrostatique moléculaire confirmé par les régions sur les surfaces des molécules.
- Par comparaison entre les gaps HOMO-LUMO en montre que :
  - ✓ Le composé (c) plus réactif chimiquement pour la cytosine.
  - ✓ Le composé (e) moins réactif pour la cytosine.
  - ✓ Le composé (2a) plus réactif chimiquement pour la cytidine.
  - ✓ Le composé (3a) moins réactif pour la cytidine.



### **Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine**

---

Après ces résultats on peut dire que la déformation moléculaire par le changement de paramètres de liaisons, des angles, des angles dièdres et le changement du contenu énergétique de la molécule, et la disposition spatiale des atomes dans la molécule est dépend de la migration sigmatropique de cytidine a fin de calculer les caractéristiques structurales et électroniques des tautomères (1a-3b).

### Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine

---

#### *Références bibliographiques :*

- [01]: J. Danielsson, Thèse de Doctorat de l'Université Stockholm, 2004.
- [02]: DE. Hatchway, G. F. Kolar, Chem Soc Revs, 9, 241,1980.
- [03]: T. Ke, B. Xiao-Zhi, L. Xiao-Qiang, Z. Yue, S. Ji-Hong, T. Chao-Wu, H. Da-Hai, J. Comput. Theor. Nanosci. 11, 1785 ,2014.
- [04] : D. Thierry, Impact cellulaire des UV solaires ,Service de Chimie inorganique et biologique, Institut Nanosciences et Cryogénie, CEA, Université Grenoble Alpes 24-03-2018.
- [05]: Bojja Rajeshwar Rao, J. indien chem., 48, 1411-1418, 2009.
- [06]: JS. Kwiatkowski, B. Pullman. A dv Heferocvc / Chelll., 18,199, 1975.
- [07]: MT.chanon ,RJ.pugmire,DM.Grent,panzica & Towonsend L,B,J Am chem Soc, 97, 1975,4636; Ignacimuthu JS, Plant Biotechnology (M/s. Oxford, IBH Publishing Co Ltd, New Delhi ,1997.
- [08]: Kamaloo, Elaheh, "Molecular Modeling of Adsorbed NDMA in MFI Zeolites" Masters Theses (All Theses, All Years). 299, 2013.
- [09]: I. Alkorta, J. J. Perez, International Journal of Quantum Chemistry, 57, 123–135, 1996.
- [10]: I.HyperChem (2007) (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW, 4<sup>th</sup> Street, Gainesville, FL 32601; USA.
- [11]: M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E.Scuseria, M. A.Robb, J. R.Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H.Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery,J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E.Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L.Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J.

### **Chapitre III : étude théorique par modélisation moléculaire de la migration sigmatropique de l'hydrogène dans la formation de tautomères de cytosine et cytidine**

---

Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian Inc. Wallingford CT ,2009.

[12]: K. Fukui, Theory of Orientation and Stereoselection, Springer-Verlag, New York,1975.

[13]: W.F. van Gunsteren et H.J.C. Berendsen, Computer Simulation of Molecular Dynamics, Angew. Chem. International Edition, England, 1990.

[14]: A. Kerassa, Thèse de doctorat, Université de Biskra, 2015.

[15]: I. Alkorta, J. J. Perez, Inter. J. Quant. Chem., 57, 123–135, 1996.

[16]: S. R. Gadre, I. H. Shrivastava, J. Chem. Phys., 94, 4384–4390,1991.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans ce travail, nous avons appliqué les méthodes de la chimie informatique sur deux types de molécules : cytosine et cytidine contenant dans l'ADN.

Notre étude contient :

- + application de différentes méthodes de la modélisation moléculaire pour prédire les réactivités chimiques et les activités biologiques de cytosine et cytidine.
- + Etude de la migration sigmatropique [1, 3] photochimique ou thermique de liaison d'hydrogène pour la formation des tautomères cytosine et cytidine la plus stable.
- + une étude des propriétés structurales et électroniques des différentes tautomères.

Les méthodes de la mécanique quantique et semi-empirique ont été utilisées dans l'étude de la réactivité chimique de cytosine et cytidine : PM3, ab initio (HF/6-311 G(d,p)) et DFT (B3LYP/6-311 G(d,p)) ont été utilisées pour déterminer les paramètres structurales, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

L'efficacité de ces méthodes utilisées a été confirmée par la comparaison des paramètres structuraux entre les données expérimentales et les résultats obtenus par les deux méthodes théoriques ab initio et DFT.

Cette étude démontre que les calculs réalisés par la méthode DFT/B3LYP présente une approche puissante pour comprendre les six tautomères de cytidine stables ont été déterminés; le tautomère (1b) est le plus favorisé avec une énergie de  $-24241.6593 \text{ eV}$  .

La nature de type de substituant (donneur, accepteur) influe sur les paramètres électroniques et énergétiques présenté dans la molécule cytosine et cytidine a travers de gap énergétiques HOMO-LUMO. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des tautomères.

## Conclusion générale

---

Ensuite nous avons étudiés l'effet de migration sigmatropique [1,3] de la liaison d'hydrogène suprafaciale et antrafaciale a partir la stabilité des tautomères selon  $\Delta H$  et aussi l'importance du moment dipolaire pour la duplication de l'ADN. Et à la fin nous avons fait une étude sur la surface de potentiel électrostatique moléculaire (MEPS) pour déterminer la nature de liaison d'hydrogène dans l'acide nucléique, et l'influence du changement de la nature de base par réactions photochimique ou thermique sur la force et la longueur de liaison hydrogène.

De plus, l'utilité de la prédiction théorique est importante pour évaluer la nature de la liaison hydrogène dans les acides nucléiques et pour stocker, récupérer et transmettre des informations génétiques.

## RESUME :

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab initio et semi-empirique,...) pour l'obtention de modèle permettant de comprendre et de prédire la structure, la réactivité, les propriétés physico-chimiques et les interactions moléculaires.

La comparaison de l'activité biologique de certaines moléculaires et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécules.

L'influence de l'ultra-violet et la lumière visible dans des bases de pyrimidine ont été présentés à modifier l'activité biologique. Lorsque la nature de la base est modifié par voie chimique, photochimique ou réaction thermique, sa taille et labilité de liaison hydrogène sont modifiés. La migration sigmatropique d'hydrogène photochimique et thermique dans la formation de tautomères des pyrimidines (cytosine, thymine et uracile) et les purines (adénine et guanine) jouent un rôle vital dans la modification de la séquence de base de provoquer des mutations chromosomiques, parfois utile et parfois nuisibles.

Ce travail de recherche se place dans le contexte d'une recherche fondamentale et sur des molécules contenant dans l'ADN, à savoir la cytosine, la cytidine. Le principal objectif de ce travail est l'application de différentes méthodes de la modélisation moléculaire pour prédire les réactivités chimiques et les activités biologiques attendues dans ces molécules et étudier pour les dérivés de l'ADN ; la migration sigmatropique de liaison d'hydrogène.

**Mots clés :** ADN, migration sigmatropique, activité biologique, quantique.

## ABSTRACT :

Molecular modeling involves the use of theoretical calculation methods (molecular mechanics, molecular dynamics, ab initio and semi-empirical quantum mechanics, ...) to obtain a model allowing to understand and predict the structure, reactivity, physicochemical properties and molecular interactions.

Comparison of the biological activity of certain molecules and their structures has made it possible in many cases to establish correlations between structural parameters and the properties of a molecule.

The influence of ultraviolet and visible light in pyrimidine bases have been shown to modify biological activity. When the nature of the base is changed by chemical, photochemical or thermal reaction, its size and hydrogen bonding lability are changed. The sigmatropic migration of photochemical and thermal hydrogen in the formation of tautomers of pyrimidines (cytosine, thymine and uracil) and purines (adenine and guanine) play a vital role in altering the base sequence to cause chromosomal mutations, sometimes useful and sometimes harmful.

This research work takes place in the context of fundamental research and on molecules containing in DNA, namely cytosine, cytidine. The main objective of this work is the application of different methods of molecular modeling to predict chemical reactivities and expected biological activities in these molecules and to study for DNA derivatives; sigmatropic migration of hydrogen bonding.

**Keywords:** DNA, sigmatropic migration, biological activity, quantum.

## ملخص:

تتضمن النمذجة الجزيئية استخدام طرق الحساب النظرية (الميكانيكا الجزيئية ، الديناميكيات الجزيئية ، وميكانيكا الكم شبه التجريبية ، ...) للحصول على نموذج يسمح بفهم وتوقع البنية والتفاعلية ، الخصائص الفيزيائية والكيميائية والتفاعلات الجزيئية.

سمحت مقارنة النشاط البيولوجي لجزيئات معينة وتركيباتها في كثير من الحالات بإقامة علاقات متبادلة بين المعلمات الهيكلية وخصائص الجزيء.

أظهر أن تأثير الأشعة فوق البنفسجية والضوء المرئي في قواعد البيريميدين يعدل النشاط البيولوجي. عندما تتغير طبيعة القاعدة عن طريق تفاعل كيميائي أو كيميائي ضوئي أو حراري ، يتغير حجمها وإمكانية الترابط الهيدروجيني. تلعب الهجرة السمية للهيدروجين الكيميائي الضوئي والحراري في تكوين توتومرات بيريميدين (السيتوزين والثايمين واليوراسيل) واليورينات (الأدينين والجوانين) دورًا حيويًا في تغيير التسلسل الأساسي لإحداث طفرات صبغية ، في بعض الأحيان مفيد وأحيانًا ضار.

يندرج هذا العمل في سياق البحث الأساسي وعلى الجزيئات التي تحتوي على الحمض النووي ، وبالتحديد السيتوزين والثايمين. الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تطبيق طرق مختلفة للنمذجة الجزيئية للتنبؤ بالتفاعلات الكيميائية والأنشطة البيولوجية المتوقعة في هذه الجزيئات ودراسة مشتقات الحمض النووي ؛ الهجرة للرابطة الهيدروجينية.

**الكلمات المفتاحية:** الحمض النووي ، الهجرة السيغماتروبيك ، النشاط البيولوجي ، الكم.