

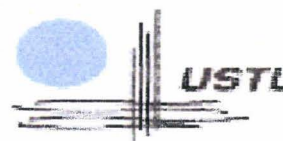
30376
2004
75



N° d'ordre: 3495

Université des Sciences et Technologies de Lille

Ecole Polytechnique Universitaire de Lille



THESE

Présentée par

HAMZA AMIRECHE

Pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES
DE LILLE**

Discipline : Instrumentation et Analyses Avancées

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PROPRIETES
ELECTROMAGNETIQUES MOLECULAIRES D'UN GLYCANNE
BI-ANTENNE PAR SIMULATION DE DYNAMIQUE
MOLECULAIRE**

Soutenue le 08 Octobre 2004 devant la commission d'examen :

- Président :** Mr **P. LEGRAND**, Professeur, POLYTECH, Université de Lille1.
- Rapporteurs :** Mr **P. CHAVATTE**, Professeur, HDR, Université du Droit et de la Santé de Lille.
Mr **G. SURPATEANU**, Professeur, Université du Littoral, Dunkerque.
- Membres :** Mr **P. LAGANT**, Chargé de Recherches CNRS, Université de Lille 1.
Mme **S. TURRELL**, Professeur, Université de Lille 1.
- Directeur de thèse :** Mr **G. VERGOTEN**, Professeur, Université de Lille 1.

A ma grand-mère que j'aurais tant aimé
qu'elle soit là, que Dieu garde son âme.

A mes parents.

A mes sœurs et leurs familles.

A toute ma famille.

A ZAKI.

Remerciement

Je tiens d'abord à remercier Monsieur Gérard VERGOTEN, Professeur à l'Université de Lille 1, de m'avoir accueilli dans son laboratoire (CRESIMM) et ceci depuis cinq ans. Vous m'avez initié et fait partager les joies de la chimie et de la modélisation moléculaire. Que cet ouvrage soit le témoignage de ma plus profonde gratitude.

Je tiens à remercier Monsieur Pierre LEGRAND, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, Permettez moi de vous assurer de mes sentiments très respectueux.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Messieurs Philippe CHAVATTE et Gheorghe SURPATEANU, pour avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse, je suis extrêmement sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je tiens à remercier très vivement Madame Sylvia TURELL, d'avoir accepté d'être examinateur de cette thèse, je vous en suis très reconnaissant.

Je remercié également Monsieur Philippe LAGANT, d'avoir accepté d'être examinateur de cette thèse, de m'avoir soutenu pendant ces cinq années au laboratoire, je tiens à vous exprimer ma profonde et sincère gratitude pour vos conseils et vos encouragements ainsi que votre amitié.

Je tiens a remercié aussi Mademoiselle Ingrid MAZUR pour son aide au laboratoire pendant toute la période de mon absence, je vous en suis très reconnaissant.

Je remercie mes parents, mes sœurs de m'avoir soutenu et supporté matériellement et moralement durant toutes mes études. Merci du fond du cœur.

Je remercie aussi du fond du cœur, mes professeurs de l'Université MENTOURI de Constantine, que grâce a eu que je suis ou j'en suis maintenant, merci du fond du cœur.

Je remercie également, Aomar, Denis, Eric et Thomas pour leurs encouragements et pour l'ambiance qu'ils donnent au laboratoire.

Je voudrai associer à ces remerciements: Faouzi, Kamel, Karim, Fares, Djamel et Badro.

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

I-INTRODUCTION GENERALE

Les sucres ont été longtemps considérés comme des unités biologiques sans beaucoup d'intérêt comparativement aux protéines et aux acides nucléiques car leurs seuls rôles reconnus étaient des rôles de réserve (amidon, glycogène) ou de protection (chitine). Mais l'étude biologique de ces composés a connu un nouvel essor, en particulier en biologie cellulaire (groupes sanguins) par exemple, dans l'étude de l'élimination des cellules dans les urines lors de certaines pathologies (syndrome de Hurler, mannosidose).

Les glycanes sont rarement libres mais le plus souvent associés à des lipides (glycolipides), ou à des protéines pour former les glycoprotéines. Dans ce cas là, le glycanne peut être fixé par différentes liaisons à la protéine suivant qu'il est fixé à une Cystéine (liaison avec un atome de soufre), une Sérine (liaison avec un atome d'oxygène) et comme notre cas à une Asparagine (liaison avec un atome d'azote).

Mais actuellement nous voyons que la connaissance des voies métaboliques et de la structure primaire de ces glycanes ne suffisent pas pour expliquer entièrement leurs rôles biologiques. L'élucidation de ces rôles biologiques doit donc passer par la détermination de la structure spatiale ou tridimensionnelle de ces composés.

Les méthodes expérimentales qui fournissent des données dynamiques sont la diffraction des rayons 'X' qui nous renseigne sur les fluctuations isotropes dans le cristal, la diffusion des neutrons qui nous renseigne sur les mouvements moléculaires. La RMN fournit des indications sur la labilité des atomes d'hydrogène et les distances inter atomiques en solution. La spectroscopie vibrationnelle (IR, RAMAN) conduit aux modes de vibration, et permet l'obtention de renseignements structuraux et les effets d'environnement.

Les technologies actuelles en matière d'ordinateurs permettent de visualiser et de manipuler des molécules ainsi que des macromolécules de façon interactive. Cette récente avancée technologique a entraîné des progrès considérables en biochimie et en pharmacologie.

L'édifice moléculaire doté de mouvements d'ensemble et d'adaptabilité conformationnelle, peut être caractérisé par son énergie moléculaire interne. Celle-ci peut être calculée par résolution de l'équation de SCHRÖDINGER non relativiste.

Les méthodes *ab initio* sont encore limitées à des molécules de la taille d'un mono ou d'un disaccharide.

Quelques méthodes semi-empiriques telles que AM1 ou PM3 permettent une bonne détermination de la géométrie des molécules mais elles sont souvent limitées par un temps de calcul assez long en particulier pour des petits oligosaccharides. C'est pourquoi les techniques de mécanique et dynamique moléculaire sont à l'heure actuelle les plus utilisées.

Ces méthodes permettent de décrire une molécule par un ensemble d'équivalents mécaniques décrits par une fonction énergie potentielle moléculaire empirique. Cette fonction énergie potentielle est fonction des coordonnées internes (variations d'angles et liaisons) de la molécule. Les différents paramètres de cette fonction énergie potentielle doivent donc reproduire la géométrie (données statiques) et les spectres de vibration d'une molécule (données dynamiques).

Le but de notre travail est d'explorer un nouveau champ qu'on pourrait appeler «la communication électromagnétique biomoléculaire». Au sein de notre laboratoire, ont été développés des logiciels qui permettent d'assimiler une molécule à une antenne de communication.

Les étapes suivantes ont été suivies dans le cadre de notre étude :

1-Application du champ de forces SPASIBA dans la simulation de la dynamique moléculaire.

2-Etude de la puissance électromagnétique émise par un glycanne biantenné dans le vide, dans le milieu biologique et dans l'eau.

3-Détermination de la directivité et de la puissance électromagnétique émise par un glycanne en présence de l'arginine, l'acide glutamique.

Le premier chapitre de ce mémoire donne quelques idées sur la communication chimique, plus particulièrement la théorie de la cybernétique et la théorie de l'information de Shannon.

Le deuxième chapitre est un rappel des différentes méthodes utilisées pour la détermination, de la structure spatiale du glycanne choisi.

Le troisième chapitre traite de la mécanique et la dynamique moléculaire. Cette dernière va nous permettre d'obtenir l'évolution du moment dipolaire en fonction du temps.

Le quatrième chapitre est constitué de deux parties :

- La première partie est un rappel des différentes lois qui régissent l'électromagnétisme. A l'issue de ce chapitre il devient évident que nous sommes désormais à la recherche de dipôles oscillants.

- La deuxième partie de ce chapitre explique et donne les résultats de la transformée de Fourier de l'espace conformationnel.

Le chapitre cinq à partir d'une dynamique moléculaire, compare le glycanne a une antenne de communication.

CHAPITRE I :

*LA CYBERNETIQUE ET LA THEORIE
DE L'INFORMATION*

CHAPITRE I :

***LA CYBERNETIQUE ET LA THEORIE
DE L'INFORMATION***

1-Introduction :

La communication est définie de diverses manières. Dans son sens de liaison ou de rapport, la communication est «le fait de communiquer, d'établir une relation ou un rapport avec quelqu'un». La communication a aussi trouvée une définition dans la cybernétique : «Toute relation dynamique qui intervient dans un fonctionnement» ; de plus, la communication a aussi un sens d'information ou de diffusion : le résultat de «l'action de communiquer quelque chose à quelqu'un».

Dans un sens, qui nous préoccupe peu, il y a la chose que l'on communique : une nouvelle, un avis, une note ou un message. Finalement, il y a le sens le plus près de notre argumentation, c'est l'idée de transmission, de circulation ou de transport. Ainsi, pour ce qui est de la transmission, on entend «moyen technique par lequel des personnes communiquent ; message qu'elles transmettent». Alors que par circulation ou transport on parle de «ce qui permet de communiquer ; passage d'un lieu à un autre.» [1]

Pour ce qui est du concept d'information, on trouve dans *Le Nouveau Petit Robert* des définitions qui se rapportent à celle de communication. On retrouve dans ce dictionnaire le même flottement que dans les diverses publications du domaine des sciences de l'information dans son sens large (informatique, science, biologie, ...). [2]

Au niveau scientifique la définition d'information prend une tournure plus spécifique. Ainsi l'information serait un «élément ou système pouvant être transmis par un signal ou une combinaison de signaux (message), appartenant à un répertoire fini ; Le contenu du transmis ainsi le bruit masquant l'information, lors du transfert entraîne la nécessité d'utiliser des codages différents (redondances). Ceci est bien établi dans le domaine de la théorie de l'information (peut-être plus connue sous le nom de Cybernétique). Dans laquelle on utilise des unités d'informations (bit et bytes lors de traitements informatiques par exemple). [3]

Au niveau de la génétique on parle d'information génétique lorsqu'il est question de « caractères héréditaires transmis par les gènes.». [3]

Dans ces quelques définitions, il est clair qu'il faut exclure quelques significations. Tout ce qui concerne l'information dans le sens de nouvelles, d'enquêtes, de renseignements sur une personne, comme état de relations entre personnes sont à rejeter. Par contre, deux thèmes sont

à retenir. Premièrement, il faut maintenir les définitions de la communication comme «action de communiquer » dont le sens implique l'information de quelque chose à quelqu'un.

C'est le concept de communication comme «moyen technique par lequel des personnes communiquent » qui est le second sens du terme communication qu'il faut conserver. Du côté de l'information, on conservera aussi deux thèmes. Le premier signifie «action d'informer l'opinion sur la vie publique, les événements récents». Finalement c'est le sens scientifique propre à la cybernétique et à l'informatique qu'il est primordial de conserver. Dans ce dernier sens on parlera de «élément ou système pouvant être transmis par un signal ou une combinaison de signaux». [4]

2-La théorie de la cybernétique :

2-1-Contexte de naissance de la cybernétique :

L'invention du concept de cybernétique est due au mathématicien américain Norbert Wiener (1894-1964) qui utilisa le terme de cybernétique pour la première fois en 1947 pour nommer la science traitant de la commande et de la communication chez les animaux et les machines. Dans son livre [5], il expose les fondements de cette science moderne.

2-2-Les principes de la cybernétique :

Au milieu du XX^e siècle les progrès techniques ont permis la mise au point de systèmes tellement complexes qu'il n'était pas possible à l'homme de les diriger. Par exemple, à la fin de la seconde Guerre Mondiale, la mise au point de systèmes de guidage de tir automatique antiaérien posa de nombreux problèmes aux chercheurs. Dans de tels systèmes, il faut obtenir des informations sur la situation de l'objectif et traiter ces informations très rapidement pour tirer. Le problème est donc de créer des dispositifs de communication et de commande. La résolution de ces problèmes a été rendue possible par les études en théorie du traitement de l'information, de la communication, et du calcul automatique. Ces travaux sont à l'origine de la cybernétique. Les travaux sur les asservissements et la programmation des machines à commande numérique, dont le premier prototype fut une fraiseuse trois axes qui fonctionna en 1952, ont permis le développement de la robotique.

2-3-L'héritage de la cybernétique :

Norbert Wiener avait l'ambition de fonder une nouvelle discipline scientifique de portée extrêmement générale. Son projet n'a pas réellement abouti à l'émergence d'une discipline autonome, mais il a contribué au développement de domaines tels que la robotique, l'automatique, l'intelligence artificielle, la théorie de l'information.

3-La théorie de Shannon :

3-1-Principe :

Pour définir l'information, Shannon se base sur le deuxième principe de la thermodynamique (science des machines à feu) énoncé par Carnot : "dans un système physique, l'énergie tend à se dégrader". Par exemple lorsque l'on met de l'eau chaude dans une baignoire qui se trouve dans une salle de bain froide, au bout d'un moment celle-ci sera tiède mais l'eau du bain aussi. Le tout devient homogène, indifférencié, cela mène à la mort du système, à l'entropie (en thermodynamique principe qui décrit le degré croissant de désordre dans le fonctionnement d'un système; en communication, degré d'incertitude).

L'information, elle aussi est soumise à l'entropie. Mais, en même temps elle est en lutte contre l'entropie puisqu'elle consiste à imposer un ordre à un message. En effet celui-ci obéit à des règles syntaxiques et lexicales. Cette dépendance entropie-information est décrite très simplement par une formulation mathématique de la quantité d'information décrite au paragraphe suivant.

De même les machines subissent un échauffement. Il y a donc des parasites que l'on nommera " bruit ". Pour corriger ces bruits on utilise la redondance. En communication écrite ou orale, on usera de répétitions de la phrase, des mots clés, de sur lignages, de gestes, de différences dans le ton de la voix.

Mais la redondance exagérée finit par nuire car elle ennueie. Pour éviter cela il faut introduire l'entropie, le désordre pour attirer à nouveau l'attention.

Claude Shannon distingue 3 types de problèmes de communication :

- Les problèmes techniques qui concernent l'exactitude du transfert des séries de symboles, en fonction du canal, de l'espace et du temps, depuis l'émetteur jusqu'au récepteur.
- Les problèmes sémantiques qui concernent l'identité (ou une approximation suffisamment proche), entre l'interprétation du récepteur et l'intention de l'émetteur. Il s'agira de s'assurer de la fidélité de reproduction des images, (représentations de l'objet convoyé, entre l'émetteur et le récepteur).
- Les problèmes d'efficacité concernent le succès avec lequel la signification du message transportée jusqu'au receveur, provoque chez lui la conduite désirée.

En conclusion on dira :

- Qu'il est possible de mesurer mathématiquement la quantité d'information.
- Que l'on peut faire un rapprochement avec les principes de la thermodynamique.
- Qu'il y a un rapport entre l'information et l'entropie.

3-2-La quantité d'information :[6]

On posant la question de savoir comment quantifier «l'incertitude» que représente la réalisation d'un événement parmi n possibles caractérisés par des probabilités p , on est amené à choisir des modèles.

Le cas le plus simple est le suivant : le récepteur attend une information de type *oui/non*, le oui et le non étant a priori aussi vraisemblables l'un que l'autre. Lorsque la source transmet soit un *oui* soit un *non*, on considère que le récepteur reçoit une unité d'information (un *bit*). Autrement dit : une unité d'information, peut être définie lorsqu'on a a priori un ensemble de deux possibilités, et que l'une d'elles se réalise.

Que se passe-t-il lorsqu'il existe plus de possibilités ?

Supposons d'abord qu'on ait un ensemble I de possibilités, et que le message consiste à spécifier un élément de I . Si tous les éléments de I sont aussi vraisemblables a priori, quelle est l'information transmise par le message?

Si I a deux éléments, on transmet une information d'une unité. Si I comporte 2^I éléments, on peut spécifier un élément de I en donnant n informations élémentaires ou bien en numérotant les éléments de I et en donnant la décomposition en base 2. On a donc envie de dire que spécifier un élément parmi un ensemble I de possibilités revient à transmettre $\log_2 |I|$ unités d'information. (tous les logarithmes seront implicitement pris en base 2).

À noter que la quantité d'information n'est pas une propriété intrinsèque d'un certain objet, mais une propriété de cet objet en relation avec un ensemble de possibilités dans lequel on considère qu'il se trouve : comme l'entropie en physique, la quantité d'information est une notion relative à la connaissance préalable de l'observateur du système, du récepteur du message.

À ce stade, en notant $H_I(x)$ la quantité d'information de l'événement x appartenant à l'ensemble I , on a donc :

$$H_I(x) = \log |I|$$

Quelle est l'information d'une phrase telle que « l'événement réalisé appartient à un sous-ensemble A de l'ensemble I des possibilités » ?. On applique le principe suivant : Si on dit que l'événement réalisé appartient à une partie A , puis qu'on spécifie ensuite de quel événement de A il s'agit, on a totalement spécifié l'événement, comme si on l'avait donné directement dès le début. Spécifier directement l'événement réalisé, c'est transmettre $\log |I|$ unités d'information. Spécifier un événement en sachant déjà qu'il appartient à un sous-ensemble A , peut se faire en transmettant $\log |A|$ unités d'information. On en déduit qu'en précisant que l'événement appartient à A , on avait déjà transmis $\log |I| - \log |A|$ unités d'information d'où

$$H_I(A) = \log |I| / |A|$$

Supposons maintenant que toutes les possibilités ne soient pas équiprobables mais que l'on sait que certaines, a priori, apparaîtront plus souvent que d'autres.

L'idée est que les événements plus rares contiennent plus d'informations (exemple : complétez les mots français de cinq lettres Z__E et E__E).

On peut s'inspirer de la version combinatoire ci-dessus : on sait que l'appartenance à une partie A dans un ensemble I est un événement de $\log |I| / |A|$ unités d'information. Si on suppose que I est un ensemble probabilisé où tous les événements sont équiprobables, la probabilité de la partie A est $|A| / |I|$ et l'information apportée par la réalisation d'un événement de A est donc

$$-\log p(A).$$

Si désormais (I, p) est un espace probabilisé, et A appartient à un événement de I , on a donc

$$H_I(A) = -\log p(A)$$

et en particulier, pour un élément x

$$H_I(x) = -\log p(x)$$

A savoir que la survenue d'un événement rare contient plus d'information, et la survenue d'un événement certain (de probabilité 1) n'apporte aucune information.

La quantité d'information dépend plus de la distribution de probabilité que d'un événement x particulier. On va donc définir l'entropie d'une distribution de probabilités : c'est l'information moyenne qu'on obtient si on tire un élément de I suivant la probabilité p :

$$S(I, p) = \sum_{x \in I} p(x) H_I(x) = - \sum_{I=1}^n p(x) \cdot \log p(x)$$

L'entropie est maximale quand toutes les possibilités sont a priori équiprobables ; s'il y a n possibilités (probabilités certaines), l'entropie est alors $\log n$. Inversement, si la mesure est concentrée en un point de probabilité 1, alors un tirage sous cette loi n'apporte aucune information car le résultat est connu d'avance, l'entropie est nulle.

La formule ci-dessus est celle de Boltzmann (à un facteur k près) représentant un changement de l'unité d'information.

Donc la quantité d'information moyenne par particule est :

$$S = -k \sum_{I=1}^n p_I \cdot \log_2(p_I)$$

Où k est une constante de Boltzmann qui dépend de l'unité d'information.

4- L'information et la biologie :

La théorie de l'information s'intéresse principalement à la transformation d'un message par le codage de source et codage du canal. Cette théorie a alors pour objectif de réduire la longueur moyenne du message sans en altérer le contenu, dans un premier temps, puis de le protéger contre les perturbations du canal.

La théorie de Shannon a un grand avenir hors du domaine technique, dans ses applications aux Sciences de la nature. Certains la considère comme la science des suites des symboles (Shannon et Kolmogorav). Elle s'applique à l'évidence à la biologie, qui a identifié avec Crick et Watson, en 1953, la molécule d'ADN comme porteuse de l'information héréditaire sous la forme d'une suite de symboles d'un alphabet quaternaire.[7]

Cette application à la biologie applique le caractère probabiliste que donne Shannon à la quantité d'information véhiculée ne tenant pas compte de la signification du message.

L'activation des unités codantes, les gènes, nécessite l'intervention des signaux qui déclenchent la régulation de l'expression du génome permettant le déroulement vital. L'acquisition d'information représente pour chaque organisme une contrainte biologique vitale, puisqu'elle conditionne toute adaptation.

4-1-L'information et le vivant :[8]

La communication chimique est un mode d'échange d'information par des substances chimiques (messages moléculaires), cet échange d'information pouvant être responsable de beaucoup de phénomènes de la vie. Nos cinq sens par exemple sont basés sur cet échange d'information qu'on peut appeler interaction avec le milieu environnant. La vue utilise bien la lumière, l'odorat et le goût utilisent des capteurs chimiques pour analyser certaines molécules, le toucher utilise l'interaction électromagnétique pour établir la contact entre les capteurs de la peau et le milieu environnant .

On peut résumer le système de communication chimique entre individus en trois points :

- Emission du signal chimique par un individu.
- Réception et reconnaissance du signal par l'individu.
- Réaction de l'individu récepteur en fonction du signal.


3-2-L'idée de l'information en biologie :

Le travail présenté dans cette thèse s'inspire des idées de Shannon, mais nous avons une nouvelle vision des échanges éventuels d'information entre molécules biologiques, en particulier entre glycanes et acides aminés.

les molécules sont assimilées à des antennes de communications

-
- **Emetteur-récepteur** : Chacune des deux molécules (si deux molécules communiquent, c'est qu'elles ont des caractéristiques communes).
 - **L'information** : L'énergie (échange en relation avec le changement conformationnel).
 - **Le transporteur** : Le champ électromagnétique.
 - **Le canal** : Le vide, le milieu biologique, l'eau,...
 - **L'unité d'information** : Variation du moment dipolaire électrique en fonction du temps transmise sous forme électromagnétique.

Et nous allons détailler cette étude dans les prochains chapitres.



**BIBLIOGRAPHIE
DU CHAPITRE I**

[1] - *Le Petit Robert*, 1988, p. 346

[2] - *Le Petit Robert*, 1993, p. 1172

[3] - «*A discipline Independent Definition of Information*» in *Journal of American Society of Information Science*, Vol. 48, no. 3, March 1997, pp. 254-269.

[4] - *Jérôme Segal*, thèse de doctorat, Université de Lyon2

[5] - *Mandelbrot [1955b]* p. 287 et p. 280.

[6] - *Shannon C.E et Weaver W.-The mathematical theory of communication*. University of Illinois Press, Urbana

[7] - *Gatlin L.L.-The information content of D.N.A .J.Theoret .Biol.*,10.pp.281-300,1966 et 18.pp.181-194,1968.

[8] - *Atlan H.- L'organisation biologique et la theorie de l'information* .Paris, Hermann,1973

CHAPITRE II:

***GENERALITES
SUR LES N-GLYCANNES
DES GLYCOPROTEINES***

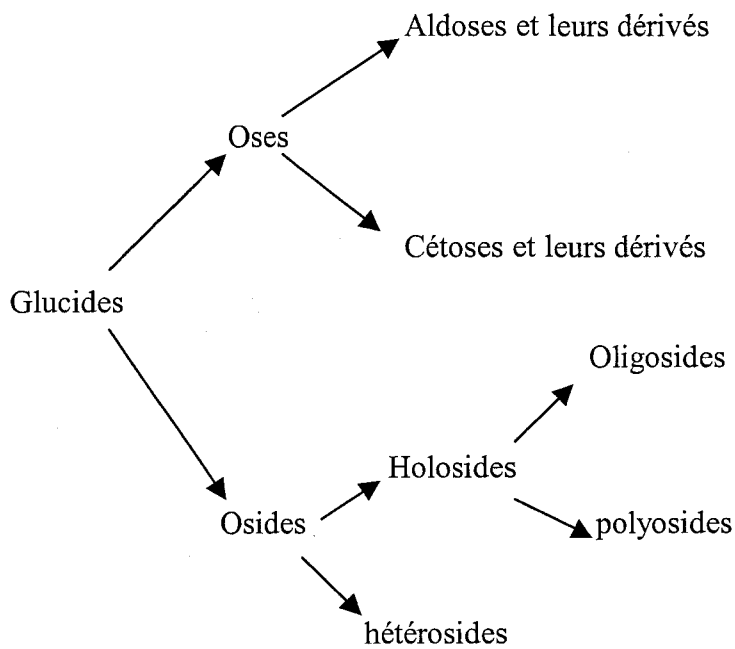
CHAPITRE II:

***GENERALITES
SUR LES N-GLYCANNES
DES GLYCOPROTEINES***

1-Introduction:

Les glucides sont des composés naturels largement répandus chez tous les êtres vivants, soit comme éléments de structures (cellulose des végétaux, polysaccharides des parois bactériennes) soit comme éléments énergétiques (glycogène du foie, amidon des graines) ou comme composants de métabolites fondamentaux (acides nucléiques, coenzymes).

Les glucides sont donc classés selon le diagramme suivant :



Ainsi parmi les oses :

- Les monosaccharides sont des sucres que l'on ne peut transformer par hydrolyse en molécules plus simples. Suivant le nombre d'atomes de carbone de leurs chaînes carbonées principales on aura les trioses, les tétraoses, les pentoses, les hexoses et les heptuloses.
- Les disaccharides sont des glucides qui se transforment par hydrolyse, en deux molécules d'un même monosaccharide ou en deux monosaccharides différents.

Parmi les osides :

- Les oligosaccharides sont des glucides qui se transforment par hydrolyse en trois à dix monosaccharides.
- Les polysaccharides ou polyosides comportent quant à eux plus de dix monosaccharides.
- Les hétérosides résultent de la combinaison d'une ou de plusieurs molécules d'oses avec une fraction non glucidique appelée aglycone.

2-Définition générale d'une glycoprotéine :

C'est une hétéroprotéine qui résulte de l'association, par l'intermédiaire d'une liaison covalente, d'une fraction protéique et d'une fraction glucidique. Cette fraction glucidique peut comporter une ou plusieurs chaînes, généralement de masse moléculaire faible et de structure linéaire ou ramifiée, fixée(s) sur une séquence polypeptidique par une liaison de type N ou O-glycosidique [1]. Avec les glycolipides, les glycoprotéines forment la famille des glycoconjugués.

Une N-glycoprotéine est une glycoprotéine pour laquelle la liaison covalente glycanne-protéine s'effectue par une liaison N-glycosidique. Cette dernière s'effectue presque exclusivement entre une N-acétyl-glucosamine et une asparagine faisant partie d'une séquence Asn-X-Ser(Thr) avec X différent d'une proline.

3-Les différents types de N-glycannes liés aux glycoprotéines :

3-1-Le noyau invariant :

A l'opposé des O-glycoprotéines qui conduisent à une assez grande variété de glycannes, les N-glycoprotéines donnent naissance à trois familles qui possèdent en commun un noyau mannotriosido-N,N'-diacétyl-chitibiose invariant. La structure primaire de ce noyau invariant est la suivante :

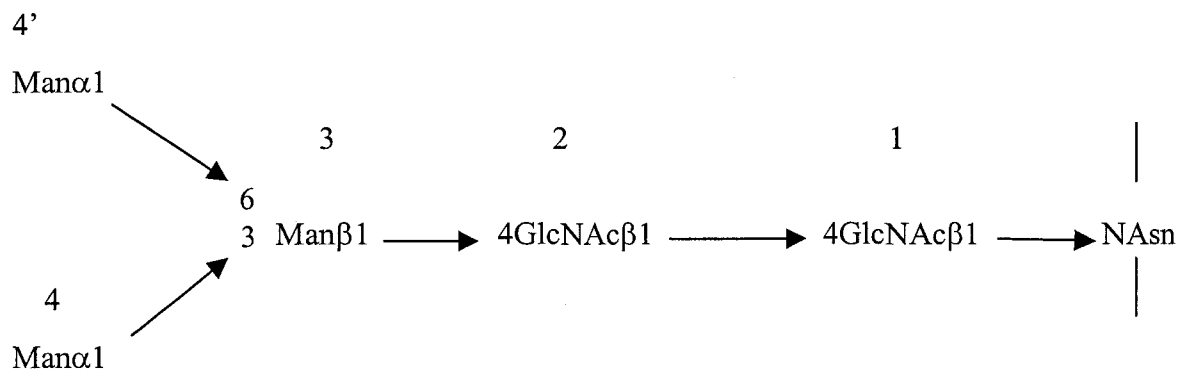


FIG 1: Structure primaire du noyau invariant des N-glycoprotéines.

III-2- Les différentes classes des N-glycoprotéines :

Selon la nature du motif oligosaccharidique variable qui substitue le noyau invariant, on distinguera trois types de N-glycoprotéines dans le règne animal : le type N-acétyllactosaminique qui est notre molécule étudiée (FIG.2), le type oligomannosidique et le type complexe (FIG.3-4) :

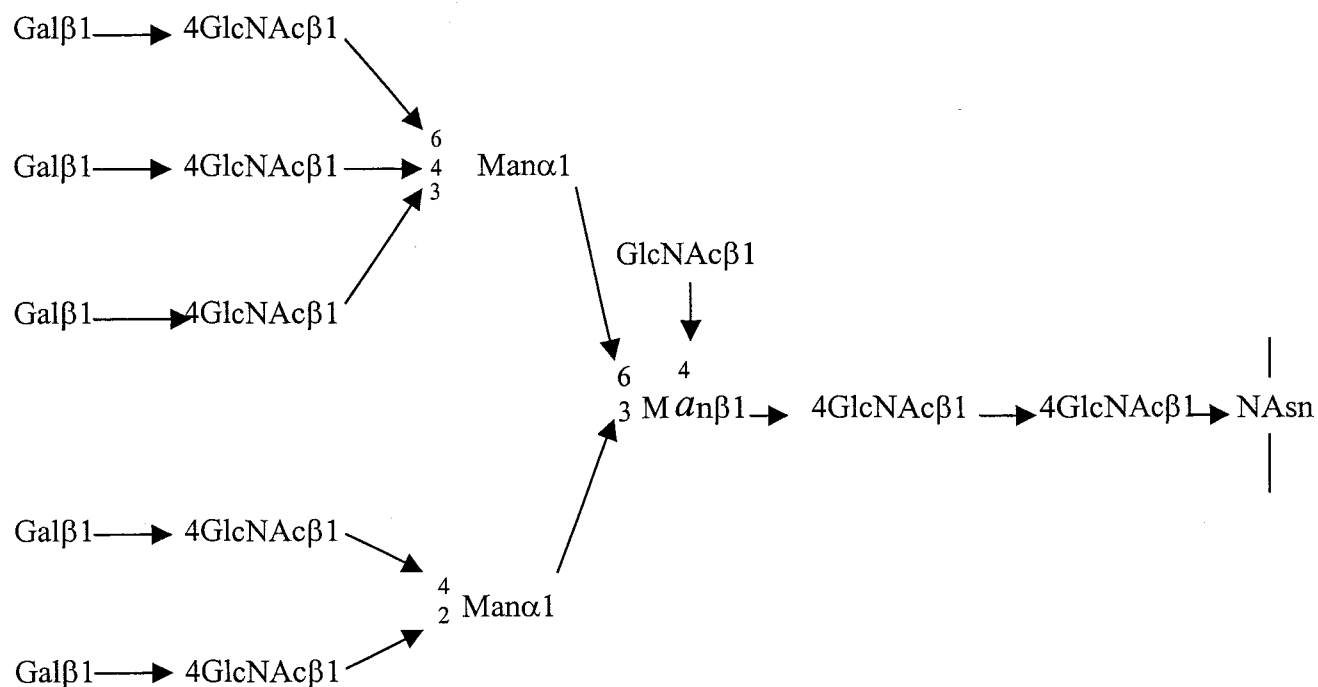


FIG 2: Chaîne saccharidique de type N-acétyl-lactosaminique.

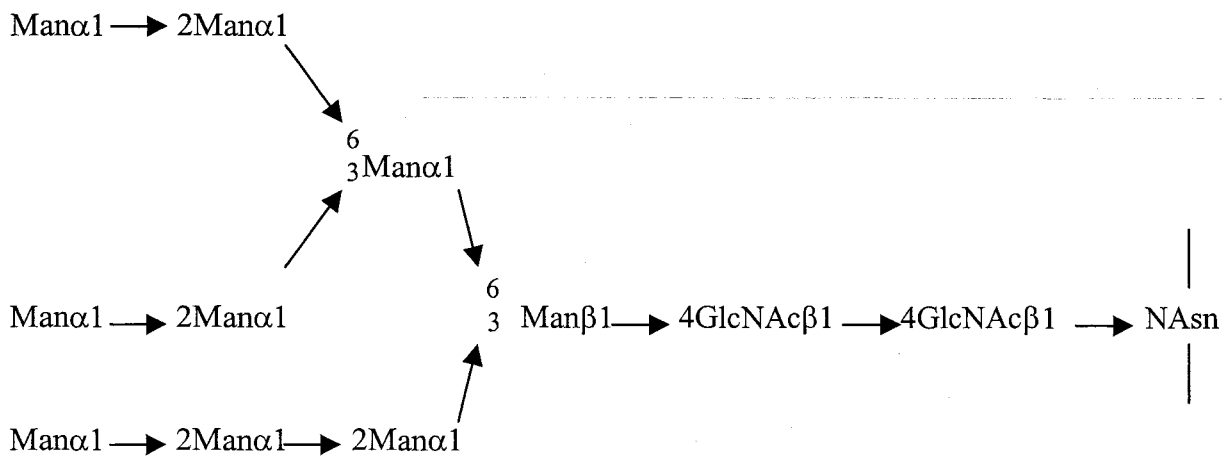


FIG 3: Chaîne saccharidique de type oligomannosidique.

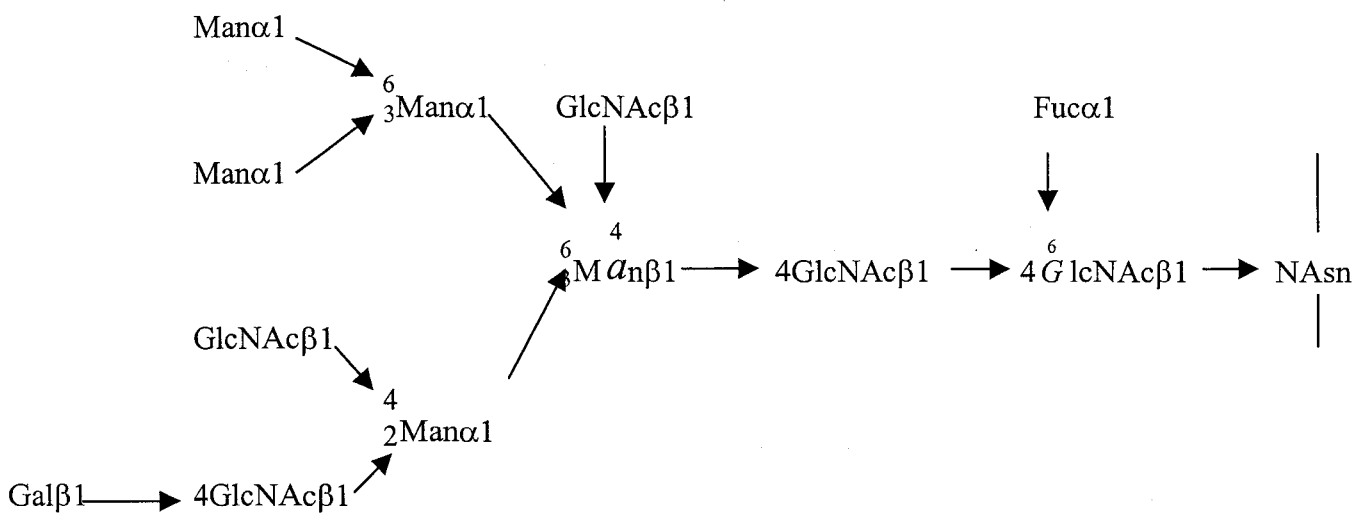


FIG 4: Chaîne saccharidique de type complexe.

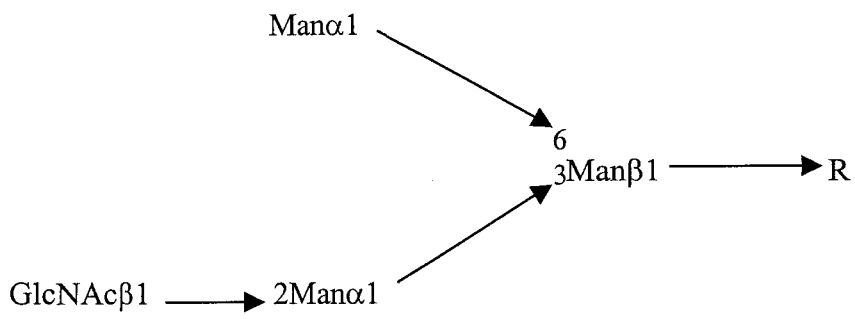
4-Les différentes antennes de type N-acétyl – lactosaminique :

Les glycanes de type N-acétyl-lactosaminique contiennent le noyau invariant substitué par des unités disaccharidiques Gal(β 1-4)GlcNAC.

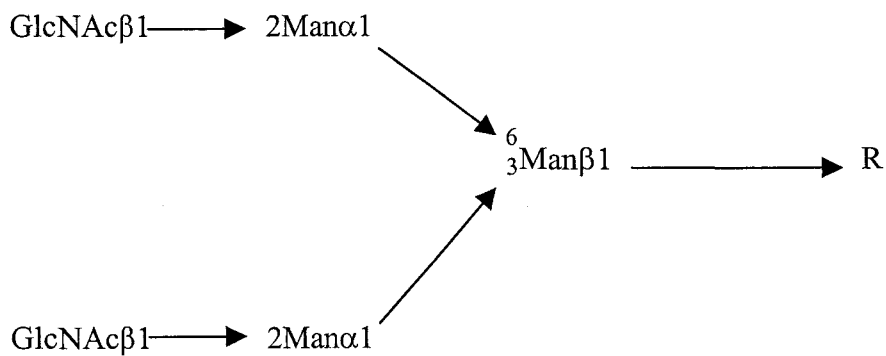
Ces chaînes peuvent être elles-mêmes substituées par des résidus de fucose, d'acide N-acétyl-neuraminique, de N-acétyl-glucosamine ou encore de galactose. L'acide N-acétyl-neuraminique et le fucose sont souvent en position terminale non réductrice.

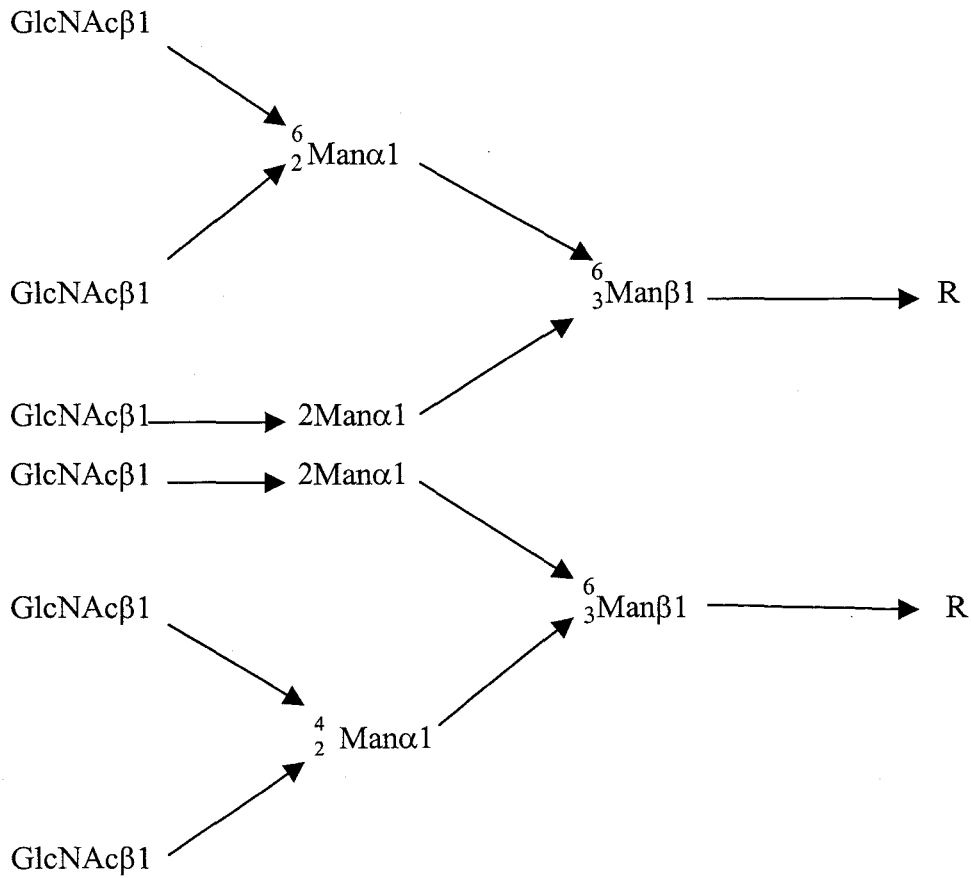
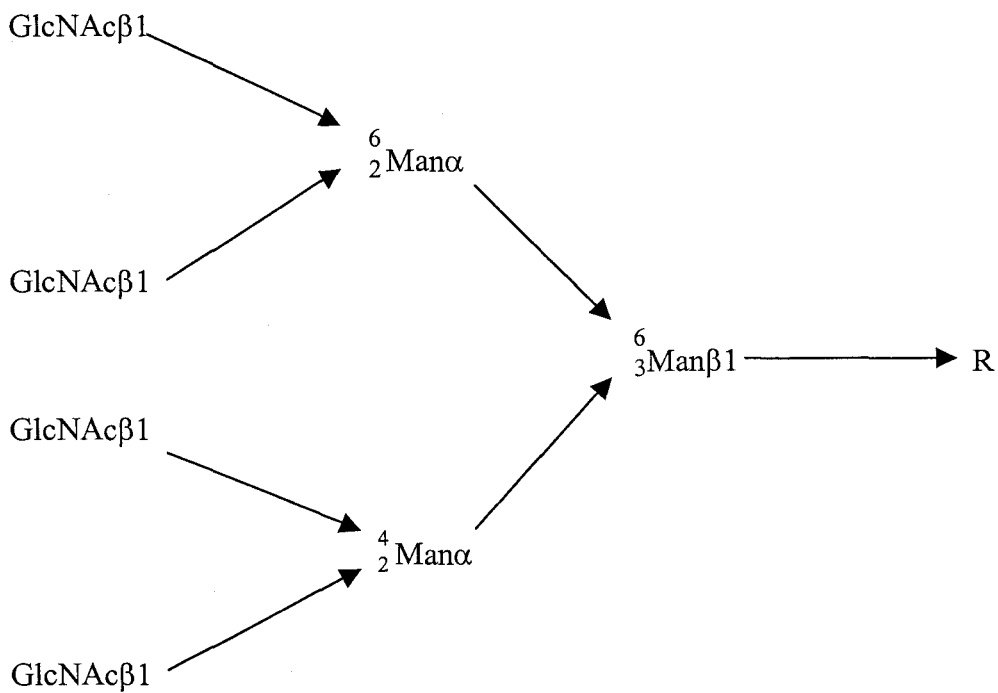
Les différentes structures primaires rencontrées peuvent être schématisées de la manière suivante : [1,3-4]

4-1-Structure monoantennée : [1]

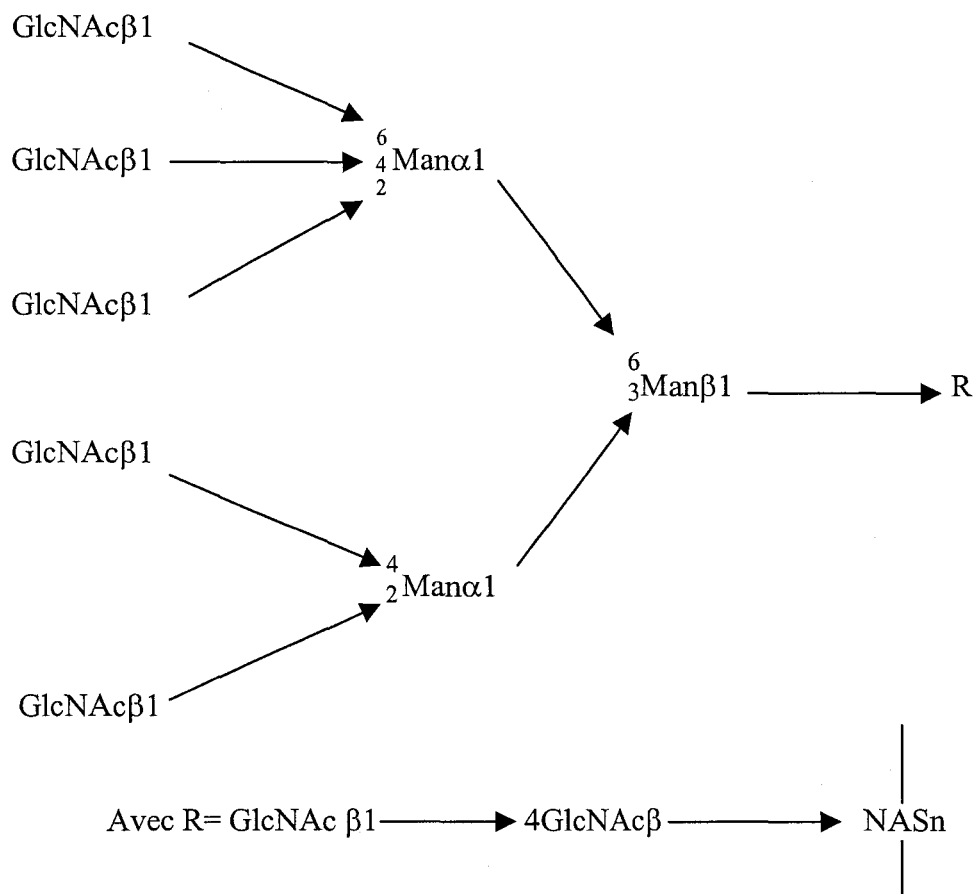


4-2-Structure biantennée : [2]



4-3-Structures triantennées : [1]**4-4-Structure tétraantennée : [1]**

4-5-Structure pentaantennée : [3]



5-Les conformations des glycanes :

5-1-Introduction:

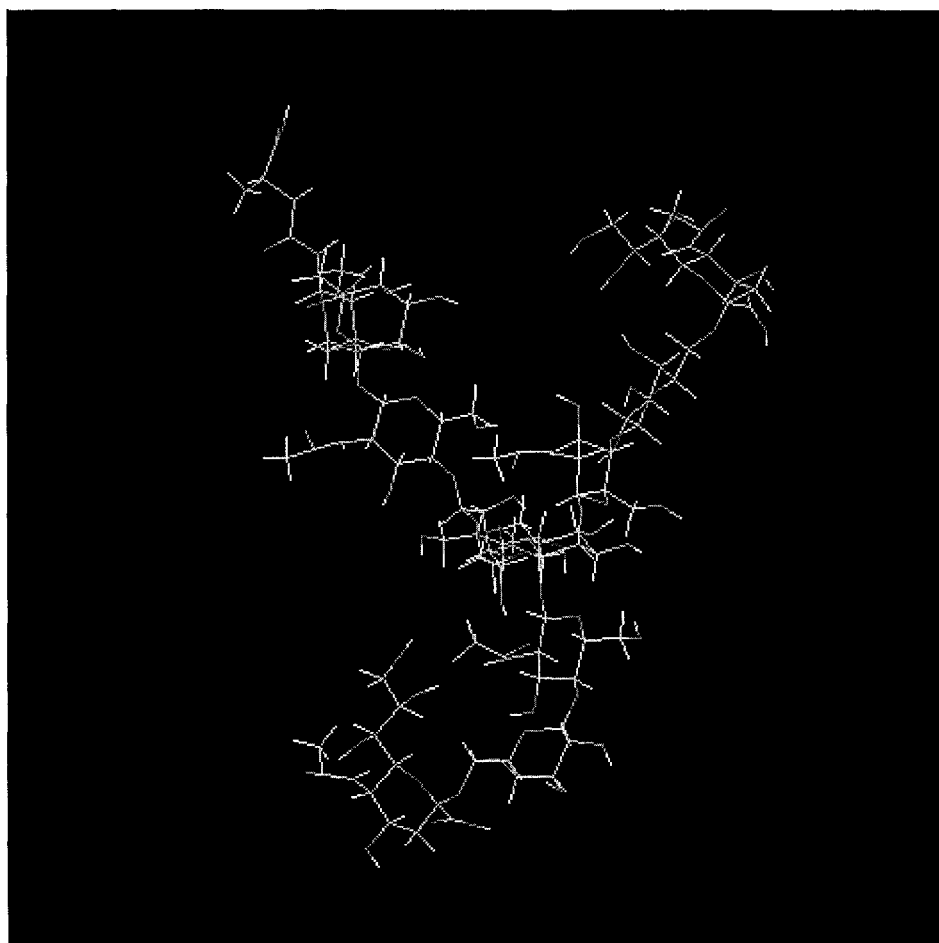
L'action des différentes enzymes permettant la formation des trois grandes classes de glycanes est possible car celles-ci reconnaissent les différentes structures sur lesquelles elles agissent (spécificité de substrat). Les différents intermédiaires intervenant dans la biosynthèse doivent donc présenter des conformations spatiales différentes.

Pour élucider les rôles des glycanes des glycoprotéines, il ne suffit pas de connaître la structure primaire des ces glycanes.

5-2-La conformation Y :

C'est la première conformation proposée par le Professeur Jean Montreuil [1] à partir des modèles atomiques du glycanne biantenné de la transferrine sérique humaine. [6]

Cette conformation a été retrouvée, ainsi que les suivantes, lors d'une étude faite sur la base de données expérimentales et de calculs empiriques basés sur le champ de forces TRIPOS[10-11].

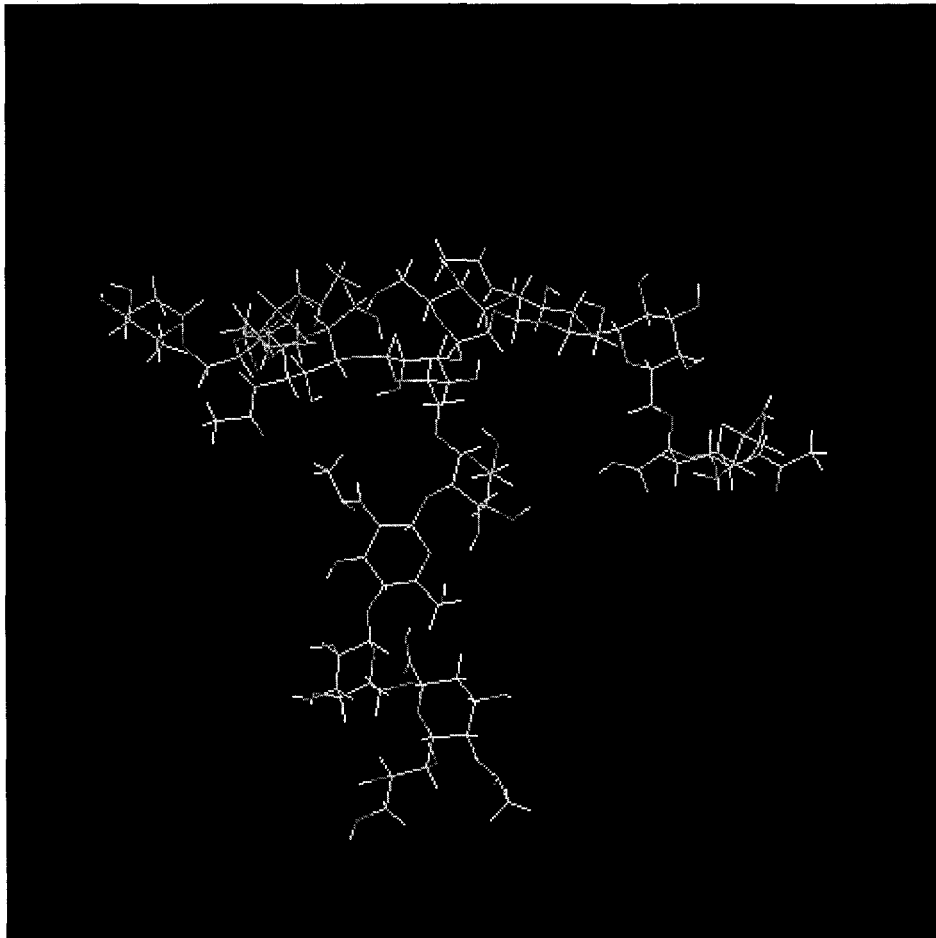


5-3-La conformation en T :

La conformation Y a été modifiée et la conformation T a été proposée [7].

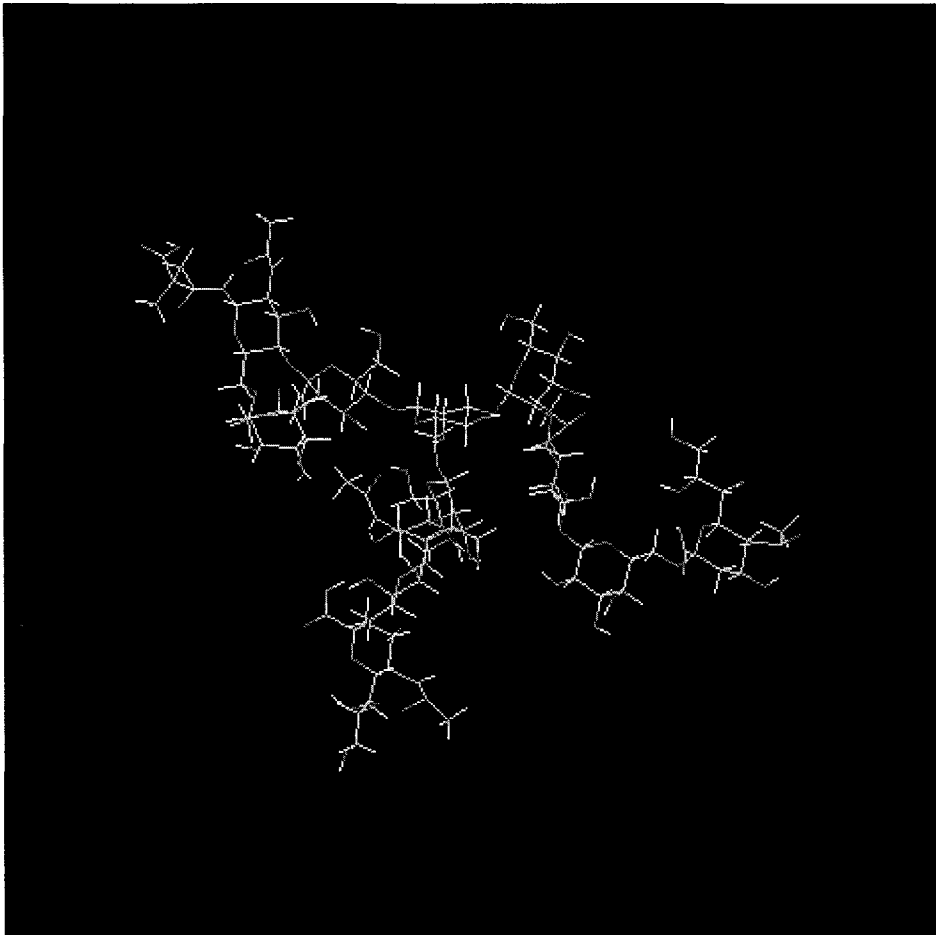
Cette conformation a été obtenue expérimentalement par l'étude en rayons X de Sutton et al et par les travaux de RMN de Brisson et al. [13]

La branche $\alpha 1 \rightarrow 3$ de ces glycanes biantennés est presque immobile car la liaison $\alpha 1 \rightarrow 3$ est très rigide. [12,14-15].



5-4-La conformation oiseau :

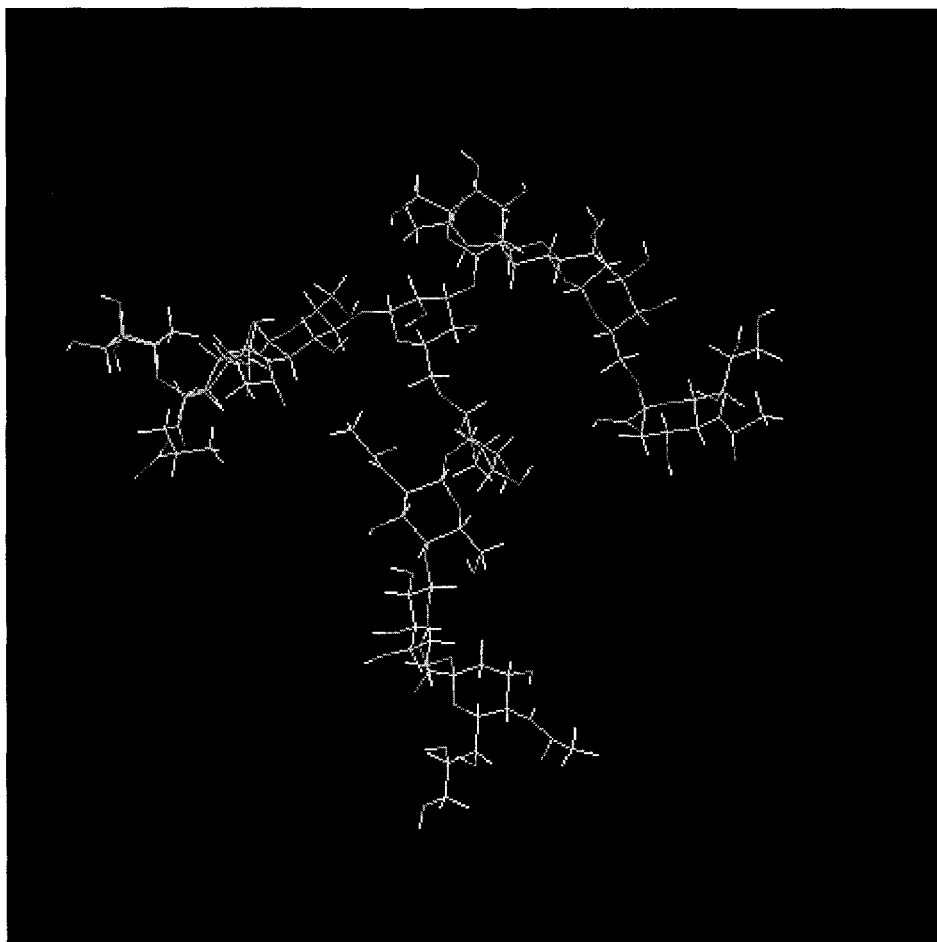
Cette conformation existe grâce à la flexibilité de l'antenne liée en $\alpha 1 \rightarrow 6$. Ceci est dû à la rotation possible autour de l'angle ω de la liaison $\alpha 1 \rightarrow 6$, angle qui n'existe pas dans les autres liaisons glycosidiques.



5-5-La conformation en aile brisée :

Dans cette conformation, l'antenne liée en $\alpha 1 \rightarrow 6$ se replie sur la protéine au-dessus du noyau invariant du glycanne. Cette conformation serait favorisée par la présence d'une N-acétyl-glucosamine intercalaire.

Il est à noter que seule cette conformation en aile brisée est adoptée par le glycanne conjugué de la sérotransferrine de lapin. [10]



L'étude de la conformation de ces glycanes nous aidera à expliquer leurs interactions avec les protéines et donc leurs rôles biologiques.

5-6-Les différentes conformations spatiales :

Jusqu'aux années 80, peu d'études spatiales des glycanes étaient connues. Un des seuls résultats expérimentaux obtenus était la structure du glycanne attaché au fragment Fc de l'immunoglobuline G humaine déterminé par Deisenhofer.[5]

Les différentes conformations spatiales de glycanes ont été aussi évaluées grâce aux modèles atomiques. C'est l'équipe du Professeur Jean Montreuil qui a présenté les différents modèles de conformations pour des glycanes biantennés [1,2,6-7], et les glycanes tétraantennés.[8]

Il est actuellement possible de modéliser ces différentes conformations grâce à l'infographie par ordinateur avec des logiciels type SYBYL.[9]

Autres conformations :

Peu d'études ont été effectuées sur des glycanes plus complexes. Cependant, à partir des travaux de Vliegthart et al. sur des glycanes de type oligomannosidique, des structures spatiales étendues ont été découvertes. [16]

La conformation parapluie ou "umbrella conformation" est aussi proposée pour des glycanes tétraantennés. Cette conformation est sans doute maintenue par l'intervention d'interactions de type ionique avec des résidus tels l'acide N-acétyl-neuraminique entre les différents monosaccharides du glycanne et de la protéine. [17]

6-Conclusion:

En fait, les glycanes n'adoptent pas une seule conformation tridimensionnelle mais plusieurs conformations spatiales qui s'échangent avec des cinétiques encore inconnues. Il est actuellement difficile d'aborder la conformation de tous les glycanes existants par manque de

données expérimentales. C'est pourquoi, il est nécessaire d'établir des méthodes théoriques fiables applicables à ces glycanes pour tenter de comprendre leurs rôles biologiques d'autant que certains de ces rôles ont été observés par des méthodes expérimentales. [18]


L'importance des N-glycanes des glycoprotéines n'est plus à l'heure actuelle à démontrer. Par exemple, de nombreuses structures primaires de-glycanes sont déterminées, mais peu de choses sont connues quant à leur conformation spatiale.

La glycobiologie, a pu déterminer certains rôles des N-glycanes, et montrer qu'il existe une relation constante entre le rôle de ces N-glycanes et leurs formes spatiales.

C'est pourquoi, il était nécessaire d'aborder d'autres études introduisant des méthodes physiques expérimentales comme les rayons X, la diffusion inélastique des neutrons, la RMN et également des méthodes théoriques de recherche de conformation des molécules afin d'accéder à une meilleure compréhension des interactions entre ces glycanes et les protéines.



**BIBLIOGRAPHIE
DU CHAPITRE II**



**BIBLIOGRAPHIE
DU CHAPITRE II**

[1] - Montreuil J (1975)

Recent data on the structure of the carbohydrate moiety of glycoproteins Metabolic and biological implications.

Pure & Appl. Chem 43, 431-477

[2] - Roitsch T., Lehl L (1989)

Structural requirement for protein N-glycosylation. Influence of acceptor peptides on cotranslational glycosylation of yeast invertase and site-directed mutagenesis around a sequon sequence.

Eur. J. biochem.181, 525-529

[3] - Kobata A (1992)

Structures and functions of the sugar chains of glycoproteins

Eur. J. Biochem. 209, 483-501

[4] - Montreuil J. (1980)

Primary structure of glycoproteins glycans : Basis for the molecular biology of glycoproteins

Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.37, 157-223

[5] - Deisenhofer J.(1981)

Crystallographic refinement and atomic models of a human Fc fragment and its complex with fragment B of protein A from Staphylococcus aureus at 2.9- and 2.8° resolution

Biochemistry 20, 2361-2370

[6] - Montreuil J., Fournet B., Spik G., Strecker G (1978)

Etude théorique de la conformation spatiale des glycanes de la serotransferrine humaine

C. R. Acad. Sc. Paris 287, Série D 837-840

[7] - Montreuil J. (1984)

Spatial conformation of glycans and glycoproteins

Biol. Cell 51, 115-131

[8] - Montreuil J. (1984)

Spatial structures of glycan chains of glycoproteins in relation to metabolism and function, survey of a decade of research.

Pure & Appl. Chem .56, 859-877

[9] - Sybyl (1988)

Tripos associate, assign St Louis

Mo, USA, 189-213

[10] - Mazurier J., Dauchez M., Vergoten G., Montreuil J., Spik G (1991)

Modélisation moléculaire des glycanes : structure tridimensionnelle et interaction avec la fraction protéine.

L'exemple de la sérotransferrine de lapin

C. R. Acad. Sci. Paris 313, 7-14

[11] - Mazurier J., Dauchez M., Vergoten G., Montreuil J., Spik G. (1991)

Molecular modeling of a disialylated monofucosylated biantennary glycan of the N- acetylactosamine type .

Glycoconjugate J. 8, 390-399

study of a human plasma glycoprotein.

Eu. J. biochem. 130, 275-279

[18] - Rademacher T. W., Parekh R. B., Dwek R. A. (1988)

Glycobiology

Annu. Rec. Biochem

CHAPITRE III :

GENERALITES

***SUR LES DIFFERENTES METHODES
D'ETUDE DES GLYCANNES***

CHAPITRE III :

GENERALITES

SUR LES DIFFERENTES METHODES

D'ETUDE DES GLYCANNES

1-Introduction :

Les technologies actuelles en matière d'ordinateurs et de terminaux graphiques permettent de visualiser et de manipuler des molécules, ainsi que des macromolécules de façon interactive. Ces récentes avancées technologiques ont entraîné des progrès considérables dans les domaines « moléculaires » (biochimie, chimie thérapeutique, pharmacologie ...).

L'édifice moléculaire, doué de mouvements d'ensemble et d'adaptabilité conformationnelle, peut être caractérisé par son énergie moléculaire interne. Celle-ci peut être calculée par résolution de l'équation de Schrödinger non relativiste (*ab initio*). Malheureusement, cette méthode n'est actuellement applicable qu'aux molécules de taille réduite du fait de son coût élevé de calcul.

Afin de diminuer le temps de calcul, on utilise dans un premier temps lors de certaines étapes du traitement, des approximations basées sur des mesures expérimentales. On parle alors de méthodes semi-empiriques. La taille du système traité est alors plus importante que celle utilisée lors de calculs *ab initio*.

Enfin, pour les systèmes moléculaires les plus importants on utilise les méthodes empiriques, où le système atomique est perçu comme un noyau dans le champ électronique moyen. Ces dernières méthodes se basent sur un modèle de la fonction énergie potentielle moléculaire. Les méthodes empiriques peuvent avoir deux buts bien distincts : le premier est d'obtenir une structure stable de la molécule et le second de décrire le comportement dynamique par l'intermédiaire de la résolution des équations de Newton.

Dans ce chapitre, les différentes méthodes seront abordées et un commentaire sera fait sur leurs principales applications aux sucres. Toutefois les méthodes empiriques qui seront les plus utilisées lors de notre travail seront traitées de façon beaucoup plus détaillée.

2-Les méthodes quantiques *ab initio* et semi-empiriques :

Le but des méthodes quantiques appliquées aux systèmes moléculaires est de prédire *ab initio* leurs structures ainsi que leurs propriétés chimiques, c'est-à-dire que tous les calculs

sont effectués avec, comme données initiales, les masses des électrons, neutrons et protons, la célérité des photons dans le vide, et la constante de Planck.

Il est bien évident que, dans ce cas, le calcul doit être limité à un nombre restreint d'atomes pour conduire à des temps de calculs raisonnables.

La mécanique quantique explique le comportement dual de particules comme les électrons. L'équation de Schrödinger fait intervenir la fonction d'onde qui décrit l'état stationnaire d'une particule et l'opérateur Hamiltonien du système : $H\Psi(r,t)=E\Psi(r,t)$ où $\Psi(r,t)$ est la fonction d'onde. Dans le cas d'une molécule, l'équation de Schrödinger est similaire, mais Ψ devient fonction des coordonnées de tout les atomes de la molécule. La résolution de cette équation permet d'accéder aux différents termes d'énergie et aux fonctions d'onde solutions de l'équation de Schrödinger qui correspondent aux différents états stationnaires du système. La méthode *ab initio* permet de réaliser les trois types de calculs suivants :

- L'évaluation de l'énergie et des propriétés liées à une géométrie spécifique.
- L'optimisation d'une géométrie ainsi que le calcul des propriétés afférentes à celle-ci.
- Le calcul des fréquences de vibrations pour une géométrie optimisée.

Dans tous les calculs *ab initio*, l'évaluation de l'énergie est faite au préalable. Il est à noter que la détermination des charges atomiques partielles est réalisée grâce à certaines méthodes comme l'analyse des populations de Mulliken [1]. L'analyse des orbitales de liaison naturelles (NBO) [2], ou la procédure utilisant le potentiel électrostatique de charge (Chelp) [3]. Le choix de celles-ci conditionne le calcul des charges partielles. Le nombre d'itérations et le critère de convergence peuvent être choisis pour optimiser, soit le temps de calcul, soit la précision. De plus certaines interfaces graphiques permettent de visualiser les résultats du calcul comme la densité de charge ou le spectre de vibration.

L'optimisation de géométrie permet d'obtenir une structure d'énergie minimale à partir d'une conformation donnée. Après cette minimisation, différents paramètres moléculaires peuvent être calculés. Lors du calcul nous pouvons contrôler le nombre de pas de minimisation, le gradient maximum autorisé pour terminer le calcul (un gradient nul serait

idéal mais non réaliste du point de vue informatique), la différence entre la structure en cours de minimisation et une structure de référence, et l'algorithme de minimisation utilisé.

Le calcul des modes normaux de vibration peut aussi être réalisé. Une optimisation de géométrie est effectuée au préalable. Par l'intermédiaire de ce calcul nous obtenons les constantes de forces associées à chaque coordonnée interne et une description de chaque mode de vibration en fonction des coordonnées internes. Malheureusement les valeurs ainsi calculées sont très différentes (le plus souvent surestimées) des données expérimentales et nécessitent l'application de facteurs d'échelle.

Le calcul *ab initio* a très peu été utilisé pour les sucres. La taille du système poly ou monosaccharide est encore trop importante d'un point de vue analytique. Cependant des travaux ont été effectués sur le glucose [4] et sur le fructose [5]. Ces derniers ont permis d'obtenir la structure optimisée, les charges résiduelles partielles et le moment dipolaire avec une bonne précision. Cependant la reproduction des spectres de vibration n'est pas satisfaisante.

Les méthodes semi-empiriques permettent de tirer les mêmes résultats que lors d'un calcul *ab initio*. Cependant seules quelques méthodes ont été utilisées pour les sucres. Ce sont celles dont les approximations sont les plus adéquates pour les sucres. La méthode PCILO [6] a été l'une des premières appliquées aux sucres, puis la méthode MNDO [7] a permis d'obtenir de bons résultats concernant la géométrie et les moments dipolaires

3-Les méthodes empiriques :

La description mathématique complète d'une molécule inclut les aspects quantiques et relativistes. Elle est l'un des plus grands enjeux de la physique actuelle. En ce qui concerne la mécanique et la dynamique moléculaire, ces considérations sont évidemment exclues. Les données expérimentales sur lesquelles elles s'appuient contiennent implicitement les effets relativistes et quantiques. Ces méthodes sont en conséquence appelées empiriques.

Il est possible de décrire l'énergie $E(\mathbf{r})$ de la molécule en fonction, uniquement, des coordonnées des noyaux des atomes : $E(\mathbf{r})$ représente l'hypersurface d'énergie potentielle. Le

de la mécanique moléculaire est de reproduire $E(r)$ le plus fidèlement possible sans considérer de façon explicite les électrons mais plutôt le déplacement des noyaux des atomes dans le champ moyen des électrons. Une série d'approximations est utilisée :

- Les atomes et leurs électrons sont confondus.
- Les liaisons chimiques sont assimilées à des ressorts.
- La distribution des charges est représentée par des monopoles atomiques.
- la polarisation des atomes n'est pas décrite explicitement.
- Les interactions non liées sont négligées au-delà d'une distance seuil.

Comme pour l'approximation de Born-Oppenheimer en mécanique quantique, on peut, en mécanique classique, définir l'énergie potentielle moléculaire comme fonction des coordonnées des noyaux des atomes. Elle s'exprime par l'intermédiaire d'une équation différentielle : $-\frac{dE}{dr} = \mathbf{m} \frac{d^2r}{dt^2}$ (dans l'espace des coordonnées r et t). C'est l'équation du mouvement de Newton. Dans cette équation E représente la surface d'énergie potentielle, et, la solution de l'équation $r(t)$ représente, la trajectoire (ou espace des conformations). C'est la dynamique moléculaire. La différence avec la mécanique moléculaire, réside dans l'introduction du temps. En effet en mécanique moléculaire, seules sont déduites les propriétés "statiques" de la molécule: géométrie, différence d'énergie conformationnelle, ...etc.

L'ensemble des paramètres permettant l'ajustement de l'hypersurface d'énergie potentielle calculée aux données expérimentales (ou dérivant de la mécanique quantique), ainsi que la forme mathématique de l'équation énergie potentielle est appelé champ de forces. Le plus souvent, un champ de forces décrit les molécules à l'aide de coordonnées internes pour décrire les liaisons chimiques. On peut de plus différencier deux types de champs de forces :

- Champ spectroscopique (exemple : UREY-BRADLEY[8]).

- Champ de mécanique moléculaire (exemple : TRIPOS [9]).

Pour un champ de forces spectroscopique, les paramètres sont obtenus par reproduction des fréquences vibrationnelles obtenues en diffusion Raman des fréquences ou en spectroscopie d'absorption infrarouge (de l'ordre de 10%). L'information contenue dans un mode de vibration permet de discriminer une base de paramètres d'une autre. Par contre, un champ de mécanique moléculaire permet pour les états stables de la molécule, la détermination des différentes caractéristiques macroscopiques et microscopiques en relation avec la structure et l'énergie moléculaire. Il est aussi possible de réaliser des calculs de dynamique moléculaire avec ce type de champ de forces. Cet ensemble de possibilités de calculs constitue la mécanique moléculaire.

3-1-La mécanique moléculaire :

Cette méthode est donc basée sur un champ de forces par l'intermédiaire duquel on peut déterminer la géométrie de la molécule, les grandeurs thermodynamiques et parfois les propriétés vibrationnelles. Il faut donc déterminer les paramètres du champ de forces, c'est l'étape de paramétrisation, pour ensuite minimiser l'énergie potentielle de la molécule. Les champs de forces de mécanique moléculaire les plus couramment utilisés sont AMBER [10], CHARMM [11] et TRIPOS [09].

3-1-1-La fonction énergie potentielle empirique :

Elle se définit comme étant la somme des interactions entre les atomes liés. Les interactions entre atomes liés sont généralement résumées comme la somme des termes de liaison, d'angle de valence, d'angle dièdre et de déformation hors du plan. L'approximation harmonique est quasiment toujours utilisée pour les potentiels de liaisons et d'angles.

$$E(r) = \frac{1}{2} \sum K_r (r - r_0)^2 \quad \text{et} \quad E(\theta) = \frac{1}{2} \sum K_\theta (\theta - \theta_0)^2$$

K_r et K_θ sont les constantes de forces de liaisons et d'angles. r_0 et θ_0 sont des valeurs d'équilibre de la coordonnée considérée. En ce qui concerne le potentiel de torsion les formes sont variées, CHARMM, AMBER et GROMOS possèdent un potentiel sinusoïdal d'ordre 2

ou 3 :

$$E(\phi) = \frac{1}{2} V_n (1 + \cos(n\phi - \delta))$$

Où V_n est la barrière de rotation interne, Φ l'angle de rotation, δ la phase et n la multiplicité (ou nombre de minima sur l'espace de Φ). Pour ce qui est du potentiel de déformation angulaire hors du plan GROMOS, CHARMM et AMBER possèdent la même forme analytique qui est un potentiel harmonique du type :

$$E(\omega) = \frac{1}{2} \sum K_\omega (\omega - \omega_0)^2$$

Où k_ω est la constante de force, ω est l'angle impropre et ω_0 est l'angle à l'équilibre. Le potentiel des interactions non liantes regroupe généralement :

-La représentation des interactions de type LENNARD-JONES [12] ou sous la forme d'un terme 6-12 .

$$E_{ij}(R) = \frac{A_{i,j}}{R_{i,j}^{12}} - \frac{B_{i,j}}{R_{i,j}^6}$$

Où $A_{i,j}$ et $B_{i,j}$ sont des constantes caractéristiques du type d'interaction et R_{ij} la distance entre atomes i et j . On peut aussi utiliser un potentiel de type Buckingham :

$$E_B(r) = A e^{-Br} - Cr^{-6}$$

Où A, B et C sont des constantes et r les distances entre deux atomes .

-Le terme de liaison hydrogène $E_H(R) = \frac{C_{i,j}}{R_{i,j}^{12}} - \frac{D_{i,j}}{R_{i,j}^{10}}$ (terme 10-12) avec C_{ij} et D_{ij} étant des constantes et R_{ij} la distance entre ces atomes.

-Le terme d'interaction électrostatique $E_{ES}(R) = \frac{q_i q_j}{R_{i,j} \varepsilon}$ où ε est la constante diélectrique, q_i et q_j les charges résidentielles des atomes i et j et R_{ij} la distance entre ces atomes.

3-1-2-La paramétrisation :

La fiabilité du champ de forces de mécanique moléculaire dépend de sa capacité à reproduire le plus grand nombre de grandeurs expérimentales, ainsi que de la transférabilité de ses paramètres d'une molécule à une autre. L'étape de paramétrisation permet d'obtenir un tel champ de forces. La détermination de l'ensemble des constantes de forces se fait par comparaison avec des valeurs expérimentales en rapport avec la structure, les énergies, la thermodynamique, etc. ...

Les spectres vibrationnels sont utilisés ici comme moyen de vérification de la validité du champ de forces. Cependant, les écarts moyens produit entre les fréquences calculées et observées sont très importantes (de l'ordre de 50 à 100cm^{-1}).

3-1-3-La minimisation :

C'est la première utilisation des champs de forces appliqués à des modèles obtenus par diffraction des Rayons X ou par RMN afin d'éliminer les interactions trop importantes. Les formes biologiquement actives possèdent une énergie potentielle minimale. On détermine une structure moyenne autour de laquelle le système évolue. La recherche d'un minimum d'énergie, avec des fonctions comportant $3N$ variables (si N est le nombre d'atomes) est complexe. On a donc recours à des algorithmes (ou minimiseurs) d'analyse numérique. Ceux-ci vont permettre de déterminer les minimas locaux de la fonction $E(r)$. On suppose aussi que la minimisation nous amène dans une conformation proche de celle du minimum d'énergie absolue. Du point de vue mathématique un minimum existe si $\text{grad}(E(r))=0$.

Et $\Delta(E(r)) > 0$. Il existe de nombreux algorithmes, mais seuls certains d'entre eux sont couramment utilisés :

3-1-3-1-La méthode de la plus grande pente : [13]

Les modifications de structure s'effectuent dans une direction opposée au gradient de l'énergie, direction vers laquelle $E(r)$ diminue localement le plus rapidement. Si l'énergie obtenue est inférieure à celle de départ, la nouvelle structure est conservée sinon elle est rejetée. La convergence de cette méthode mauvaise lorsqu'on se trouve proche du minimum. Elle est donc utilisée en début de minimisation du fait de son grand rayon de convergence.

3-1-3-2-La méthode du gradient conjugué : [14]

La méthode est la même que pour la précédente mais on tient également compte des itérations précédentes pour déterminer la direction de minimisation. C'est une méthode aux dérivées premières (ce qui est plus coûteux en temps par rapport à la méthode précédente). Elle est utilisée généralement après quelques itérations de la première méthode.

3-1-3-3-La méthode Newton-Raphson : [15]

Ici, à chaque pas, le minimum du développement d'ordre 2 de la fonction $E(r)$ est calculé. C'est une méthode aux dérivées secondes, donc extrêmement coûteuse en temps de calcul et à n'utiliser que lorsque l'on est proche du minimum sous peine de diverger. Il faut donc effectuer quelques étapes de méthodes à grand rayon de convergence pour localiser un minimum.

3-2-La dynamique moléculaire :

Le but de la dynamique moléculaire est de balayer l'espace des configurations des molécules. Ces molécules comportent un grand nombre de degrés de liberté, fonction de leur complexité. Les méthodes expérimentales qui fournissent des données dynamiques sont la diffraction des rayons X qui nous renseigne sur les fluctuations isotropes dans le cristal, la diffusion des neutrons qui nous renseigne sur les mouvements moléculaires, la RMN (labilité des hydrogènes et distances inter-atomiques en solution), la RPE (fluctuations des atomes lourds), et, les spectroscopies IR, Raman, (modes de vibrations). Cependant ces méthodes ne

permettent qu'un accès incomplet aux mouvements moléculaires. Il est intéressant, grâce aux ressources informatiques actuelles, de simuler les mouvements moléculaires sur des durées atteignant quelquefois plusieurs nanosecondes. L'espace conformationnel de la molécule peut être exploré et les grandeurs thermodynamiques associées calculées.

3-2-1- Principe de la dynamique moléculaire :

Cette méthode est basée sur l'intégration des équations du mouvement de NEWTON :

$$-\overrightarrow{\text{grad}} (E(r)) = \sum_i m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2}$$

La solution de cette équation décrit les mouvements de la molécule dans l'espace et le temps.

La température du système est alors calculée par :

$$F_{\text{cinétique}} = \frac{1}{2} \sum_i m_i \left(\frac{dr_i}{dt} \right)^2 = \frac{3}{2} NkT .$$

Si le système est isolé nous avons affaire à

un ensemble microcanonique ou NVE [16]. Par contre, s'il existe un échange d'énergie avec l'extérieur du système, les molécules sont soumises à une force aléatoire en moyenne nulle, dans le temps. L'équation complète s'écrit alors

$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} + \beta_i \frac{dr_i}{dt} = F_i - f_i(t)$$

où $f_i(t)$ est la force aléatoire, β_i un coefficient de friction appliqué à chaque atome. Le système peut aussi être simulé dans le vide ou dans une boîte remplie de solvant, c'est-à-dire à volume constant. Dans le cas où la simulation s'effectue à température constante, nous avons un ensemble dit canonique ou NVT, les vitesses des atomes sont alors étalonnées à chaque pas de la simulation pour conserver une énergie cinétique constante.

3-2-2-Les algorithmes :

Les algorithmes de dynamiques moléculaires sont équivalents mais différents par l'ordre des différentes étapes du calcul. L'algorithme le plus utilisé est celui de Verlet[17], qui est récurrent et l'ordre 2. Il conserve la quantité de mouvement et l'énergie, et permet une bonne précision de calcul. Un autre algorithme utilisé est celui de Verlet "Leap Frog" [18].

3-2-3-La mise en œuvre :

Il faut premièrement choisir une structure de départ, proche de la structure expérimentale. On peut ensuite définir quatre étapes principales:

- La minimisation de la structure où les "mauvais contacts" sont éliminés, par les méthodes précédemment citées.
- La thermalisation où le système est amené à la température de simulation. Les équations du mouvement sont alors intégrées en augmentant régulièrement les vitesses (à l'aide d'un multiplicateur) afin d'élever régulièrement la température. Généralement la thermalisation est atteinte au bout d'une dizaine de picosecondes de simulation.
- L'équilibrage, où l'on stabilise le système à la température de simulation. Il y a un échange entre l'énergie cinétique et l'énergie potentielle du système.
- La phase dynamique proprement dite où sont conservées toutes les 1 picoseconde par exemple, les différentes structures et vitesses pour rendre compte de l'histoire de la dynamique moléculaire.
- L'analyse de la dynamique conduit à des données statistiques (fonctions du temps) décrivant des différentes propriétés de la molécule.

3-2-4-L'analyse de dynamique :

On vérifie que la molécule n'est pas "détruite" lors de la simulation, par le contrôle des déplacements atomiques, via l'évolution d'une différence structurale entre géométrie initiale et

pendant la simulation. Afin de moyenniser les fluctuations rapides il est toujours plus intéressant de regarder l'évolution sur un maximum de 50 femtosecondes. L'analyse atome par atome peut être associée aux facteurs de température des rayons X. Ces fluctuations isotropes sont dues, dans la simulation, à l'absence d'environnement cristallin ou à une simulation sommaire du solvant.

La majorité des champs de forces utilisés pour les sucres sont généralistes, cependant d'autres ont été élaborés pour reproduire les propriétés particulières des sucres. Une des premières approches a été celle de Lemieux *et al.* avec HSEA [19]. Ce champ de forces permet de reproduire la structure d'oligosaccharides. Ce champ de forces permet de reproduire l'effet exoanomère [20] et d'atteindre les constantes de champ de forces spécifiques des conformères α et β déterminées à l'aide du calcul *ab initio* sur des molécules possédant des fonctions acétals. [21]

Les résultats obtenus avec ce champ de forces sont souvent en accord avec les résultats de la RMN. Le cycle est considéré comme rigide, ce qui n'est pas le cas expérimentalement [22], ce modèle est donc perfectible [23]. Rasmussen *et al.* ont eu une approche un peu différente avec leurs champs de forces PEF (Potential Energie Function). Le cycle du monosaccharide n'est plus rigide et un minimum de constantes de forces est conservé [24]. Malgré cette simplicité apparente les résultats obtenus sur la structure des monos et disaccharides sont corrects. L'approche de Perez *et al.* en 1978 de la conformation des sucres est du même genre. Son champ de forces PFOS (Potential Function for OligoSaccharides) contient la somme de termes d'interaction entre atomes non liés et de termes de torsion pour la liaison glycosidique [25]. Les résultats structuraux obtenus sur différents oligosaccharides sont en bon accord avec les données expérimentales.

D'autres tentatives ont été menées avec un champ de forces généraliste. La plus notable est celle de Allinger *et al.* avec ces champs de forces MM1, MM2 et MM3. Le plus souvent les paramètres de ces champs de forces ont été adaptés pour les sucres, c'est par exemple MM1-CARB [26] et MM2 révisé [27]. Malheureusement si les résultats concernant la structure sont bons, ceux relatifs aux données vibrationnelles le sont moins [28]. Le potentiel de Momany et Sheraga a lui aussi été modifié par de nombreux auteurs pour les études des sucres [29] en ce qui concerne les études structurales. Ce champ de forces a été mis au point à l'aide de résultats de calculs semi-empiriques.

D'autres champs de forces comme CHARMM [30] pour la dynamique moléculaire de macromolécules permet d'obtenir des résultats satisfaisants quant à la structure [31], d'autres comme RAMM permettent d'effectuer l'analyse conformationnelle d'oligosaccharides [32].

Avec succès, plus récemment des versions de AMBER ont été modifiées pour les sucres par Glennon *et al.* et Woods *et al.*, s'intéressant plus particulièrement aux torsions des différentes liaisons.

Nombreuses sont les méthodes de mécanique moléculaire développées pour les sucres, mais actuellement aucune ne permet de modéliser correctement à la fois les propriétés structurales et vibrationnelles des sucres.

4-La fonction d'énergie potentielle SPASIBA :

Depuis quelques années, la mécanique moléculaire s'est imposée comme étant un outil performant d'étude de la structure moléculaire et de ses propriétés dérivées. Les champs de forces tels AMBER, CHARMM, TRIPOS et MM3 ont été depuis étendus à de nombreuses fonctions chimiques. Dans chaque cas, le champ de forces ne donne pas une bonne représentation du spectre de vibration. Alors que si l'on considère la dynamique moléculaire comme l'application souhaitée, il est impératif que le champ de forces reproduise au moins les structures et les propriétés vibrationnelles d'une molécule pour espérer étudier le comportement dynamique de celle-ci.

La seule chose qui soit réellement importante en modélisation moléculaire est la qualité du champ de forces que l'on utilise. De lui dépend essentiellement la qualité des résultats et de notre confiance en ces derniers. Pour cela un nouvel algorithme a été développé dans notre laboratoire afin de donner encore une meilleure reproduction de toutes les données expérimentales et de permettre d'effectuer des études dynamiques de saccharides en solution, et également de très nombreuses autres molécules comme les peptides, les protéines et les acides nucléiques.

Pour cela, le potentiel SPASIBA (Spectroscopy Potential Algorithm for Simulating Biomoléculaire conformational Adaptability) [33,34,35,36] combine les potentiels AMBER [37] et Urey-Bradley-Shimanouchi.[38]

$$V_{SPASIBA} = V_{AMBER} + V_{UBS}$$

Avec

$$\begin{aligned}
 V_{AMBER} = & \sum_{\text{dièdres}} V_n / 2 (1 + \cos(n\Phi - \gamma)) + \sum_{\text{non-liés}} (A_{ij} / r_{ij}^{12} - B_{ij} / r_{ij}^6) \\
 & \text{(I)} \qquad \qquad \qquad \text{(II)} \\
 & + \sum_{\text{non-liés}} (q_i q_j / \epsilon \times r_{ij}) + \sum_{\text{liaisons H}} (C_{ij} / r_{ij}^{12} - D_{ij} / r_{ij}^{10}) \\
 & \text{(III)} \qquad \qquad \qquad \text{(IV)}
 \end{aligned}$$

A et B sont les paramètres de Lennard – Jones pour tous les types de paires d'atomes i, j .

C et D sont les paramètres 10-12 décrivant les liaisons hydrogènes.

- q_i est la charge résiduelle de l'atome i .
- ϵ est la constante diélectrique.
- r'_{ij} la distance entre les atomes i et j .
- V_n représente la barrière de rotation.
- n et γ la multiplicité et la phase de l'angle dièdre.

Le premier terme (I) correspond au potentiel de torsion qui est un potentiel sinusoïdal d'ordre 2 ou 3 dépendant de la symétrie de la rotation considérée. Les paramètres V_n, Φ, n et γ sont respectivement la barrière libre de rotation, l'angle dièdre relatif à l'axe de rotation, l'ordre ou multiplicité (nombre de minima) et la phase ou le minimum. Il est important de noter que la barrière de rotation dépend du nombre de coordonnées internes torsionnelles définies autour de l'axe de rotation. Cette même expression est utilisée pour les déformations angulaires hors du plan (angles impropres). Les autres termes (II, III, IV) représentent les interactions entre atomes non liés. Les termes (II) et (III) rendent compte de l'énergie potentielle d'origine répulsive (qui provient des interactions dipole-dipole induites par les fluctuations de la charge d'un atome en présence d'un autre atome), dispersive (due aux répulsions nucléaires) et électrostatique (III), associés à une paire d'atomes i et j non liés séparés par des distances r_{ij} et portant les charges résiduelles atomiques q_i et q_j . A_{ij}, B_{ij} sont les paramètres de Lennard – Jones pour chaque type de paire d'atomes i et j . ϵ est la constante

diélectrique du milieu, elle est égale à 1 pour les calculs réalisés en phase gazeuse ou en solution avec des molécules de solvant explicites. Elle peut être dépendante de la distance .

Les termes (II) et (III) correspondent respectivement à des interactions de Van der Waals et de Coulomb et reflètent l'attraction à longue distance et la répulsion à courte distance entre deux atomes. S'il y a une liaison hydrogène entre ces deux atomes, ces deux termes sont remplacés par le terme (IV). Le potentiel de liaison d'hydrogène est représenté par une fonction potentielle de type 12-10 et les constantes C_{ij} et D_{ij} sont des paramètres spécifiques pour chaque type de liaison d'hydrogène.

Le potentiel de Lennard-Jones [12] représentant le terme (II) peut être remplacé par un potentiel de Buckingham [39] qui est une fonction exponentielle de r_{ij} . De même le terme électrostatique (III) tient quelquefois compte des interactions multipolaires [40]. D'autres auteurs ont aussi amélioré le terme (IV) afin de tenir compte de la dépendance angulaire de la liaison hydrogène. [41]

Cette partie du potentiel V_{AMBER} représente le potentiel intermoléculaire à l'exception du terme torsionnel (I) qui est un terme intramoléculaire. La partie du potentiel intramoléculaire en dehors du terme torsionnel dans le champ de forces SPASIBA est représenté par le potentiel V_{UBS} .

L'expression de ce potentiel V_{UBS} est séparée en 4 termes dont les formes sont :

$$V_{\text{UBS}} = V_1 + V_2 + V_3 + V_4$$

V_1 correspondant aux variations des longueurs de liaisons.

$$V_1 = \sum_{\text{liaisons}} K (r_{ij} - r_{ij0})^2 + \sum_{\text{liaisons}} K^* r_{ij0} (r_{ij} - r_{ij0})$$

V_2 correspondant aux variations d'angles de liaisons.

$$V_2 = \sum_{\text{angles}} H r_{ij0} r_{jk0} (\theta_{ik} - \theta_{ik0})^2 + \sum_{\text{angles}} H^* r_{ij0} r_{ik0} (\theta_{ik} - \theta_{ik0})$$

V_3 est associé aux variations de distances entre les atomes non liés d'un angle θ (distance 1,3).

$$V_3 = + \frac{1}{2} \sum_{\text{distances 1-3}} F_{ij} (l_{ij} - l_{ij0})^2 + \sum_{\text{distances 1-3}} F_{ij}^* l_{ij0} (l_{ij} - l_{ij0})$$

V_4 est composé de F_{red} ainsi que trois termes non diagonaux reliés aux angles des groupement méthyle CH_3 et méthylène CH_2 .

$$V_4 = V_{1-4\text{tg}} + V_L + K_{\text{ap}} \cdot F_{\text{red}}$$

a_{ij} est le paramètre linéaire du potentiel de redondance F_{red} inclus dans le potentiel V_4 décrit ci-dessus. Le potentiel V_4 est composé de F_{red} ainsi que de deux termes d'énergies d'interactions ($V_{1-4\text{tg}}$, V_1) spécifiques aux groupements méthyle (CH_3) et méthylène (CH_2). F_{red} traite la redondance angulaire qui apparaît lorsqu'un atome central est lié à plus de trois autres atomes dans l'espace (tous les six angles autour d'un atome central ne peuvent croître en même temps). Selon Shimanouchi [38], ce terme F_{red} a la forme suivante :

$$F_{\text{red}} = \sum_{i \langle j} a_{ij} d\theta_{ij} + \frac{1}{2} \sum_{i \langle j} b_{ij} (d\theta_{ij})^2 + \frac{1}{2} \sum_{i, jj \langle k} c_{ij}^k (d\theta_{ij}) (d\theta)_{ik} + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j \neq k \neq l} d_{ij}^{kl} d\theta_{ij} d\theta_{kl}$$

Où les coefficients a_{ij} , b_{ij} et d_{ij} sont donnés dans la littérature.

Le potentiel d'interaction $V_{1-4\text{tg}}$ et le terme d'interaction angulaire V_1 sont deux termes croisés entre liaisons et angles. $V_{1-4\text{tg}}$ est caractéristique des groupement CH_3 et CH_2 , mais peut être aussi défini pour un atome d'hydrogène comme dans le cas par exemple des deux anomères du glucose.

Auparavant, dans les calculs de spectroscopie vibrationnelle, le potentiel $V_{1-4\text{tg}}$ était inclus uniquement si l'angle Ψ_{ijkl} était compris dans un espace angulaire (170,190) pour la conformation trans, et [(50,70) ou (290,310)] pour le conformère gauche.

Afin d'éviter une discontinuité de la surface d'énergie potentielle, une modulation spéciale de l'angle dièdre des termes croisés angle-angle a été ajoutée (plus simple que la modulation cosinus couramment utilisée pour les termes en question). La forme analytique V_{1-4tg} à la forme suivante :

$$V_{1-4tg} = f(\theta_{ik} - \theta_{ik0}) (\theta_{il} - \theta_{jl0})$$

Où la constante de force f est égale à t ou g dans les domaines cités précédemment, mais cette constante de force décroît linéairement vers zéro avec l'angle dièdre variant par pas de dix degrés. A titre d'exemple :

$$f = t(\Psi - 160)/10 \text{ entre } 160 \text{ et } 170^\circ$$

$$f = -t(\Psi - 200)/10 \text{ entre } 190 \text{ et } 200^\circ$$

Notons que θ_{ik0} est la valeur d'équilibre de l'angle entre les atomes i et f et les constantes de force t , g sont exprimés en $\text{kcal mol}^{-1}\text{rad}^{-2}$.

Le potentiel d'interaction V_1 est seulement utilisé dans le cas du groupement méthylène (X1-C(H1,H2)-X2).

Son expression est :

$$V_1 = \sum_{i=j}^2 l(\theta_{X_1CH_1} - \theta_0)(\theta_{X_2CH_1} - \theta_0) - \sum_{j=1}^2 l(\theta_{X_jCH_1} - \theta_0)(\theta_{X_jCH_2} - \theta_0)$$

Où l est la constante de force angulaire exprimée en $\text{kcal mol}^{-1}\text{rad}^{-2}$.

Comme nous l'avons vu, la fonction énergie potentielle UBS est plus compliquée que la plupart des fonctions de mécanique moléculaire couramment utilisées, qui prennent en compte uniquement les termes harmoniques d'élongation des liaisons et de déformations angulaires (en ce qui concerne le potentiel intramoléculaire). Notons que les distances d'équilibre des liaisons sont introduites dans les termes d'énergie des angles de valence pour améliorer la transférabilité des constantes de force angulaires.

Un grand nombre de calculs de modes normaux a souligné l'intérêt des potentiels V_{1-4tg} , V_1 et le terme UBS associé à la constante de force F . Ces derniers augmentent la qualité de l'ajustement entre fréquences calculées et observées. Par exemple, des anciens calculs de spectroscopie vibrationnelle montrent la nécessité d'utiliser les termes donnés dans V_1 pour simultanément augmenter la fréquence de rotation (rocking) CH_2 et diminuer la fréquence de balancement (wagging) CH_2 .

5-Conclusion :

Durant ce chapitre, nous avons présenté dans la première partie les différentes méthodes utilisées pour l'étude des sucres, la deuxième partie était consacrée au principe et la méthodologie de la dynamique moléculaire. Nous avons vu qu'une simulation de dynamique moléculaire exige de faire différents choix stratégiques.

Dans la troisième partie de ce chapitre, nous avons décrit le champ de forces SPASIBA employé pour notre étude. Le champ de forces SPASIBA a été paramétré pour plusieurs types de molécules. Parmi celles-ci, on peut citer les saccharides, les acides aminés, les alcanes, les alcools, les esters, les aldéhydes, les alcènes linéaire, et des groupement peptidiques. Le champ de forces SPASIBA a la grande qualité de reproduire les fréquences vibrationnelles, comme le montre une étude réalisée sur les molécules relatives aux phospholipides, et cette étude a montré que la déviation moyenne entre les fréquences vibrationnelles observées et calculées est de l'ordre de 11 cm^{-1} .

Une autre étude en dynamique moléculaire a été effectuée sur l'octane linéaire en utilisant les champs de forces SPASIBA et AMBER, qui a démontré qu'avec le champ de forces

SPASIBA on peut obtenir de nouvelles conformations et décrivant une plus grande flexibilité par rapport à AMBER.



**BIBLIOGRAPHIE
DU CHAPITRE III**



**BIBLIOGRAPHIE
DU CHAPITRE III**

- [1]-Mulliken RS *Phys Rev* 32(1928)186.
- [2]-Glendening E D, Reed AE, Carepenter JE and Weinhold F
Natural Bond Order, Version 3.1.
- [3]-Breneman CN and Wiberg K J *Comput Chem* 11(1990)361.
- [4]-Jefferey G and Yates J. *carbohydr Res* 79(1980)156.
- [5]-Szarek, Korppi-tamal S, Martin O and Smith *Can J Chem*
62(1984)1506.
- [6]-Giacomini M, Pullman K and Maigret B *Theor Chim Acta*
19(1970)347.
- [7]-De Vries N and Buck H *Carbohydr Res* 165(1987)1.
- [8]-Urey H and Bradley C *Phys rev* 58(1931)1969.
- [9]-Clark M, Cramer RD and Opdenbosch N V J *Comput Chem*
10(1989)982.
- [10]-Weiner S J, Kollman P A, Nguyen D J and Cas D A J *Comput Chem*
7(1986)230.
- [11]-Nilsson L and Karplus M J *Comput Chem* 7(1986)591.
- [12]-Lennad-Jones J E *Proc Roy Soc Lond A* 198(1949)14.

[13]-Wiberg K J *Am Chem Soc* 87(1965)1070.

[14]-Van Halbeek H *Current(1968)2574. Op in struct Bio* 4(1994)697.

[15]-Boyed R J *Chem Phys* 48(1968)2574.

[16]-Reichl L E *A Modern Course in Statistical physics, Univ Texas* 1983.

[17]-Verlet L *Phys Rev* 159(1967)98.

[18]-Van Gunsteren W Berendsen H J C *Mol Phys* 34(1977)1311.

[19]- Thoergesen H, Lemieu R u, Bock K an Meyer B can *J Chem* 60(1980)44.

[20]-Wolfe S *Acc Chem Res* 5(1972)102.

[21]-Jeffrey G, Pople J A, Binkley J S and Visheshwara S J *Am Chem Soc* 100(1978)373.

[22]-Brady J W *Curr Op in Struct Biol* 1(1991)711.

[23]-Dauchez M *Thèse de Doctorat, Université de Lille, 1990.*

[24]-Rasmussen K *Acta Chem Scand* A36(1982)323.

[25]-Perez S. *Thèse de doctorat, Grenoble, 1978.*

[26]-Jeffrey G and Taylor R J *Comp Chem*1(1980)99.

[27]-Murata M, Yoshie N, Sakurai M and Inoue Y *Bull Chem Soc Jpn* 66(1993)957.

[28]-French A D, Rowland RS and Alliger N L « modelling of glucopyranose » in computer modeling of carbohydrates ACS Symp ,Serie 430,Chap 7, 120.

[29]-Momamy F A, Carrathers L M, Mac Guire R F and Sheraga H A *J phys Chem* 79(1974)1595.

[30]-Brooks B, Bruccoleri R, olafson B, States D, samanathan S and karplus M J. *Comput . Chem.*,4(1983)187.

[31]-Tran V H and Brady J W *Biopolymers* 29 (1990)961.

[32]-Kozar T, Petrak F, Galova Z and tvaroska I *Carbohydr R es* 204(1990)27.

[33]-Derreumaux P (1993) *Communications personnelles*.

[34]-Derreumaux P., Lagant P., Vergoten G., (1993) *Camparison of the IR and Raman vibrational frequencies and intensities of alkanes using the AMBER and SPASIBA force fields .Appllication to ethane ,and dauche- and trans-n-butane.*J. Mol. Struct., 295(223-232)

[35]- Derreumaux P., Lagant P., Vergoten G., (1993). *The structure and vibrational frequencies of a series of alkanes using the SPASIBA force field .*J. Mol. Struct.,295(203-221).

[36] -Derreumaux P., Vergoten G.,(1993). Harmonic and molecular dynamics of n-octane. comparison between the Amber and SPASIBA force field . J . Mol. Struc.,295(233-244).

[37]- Weiner S., Kollman P., Case D., Singh U., Ohio C., Alagona G.,profeta S., Weiner P. (1984).A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. J. Am. Chem. Soc. 106(765-784).

[38]-Shimanouchi T Pure Appl. Chem., 7(1963)131.

[39]-Buckingham D, Utting B D Ann Rev Phys Chem 21(1970)287.

[40]-Allinger N L, Yuh Y H and Lii J H J Am Chem Soc 111(1989)8551.

[41]-Dunitz J D J Am Chem Soc 107(1985)7653.

CHAPITRE IV :

***L'EMISSION D'ONDES ELECTROMAGNETIQUES
ET L'ANALYSE DE L'ESPACE
CONFORMATIONNEL PAR TRANSFORMEE DE
FOURIER***

CHAPITRE IV :

***L'EMISSION D'ONDES
ELECTROMAGNETIQUES ET L'ANALYSE DE
L'ESPACE CONFORMATIONNEL PAR
TRANSFORMEE DE FOURIER***

1-Emission d'ondes électromagnétiques :

1-1-Introduction :

Nous possédons désormais une représentation électrostatique d'une molécule, en l'occurrence un ensemble de charges fixes. Le but de la suite de cette étude est de caractériser le champ électromagnétique émis par une molécule. Pour caractériser ce champ il nous faut répondre à deux questions :

1 - Comment est produite une onde électromagnétique ?

2 - Quelles sont les lois qui régissent la propagation ?

C'est à ces deux questions que sera consacré ce chapitre.

1-2-Historique :

Les lois de l'électrostatique datent de la deuxième moitié du XVII^e siècle. Les débuts de l'électromagnétisme occupent la première moitié du XIX^e siècle, lorsque une relation est mise en évidence entre les phénomènes magnétiques et électriques, jusque-là complètement distincts. La théorie classique de l'électromagnétisme marque la seconde moitié du XIX^e ; elle repose sur les célèbres équations de MAXWELL, proposées par leur auteur voici donc un peu plus d'un siècle.

Notons que, comme c'est toujours le cas pour une théorie physique, les équations de Maxwell ne sont pas démontrables, de manière logique ou axiomatique ; au moment de leur publication, elles étaient non seulement cohérentes avec les résultats connus, en particulier ceux reliés à l'Electrostatique et à la Magnétostatique, mais elles les extrapolaient largement. Au reste, leur caractère esthétique qui s'affirmera dans leur formulation relativiste ne saurait suffire à convaincre de leur validité. Elles furent d'ailleurs accueillies avec réticence par beaucoup. Ce type de conflit ne peut être résolu que par un verdict expérimental.

Ce fut Hertz qui, finalement força l'adoption de la théorie de Maxwell en mettant en évidence l'existence et la propagation d'ondes électromagnétiques, à une vitesse égale ou voisine de la vitesse de la lumière (les radiations lumineuses n'étant d'ailleurs qu'un cas particulier des ondes électromagnétiques), phénomène prévu par le physicien anglais. En même temps qu'elles imposaient un pas théorique décisif, les expériences de Hertz fondaient la radioélectricité, dont il est inutile de souligner l'importance pratique.

L'électromagnétisme est l'étude des modifications de l'espace provoquées par des charges électriques en mouvement, modifications traduites par un champ électromagnétique défini en tout point par deux vecteurs : le champ électrique \vec{E} et le champ magnétique \vec{B} . Ces deux vecteurs sont déterminés par le système d'équations, faisant intervenir les positions et les vitesses des charges, système établi par Maxwell en 1860[1].

1-3-Les équations de Maxwell : [2,3]

Une importante interaction entre les particules fondamentales qui composent la matière est donc l'interaction électromagnétique. Elle est associée à une propriété caractéristique de chaque particule appelée charge électrique. La force agissant sur une charge électrique ne dépend pas seulement de sa position, mais de la vitesse à laquelle elle se déplace. Les deux grandeurs vectorielles qui déterminent la force exercée sur cette charge sont :

La force électrique indépendante du mouvement de la charge appelée \vec{F}_e :

$$\vec{F}_e = q\vec{E}$$

Où q est la charge électrique et \vec{E} est le champ électrostatique.

En plus une autre force, appelée force magnétique \vec{F}_m dépend de la vitesse \vec{v} de la charge q , et du champ magnétique \vec{B} :

$$\vec{F}_m = q\vec{v} \wedge \vec{B}$$

La force totale qui exerce sur une charge q est :

$$\vec{F} = q(\vec{E} + \vec{v} \wedge \vec{B})$$

O \vec{F} est la force de Lorentz, q la charge, \vec{E} le champ électrique, \vec{v} la vitesse de la charge et \vec{B} le champ magnétique.

Les lois régissant les champs \vec{E} et \vec{B} sont présentées ci-dessous :

1-3-1-Equation du flux magnétique :

Le flux du champ magnétique dans une surface fermée est toujours nul, ce qui signifie qu'il n'existe pas de charge magnétique

$$\text{div}(\vec{B}) = 0$$

$$\nabla \cdot \vec{B} = 0$$

$$\phi = \oint\!\!\!\oint_s \vec{B} ds = \iiint_s \vec{B} d\tau = 0$$

O Φ est le flux du champ magnétique, s la surface et τ le volume
Cette équation exprime le caractère conservatif du flux.

1-3-2-Equation de Maxwell-Faraday :

$$\nabla \cdot \vec{B} = -\frac{\partial B}{\partial t}$$

$$\oint_c \vec{E} dl = \iint \nabla \wedge \vec{E} ds = \iint -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} ds = -\frac{\partial \Phi}{\partial t}$$

O l est la longueur du déplacement de la charge.

Cette loi introduit le principe de l'induction électromagnétique, car la variation du champ magnétique au cours du temps induit un champ électrique.

Un champ magnétique dépendant du temps donne naissance à un champ électrique à circulation non conservative.

1-3-3- Equation de Maxwell- Gauss :

$$\nabla \cdot \vec{E} = \frac{\rho}{\epsilon} \quad \text{ou} \quad \text{div} (\vec{E}) = \frac{\rho}{\epsilon_0}$$

$$\nabla \cdot \vec{E} = \frac{\partial E_x}{\partial x} + \frac{\partial E_y}{\partial y} + \frac{\partial E_z}{\partial z}$$

O ρ est la densité de charge et ϵ_0 est la permittivité du vide

Le flux de champ électrique \vec{E} à travers toute surface fermée S est $\frac{Q}{\epsilon_0}$, Q étant la charge totale contenue dans le volume.

En considérant que chaque élément de volume $d\tau$ contient une charge $\rho d\tau$.

$$\oiint \vec{E} ds = \iiint \nabla \cdot \vec{E} d\tau = \frac{1}{\epsilon_0} \iiint \rho d\tau = \frac{Q}{\epsilon_0}$$

Cette équation est une extension du théorème de Gauss.

1-3-4- Equation de Maxwell-Ampère :

$$\nabla \wedge \vec{B} = \mu_0 \left(\vec{j} + \epsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \right)$$

Ou

$$\overrightarrow{\text{rot}} B = \mu_0 \left(\vec{j} + \epsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \right)$$

un champ magnétique \vec{B} produit par un courant électrique ou par un champ électrique, est exprimé par l'équation :

$$\oint_c \vec{B} dl = \iint \nabla \wedge \vec{B} ds = \mu_0 \iint \vec{j} ds + \mu_0 \epsilon_0 \iint \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} ds$$

Où μ et \vec{j} sont respectivement la perméabilité du vide et la densité de courant.

1-4-Résolution des équations de MAXWELL :[3]

Solution des potentiels retardés :

Si nous avons une distribution de charge et de courant ρ et j dans un milieu fini, linéaire, homogène, isotrope, on sait que :

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int_v \frac{\rho(t - \frac{r}{v})}{r} dv$$

$$A = \frac{\mu}{4\pi} \int_v \frac{j(t - \frac{r}{v})}{r} dv$$

Où ρ et j sont prises au temps antérieur, $t - \frac{r}{v}$, v étant la vitesse des ondes électromagnétiques dans un milieu de permittivité ϵ et de perméabilité μ .

L'interaction électromagnétique n'est pas instantanée, il faut tenir compte du retard $t - \frac{r}{v}$ dû à la propagation de l'onde à partir de la source pour atteindre le point d'observation (potentiels retardés).

Les potentiels V et \vec{A} permettent de calculer les champs \vec{E} et \vec{B} à partir des formules suivantes :

$$\vec{E} = -\nabla V - \frac{\partial \vec{A}}{\partial t}$$

$$\vec{B} = \nabla \wedge \vec{A}$$

1-5-Equation de propagation du champ électromagnétique : [3]

La propagation est une conséquence du couplage entre des champs \vec{E} et \vec{B} non permanents: Imaginons que soit créée dans une petite région de l'espace une perturbation du champ électrique (variation de \vec{E} dans le temps).

Le terme $\frac{\partial E}{\partial t}$ crée au voisinage de cette région (champ \vec{B} variable) :

$$\nabla \wedge \vec{E} = \mu_0 \left(\vec{j} + \varepsilon_0 \frac{\partial E}{\partial t} \right)$$

Le terme correspondant crée dans son propre voisinage un nouveau champ électrique :

D'après Maxwell -Faraday

$$\nabla \wedge \vec{E} = -\frac{\partial B}{\partial t} \text{ ou } \text{rot}(\vec{E}) = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t}$$

$$\text{rot}(\text{rot} \vec{E}) = \text{grad}(\text{div} \vec{E}) - \Delta \vec{E} = -\mu_0 \frac{\partial j}{\partial t} - \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\partial^2 E}{\partial t^2}$$

Ce champ électrique variable engendre à son tour un champ magnétique.

La perturbation du champ électromagnétique peut se propager de proche en proche

Les équations résolues par rapport aux champs sont :

$$\Delta E - \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\partial^2 E}{\partial t^2} = \frac{1}{\varepsilon_0} \text{grad } \rho + \mu_0 \frac{\partial j}{\partial t}$$

$$\Delta B - \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\partial^2 B}{\partial t^2} = -\mu_0 \text{rot } j$$

En supposant nulles les densités de charge et de courant, les équations données plus haut se simplifient en :

$$\Delta E - \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\partial^2 E}{\partial t^2} = 0$$

$$\Delta B - \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\partial^2 B}{\partial t^2} = 0$$

Les composantes des champs \vec{E} et \vec{B} satisfont à l'équation générale :

$$\Delta f - \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\partial^2 f}{\partial t^2} = \Delta f - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 f}{\partial t^2} = 0$$

Cette relation constitue une équation d'onde ou équation de propagation.

La fonction f qui lui obéit décrit une grandeur physique qui évolue dans le temps et dans l'espace en simulant un déplacement, comme c'est le cas pour toutes les ondes, particulièrement en mécanique.

Supposons que f ne dépende, avec t , que d'une seule variable d'espace, soit x , alors l'équation d'onde devient :

$$\frac{\partial^2 f}{\partial x^2} - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 f}{\partial t^2} = 0$$

Et la solution générale est :

$$F(x, t) = F(x - ct) + G(x + ct)$$

$F(x-ct)$ représente un signal qui se propage avec une vitesse $+c$ suivant l'axe orienté des x .

$G(x+ct)$ représente un signal qui se propage suivant $-x$. [1]

1-6-Production d'onde électromagnétique :

Le dipôle oscillant est la source de rayonnement électromagnétique la plus simple. Elle est constituée d'une paire de charges opposées $+Q$ et $-Q$ dont les valeurs oscillent, le champ magnétique oscille également et dépend donc du temps. Cela implique qu'il existe en plus un champ électrique, comme le veut la relation de Maxwell-Ampère. On peut également le déduire du fait qu'un dipôle électrique oscillant est équivalent à un courant linéaire oscillant et un courant électrique produit toujours autour de lui un champ magnétique. [4]

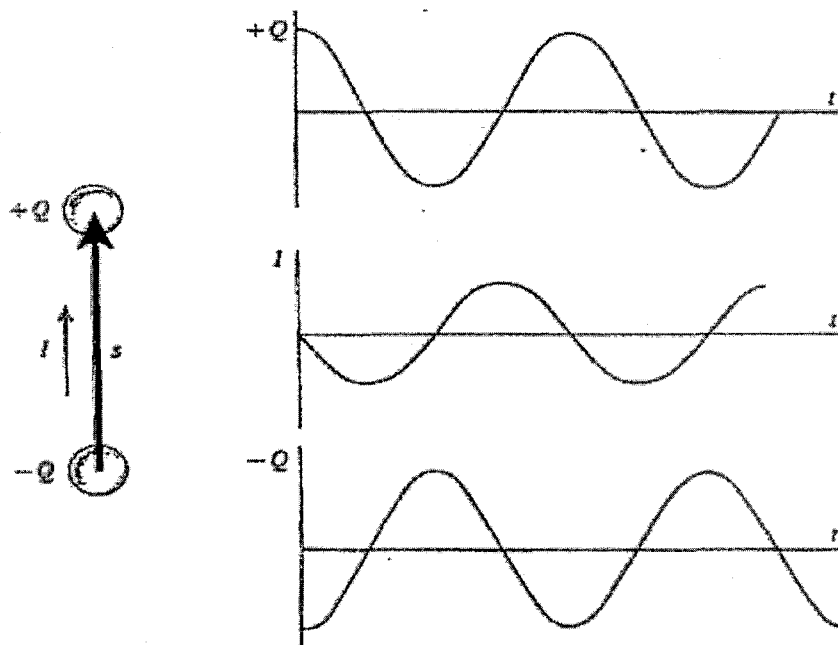


Figure n°1 : Variations en fonction du temps de charges $+Q$ et $-Q$ et du courant I du dipôle oscillant.

$$\vec{p} = Q\vec{s} = \vec{p}_0 e^{j(\omega t - kr)}$$

Où \vec{s} est le vecteur reliant $-Q$ et $+Q$

On obtient le potentiel vecteur \vec{A} en utilisant la formule suivante :

$$\vec{A}(r,t) = \frac{\mu_0 \partial \vec{P}}{4\pi r \partial t}$$

$$\vec{A}(r,t) = \frac{-j\omega\mu_0}{4\pi r} \vec{P}_0 e^{j(kr - \omega t)}$$

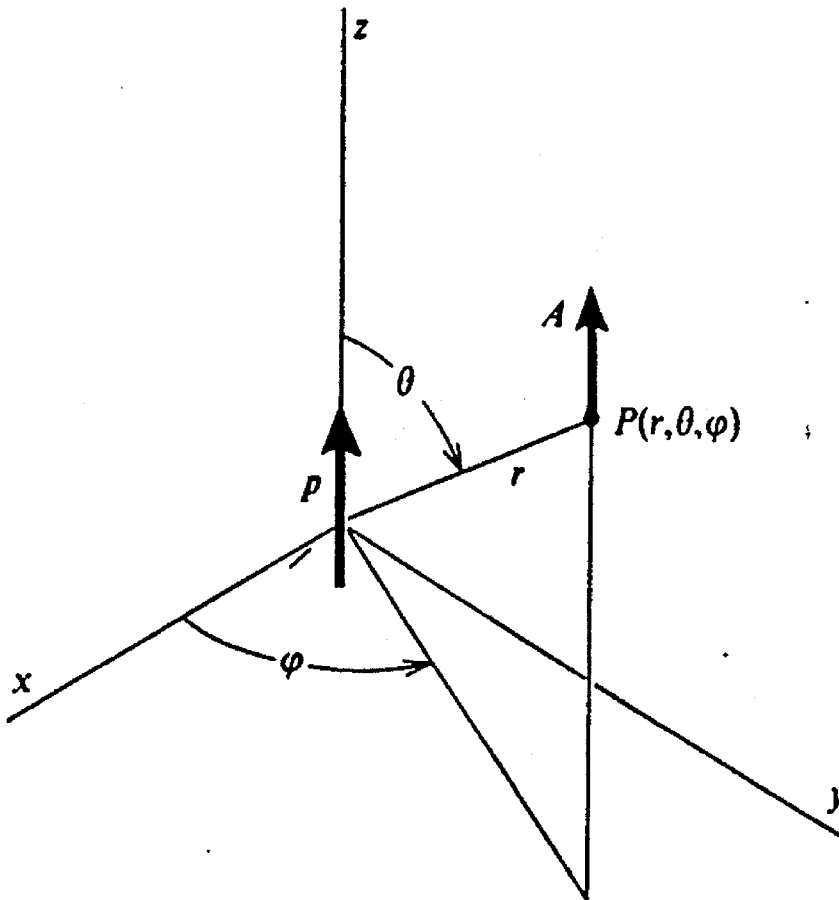


Figure n°2 : un dipôle oscillant de moment \vec{p} placé à l'origine crée un potentiel vecteur \vec{A} parallèle à \vec{p} au point $p(r, \theta, \varphi)$

Le potentiel scalaire V se calcule en utilisant la condition de Lorentz :

$$\nabla \cdot \vec{A} + \epsilon_0 \mu_0 \frac{\partial V}{\partial t} = 0$$

$$V = - \frac{jc^2}{\omega} \nabla \cdot \vec{A}$$

$$V = - \frac{1}{4\pi\epsilon_0 r} \left(- \frac{1}{r} + jk \right) \vec{P}_0 \cdot \vec{r}_0 e^{j(kr - \omega t)}$$

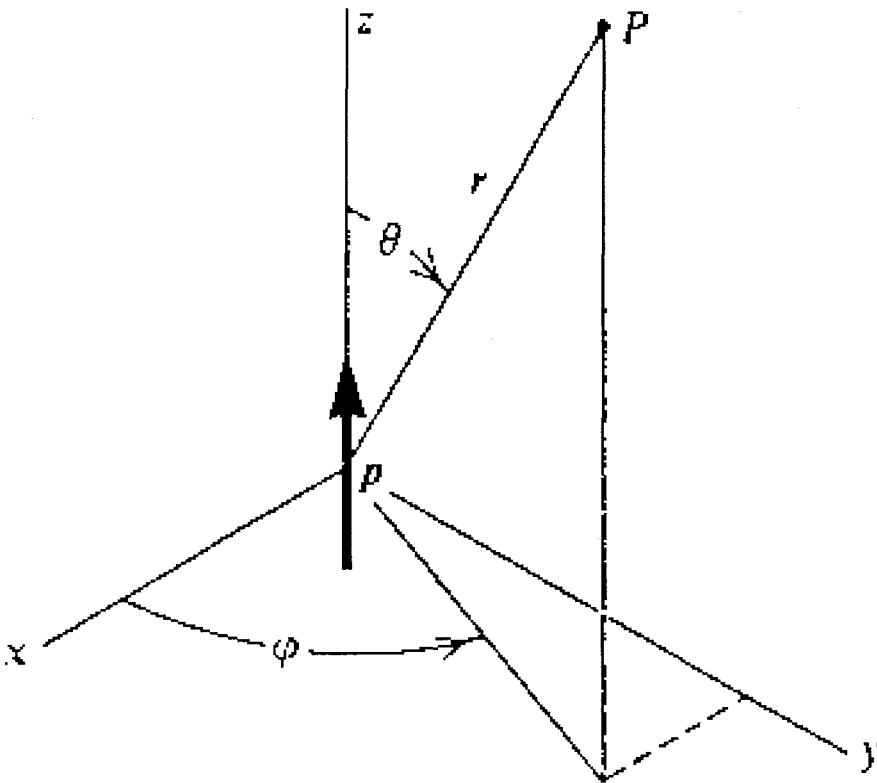


Figure n°3 : Un dipôle électrique oscillant placé à l'origine crée un potentiel scalaire V au point $P(r, \theta, \varphi)$.

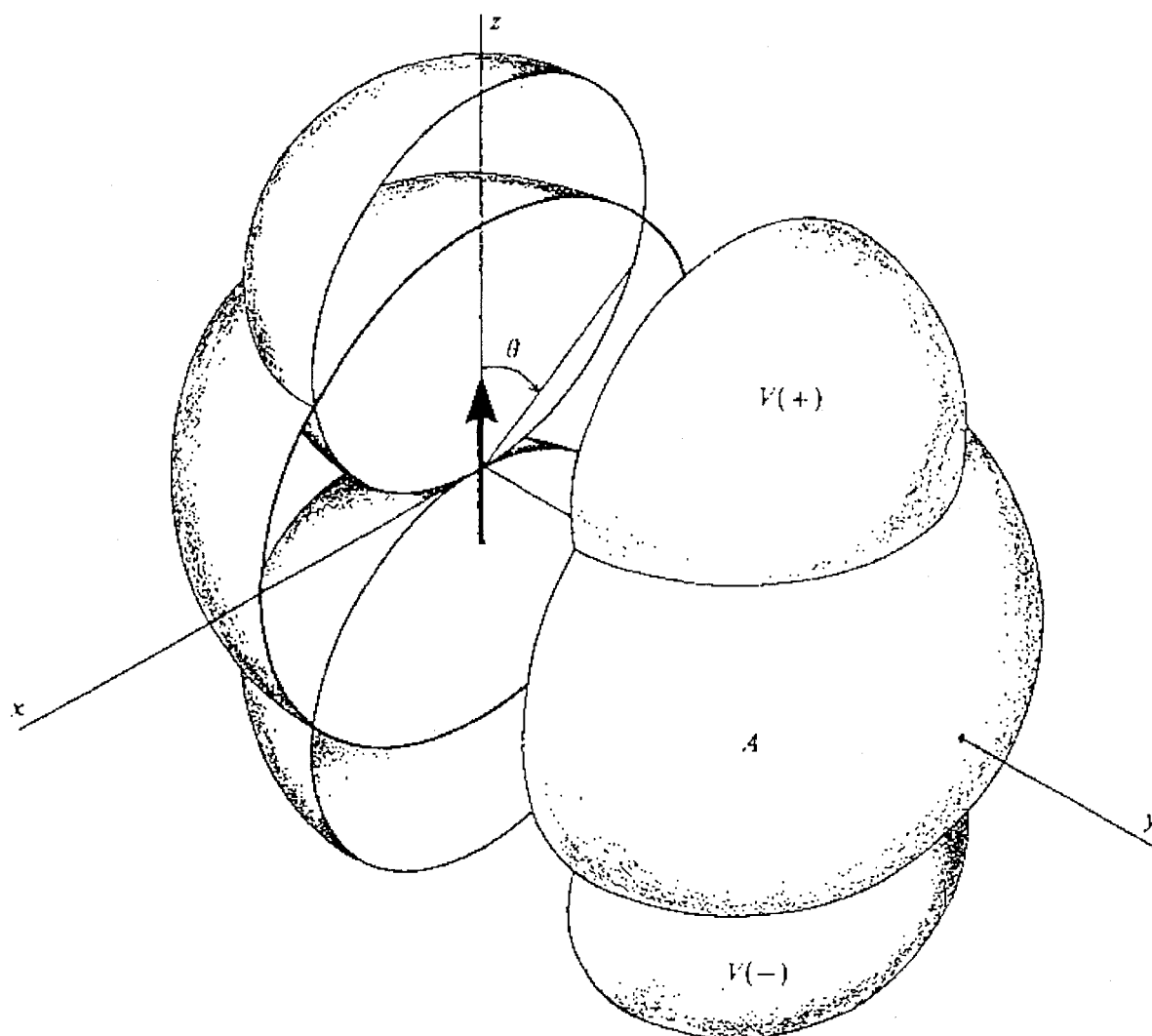


Figure n°4 : Potentiel scalaire V et module du potentiel vecteur \vec{A} crée par un dipôle électrique ayant l'orientation indiquée : ils sont ici représentés en fonction de θ et φ . La distance radiale du centre du dipôle aux sphères marquées V est proportionnelle à la valeur V dans cette direction particulière. Le potentiel scalaire est maximum aux pôles ; il s'annule à l'équateur, où les potentiels des charges $+Q$ et $-Q$ se compensent. Il est positif dans l'hémisphère supérieur où le champ de $+Q$ est prédominant, et négatif dans l'hémisphère inférieur. Le module de \vec{A} est représenté par la sphère marquée A . Le potentiel vecteur est indépendant, tant en module qu'en direction, des coordonnées θ et φ .

1-7-Le champ électromagnétique produit par un dipôle oscillant : [5]

On obtient le vecteur électrique \vec{E} et le vecteur champ magnétique \vec{B} par les formules suivantes :

$$\vec{E} = -\vec{\nabla} \varphi - \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} \quad \text{et} \quad \vec{B} = \nabla \wedge \vec{A}$$

$$\vec{H} = \frac{k^3 c}{4\pi} \left(\frac{j}{(kr)^2} + \frac{1}{kr} \right) e^{j(kr - \omega t)} (\vec{r}_0 \wedge \vec{p}_0)$$

$$\vec{E} = \frac{k^3 c}{4\pi} \left(\left(\frac{2}{(kr)^3} + \frac{2j}{(kr)^2} \right) (\vec{p}_0 \vec{r}_0) \vec{r}_0 + \left(\frac{1}{(kr)^3} - \frac{j}{(kr)^2} - \frac{1}{kr} \right) \vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{p}_0) \right) e^{j(kr - \omega t)}$$

Quand on se trouve à proximité du dipôle, c'est à dire quand $kr \ll 1$, le champ magnétique varie en $1/kr^2$ et est négligeable vis à vis du champ électrique qui varie lui en $1/kr^3$. L'expression du champ électrique est alors semblable à celle obtenue dans le cas statique.

$$\vec{E} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0 r^3} (2(\vec{p}_0 \vec{r}_0) \vec{r}_0 + \vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{p}_0)) e^{j(kr - \omega t)}$$

Dans ce cas \vec{H} et \vec{E} sont déphasés de $\pi/2$ et il n'y a donc pas de rayonnement.

Loin du dipôle, à grande distance $kr \gg 1$, c'est la zone de rayonnement.

$$\vec{E} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{k^2}{r} \vec{r}_0 \wedge (\vec{r}_0 \wedge \vec{p}_0) e^{j(kr - \omega t)}$$

$$\vec{H} = \frac{ck^2}{4\pi r} (\vec{r}_0 \wedge \vec{P}_0) e^{j(kr - \omega t)}$$

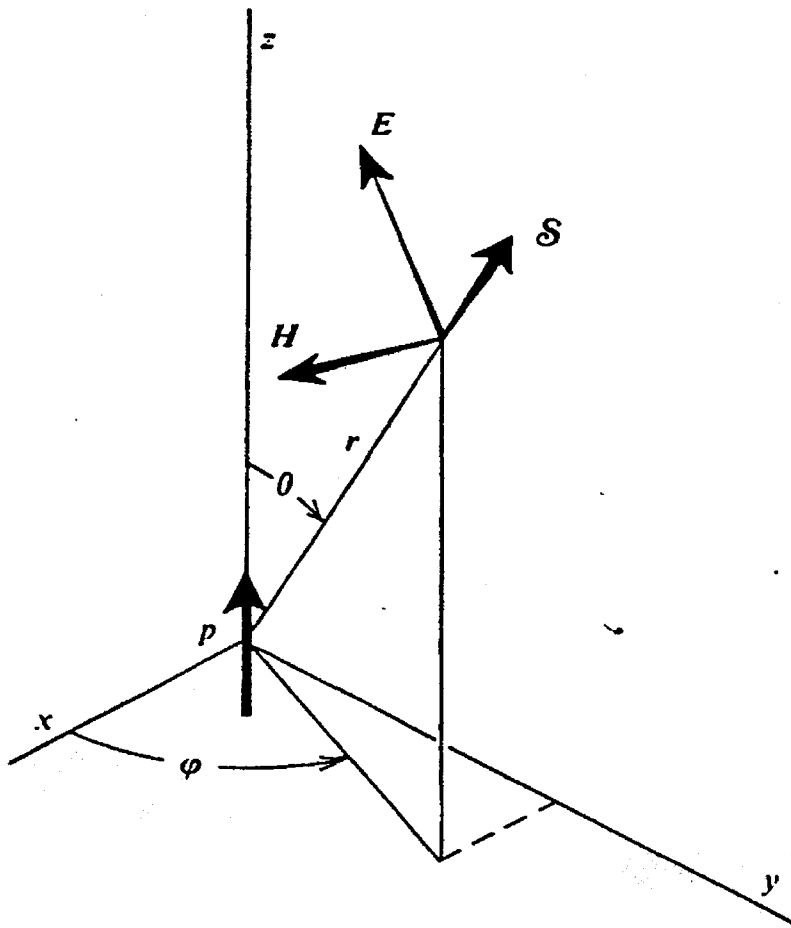


Figure n°5: Les vecteurs \vec{E} et \vec{H} d'un dipôle oscillant ont l'orientation indiquée pour $r \gg kr$ quand la phase ωt est nulle.

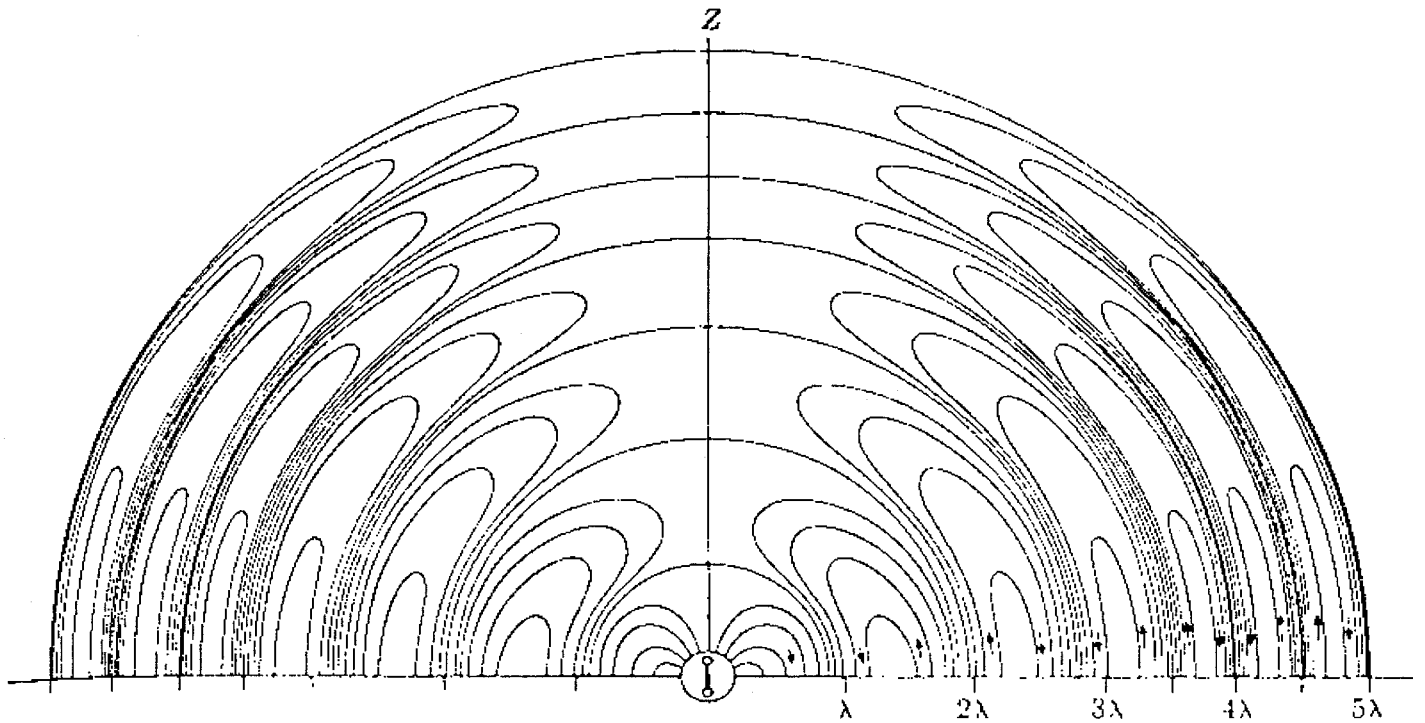


Figure n°6: Lignes de force du champ électrique produit par un dipôle électrique oscillant.

Le vecteur de Poynting est égal à :

$$\vec{\Pi} = \frac{1}{2} R_e (\vec{E} \wedge \vec{H})$$

$$\vec{\Pi} = \frac{ck^4}{32\pi^2 \epsilon_0 r^2} P^2 \sin^2 \theta$$

La puissance totale rayonnée est égale au flux du vecteur de Poynting.

$$P_T = \int \overline{P} ds \qquad P_T = \frac{ck^4 P_0^2}{12\pi\epsilon_0}$$

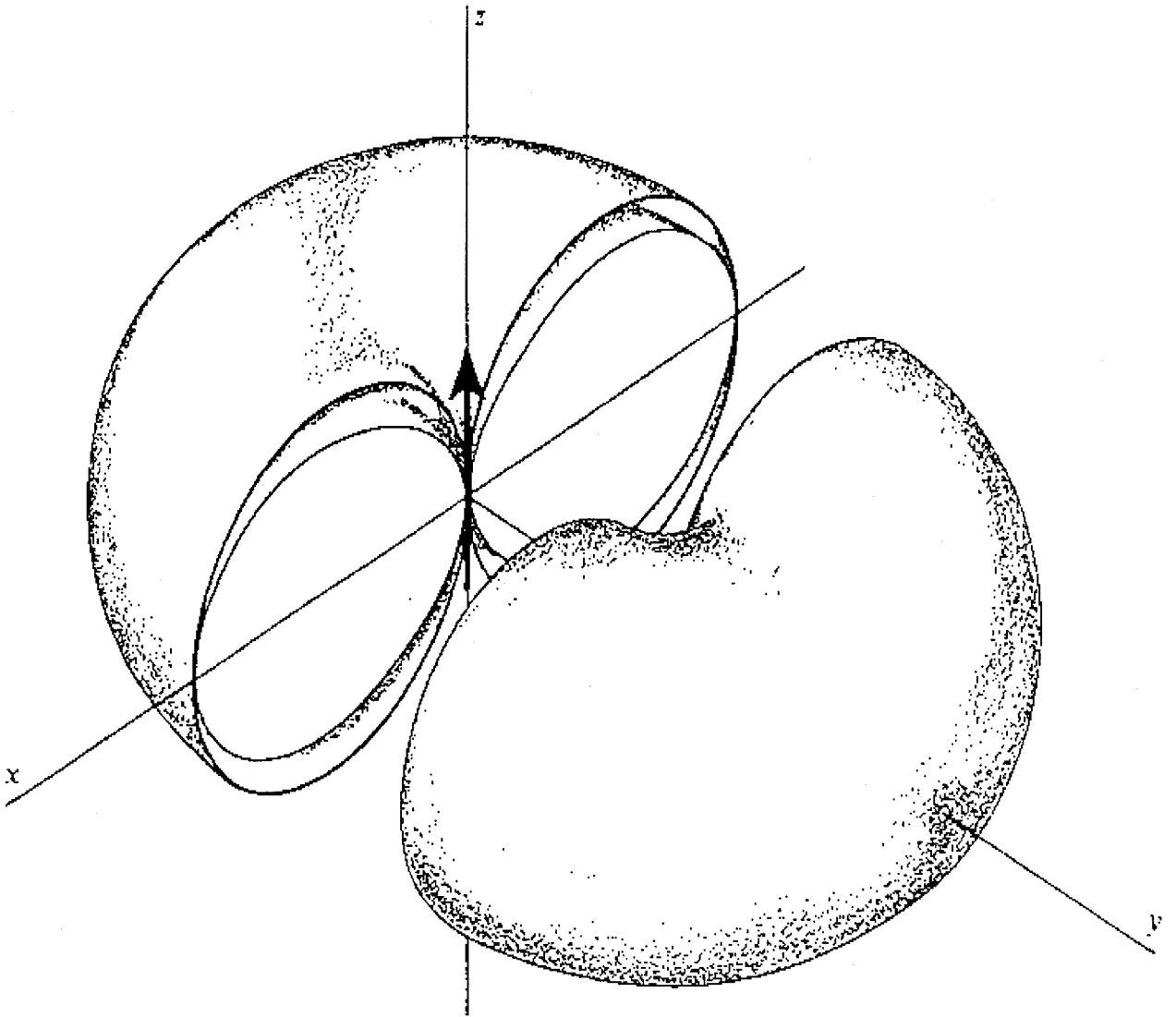


Figure n°7: Diagrammes polaires de $\sin \theta$ (surface extérieure) et de $\sin^2 \theta$ (surface intérieure) représentant respectivement les distributions angulaires de \vec{E} ou \vec{H} et de \vec{P}_i à une distance $r \gg kr$ d'un dipôle électrique oscillant situé à l'origine. La distance radiale du dipôle à l'une de ces surfaces est proportionnelle au module de ces quantités dans la direction correspondante. La plus grande part de l'énergie est rayonnée près du plan équatorial ; aucune n'est rayonnée le long de l'axe du dipôle.

1-8- La puissance rayonnée et la directivité :

Le coefficient de directivité d'une antenne est défini par la relation :

$$D = \frac{\overline{\Pi}}{\Pi_0}$$

$\overline{\Pi}$ est la densité de flux d'énergie dans une certaine direction.

Π_0 la valeur de $\overline{\Pi}$ trouvée dans l'hypothèse où le rayonnement est uniforme dans toutes les directions.

$$\overline{\Pi}_0 = \frac{P_T}{4\pi r^2}$$

Dans le cas d'un dipôle oscillant on a : $\frac{\overline{\Pi}_{max}}{\Pi_0} = \frac{3}{2} = D_{max}$

Le champ électromagnétique produit est la conséquence de l'oscillation du dipôle d'une molécule à partir d'une simulation de dynamique moléculaire. C'est à cette méthodologie qu'est consacrée la suite de ce chapitre.

2-Analyse de l'espace conformationnel par transformée de Fourier :

2-1-Introduction:

Le dipôle oscillant est le système le plus simple pour produire une onde électromagnétique. Nous avons donc réalisé une simulation de dynamique moléculaire sur le glycanne biantenné afin de suivre l'évolution du moment dipolaire au cours du temps.

Le but est de mettre en évidence l'existence d'une évolution périodique du moment dipolaire. Pour cela nous effectuons une transformée de Fourier du moment dipolaire en fonction du temps afin d'obtenir les différentes fréquences d'oscillations ainsi que leurs amplitudes. Cette simulation de dynamique moléculaire est réalisée sur un temps relativement long (3.3 ns) de façon à obtenir les fréquences basses d'oscillation du moment dipolaire, de l'ordre du cm^{-1} .

Les fréquences obtenues correspondent à l'oscillation périodique de l'espace conformationnel, elles révèlent des modes de vibration de basse fréquence. Ces fréquences reflètent un mouvement de l'ensemble moléculaire.

2-2-Méthodologie et discussion :

Ces simulations de dynamique moléculaire ont été réalisées sur un temps de 3.3 ns, avec une collection de résultats toutes les 0.1 ps, ce qui demande de définir 33000 conformères. Les 50 premières picosecondes sont omises de notre étude car elles correspondent au temps d'équilibrage du système. Pour réaliser une transformée de Fourier, il nous est nécessaire d'avoir un nombre de conformères important, égal à une puissance de 2. Nous avons pris 32768 conformères, soit 2^{15} . Les différentes transformées de Fourier nous montrent qu'il existe des pics. Ceux-ci correspondent à des fréquences d'oscillation du moment dipolaire.

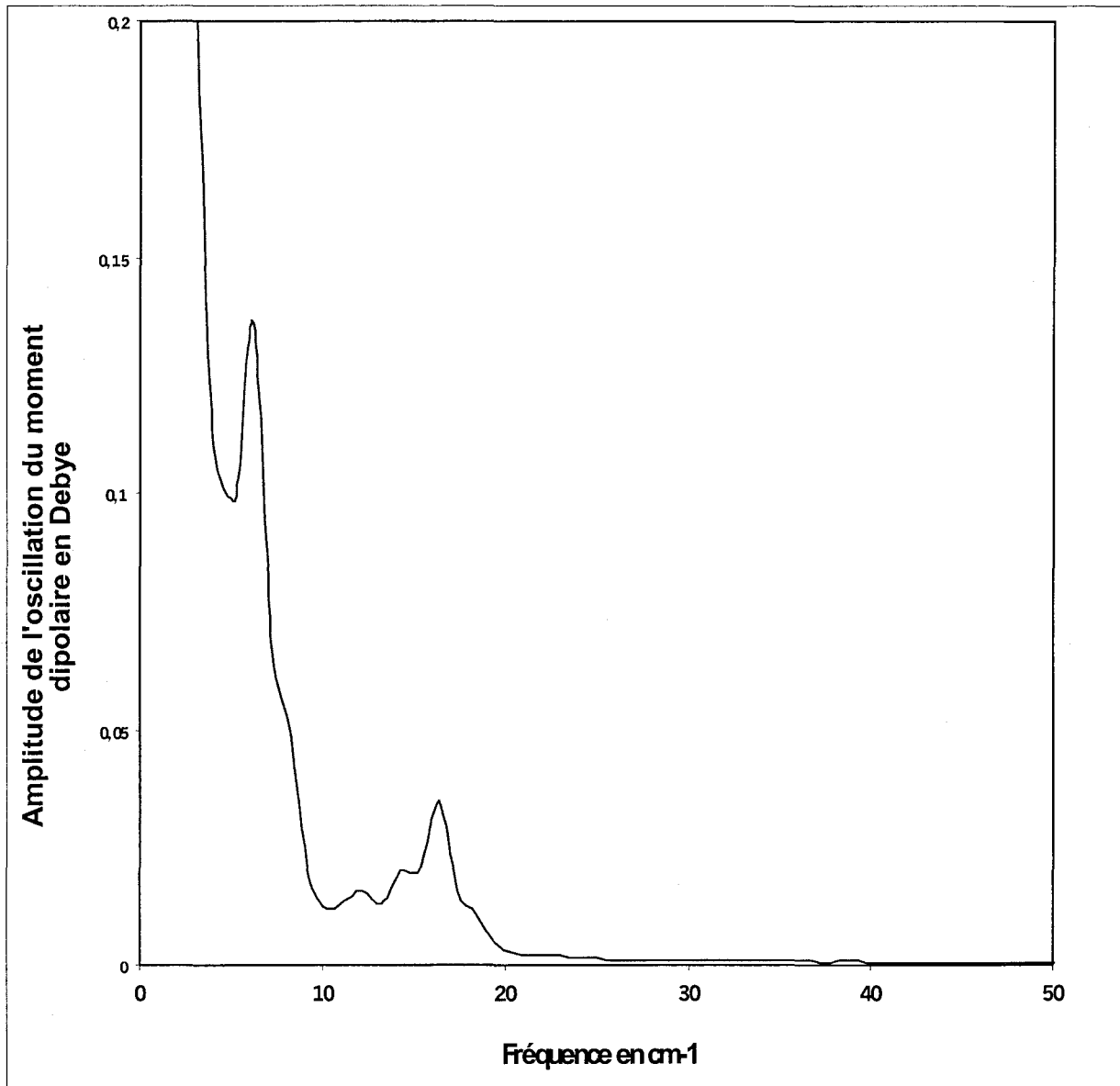


Figure n°7 : Transformée de Fourier de l'évolution du moment dipolaire du glycanne lors d'une simulation de dynamique moléculaire dans le vide.

	v1	v2	v3	v4
Fréquence(cm-1)	6	12	14	16
Amplitude(Debye)	0.136	0.016	0.020	0.035

Tableau n°1: Fréquence et amplitude du glycanne biantenné.

L'analyse de la transformée de Fourier et les résultats représentés dans la figure n°7, nous montrent que le glycanne biantenné présente deux fréquences (6 cm^{-1} et 16 cm^{-1}) dont les amplitudes sont importantes (0.136 Debye et 0.035 Debye), les deux autres pics étant d'amplitudes faibles (tableau n°1).

2-3- Conclusion :

Durant ce chapitre, nous avons présenté dans la première partie les bases théoriques de l'électromagnétique et le phénomène de propagation des ondes électromagnétiques.

Dans la deuxième partie, nous avons effectué une simulation de dynamique moléculaire dans le vide sur un temps relativement long de 3.3 ns pour obtenir des fréquences basses d'oscillation du moment dipolaire, de l'ordre du cm^{-1} . L'étude a été réalisée sur 33000 conformères, la température étant fixée à 300k

L'analyse par transformée de Fourier de l'espace conformationnel montre que le glycanne ne présente que deux fréquences significatives, l'une à 6 cm^{-1} et d'amplitude 0.136 Debye et l'autre à 16 cm^{-1} et d'amplitude 0.035 Debye.

CHAPITRE V :

BIO-ANTENNE 97

CHAPITRE V :

BIO-ANTENNE 97

1-Introduction :

Un logiciel réalisé au laboratoire permet de comparer de façon quantitative une molécule biologique à une véritable antenne de communication. Ce logiciel est appelé BIO-ANTENNE 97.

Les éléments de départ sont les charges partielles de chaque atome ainsi que les positions et les vitesses prises par ceux-ci au cours du temps, obtenues à partir d'une simulation de dynamique moléculaire basée sur la fonction énergie potentielle empirique SPASIBA.

Dans la première partie, nous posons les bases théoriques nécessaires à notre étude, ensuite, à l'aide d'un organigramme, nous détaillons la chronologie des différentes opérations effectuées par ce logiciel.

La seconde partie de ce chapitre sera consacrée aux conditions de simulation de dynamique moléculaire et à l'étude de la puissance et de la directivité caractéristique du glycanne.

Nous verrons dans un premier temps l'étude effectuée sur le glycanne biantenné dans les différents milieux

Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons aux interactions entre le glycanne et d'autres molécules. Nous avons choisi dans notre étude deux acides aminés : l'arginine et l'acide glutamique, et nous étudierons la puissance émise et la directivité du glycanne biantenné en présence de chaque acide aminé dans différents milieux.

2-Les bases théoriques :[5]

2-1-Calcul de \vec{E} et \vec{H} pour un ensemble de charges discrètes en mouvement :

Pour calculer \vec{E} et \vec{H} , il faut tout d'abord calculer \vec{A} et V pour un ensemble de charges en mouvement. Nous devons donc transformer les intégrales continues en sommes discrètes.

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int_v \frac{\rho}{r} dv$$

avec $\rho = \sum_k n_k Q_k$ n_k est le nombre de charges de valeur Q_k

Par suite :

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon} \int_v \sum_k \frac{n_k Q_k}{r_k} dv = \frac{1}{4\pi\epsilon} \sum_k \int_v \frac{n_k Q_k}{r_k} dv$$

ou encore

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon} \sum_k \frac{Q_k}{r_k}$$

on a également :

$$\vec{A} = \frac{\mu}{4\pi} \int_v \frac{\vec{j}}{r} dv$$

avec

$$\vec{j} = \sum_k n_k Q_k \vec{V}_k$$

Où n_k est le nombre de charges de valeur Q_k ayant la vitesse V_k .

on a donc

$$\vec{A} = \frac{\mu}{4\pi} \int_v \sum_k \frac{n_k Q_k \vec{V}_k}{r_k} dv = \frac{\mu}{4\pi} \sum_k \int_v \frac{n_k Q_k \vec{V}_k}{r_k} dv$$

ou encore

$$\vec{A} = \frac{\mu}{4\pi} \sum_k \frac{Q_k \vec{V}_k}{r_k}$$

Le théorème de superposition dit que si le mouvement de chacune des charges est décrit en présence des autres alors le champ total est égal à la somme des champs créés par chacune des charges.

Dans le cas d'une simulation de dynamique moléculaire, le mouvement de chacun des atomes est calculé en présence des autres.

On peut utiliser le théorème de superposition afin de calculer indépendamment le champ créé par chacune des charges. La première étape consiste donc à calculer les champs \vec{E} et \vec{H} créés par une seule charge en mouvement.

Pour une seule charge en mouvement les potentiels \vec{A} et V s'écrivent :

$$V = \frac{Q}{4 \pi \epsilon r}$$

$$\vec{A} = \frac{\mu}{4 \pi r} Q v \vec{z}_0$$

La vitesse est prise dans un premier temps arbitrairement suivant Z_0

$$\vec{E} = -\nabla V - \frac{\partial \vec{A}}{\partial t}$$

$$-\nabla V = \frac{Q}{4 \pi \epsilon r^2} \frac{\vec{r}}{r}$$

$$-\frac{\partial \vec{A}}{\partial t} = -\frac{\mu Q a}{4 \pi r} \vec{z}_0$$

$$\vec{z}_0 = \left(\vec{z}_0 \cdot \vec{r}_0 \right) \vec{r}_0 - \vec{r}_0 \wedge \left(\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0 \right)$$

$$\vec{E} = \frac{Q}{4\pi\epsilon r^2} \vec{r}_0 - \frac{\mu Q a}{4\pi r} \left[\left(\vec{z}_0 \cdot \vec{r}_0 \right) \vec{r}_0 - \vec{r}_0 \wedge \left(\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0 \right) \right]$$

La partie en \vec{r}_0 est constante ; elle ne peut pas participer à l'émission d'énergie car quand on multiplie \vec{E} par le vecteur \vec{H} oscillant, cela donne un vecteur de Poynting dont la direction est alternativement positive et négative. Le vecteur de poynting ne peut pas donc provoquer un flux d'énergie à travers une surface.

La partie en $(\vec{z}_0 \cdot \vec{r}_0) \vec{r}_0$ est parallèle à r_0 . La multiplication vectorielle par \vec{H} , donne une partie perpendiculaire à r_0 , entraînant la nullité du flux du vecteur de Poynting à travers la sphère de rayon r .

La partie de \vec{E} participant à l'émission d'énergie est donc donnée par l'équation :

$$\vec{E} = \frac{\mu Q a}{4\pi r} \vec{r}_0 \wedge \left(\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0 \right)$$

Ceci conduit, en généralisant à une vitesse de direction quelconque à :

$$\vec{E} = \frac{\mu_0 Q a}{4\pi r^3} \begin{aligned} & y (x a_y - y a_x) - z (z a_x - x a_z) \\ & z (y a_z - z a_y) - x (x a_y - y a_x) \\ & x (z a_x - x a_z) - y (y a_z - z a_y) \end{aligned}$$

$$\vec{B} = \Delta \wedge \vec{A}$$

$$\vec{H} = \frac{\Delta \wedge \vec{E}}{\mu_0}$$

$$\vec{H} = \frac{1}{\mu_0} \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\mu_0 Q v}{4 \pi r} \right) \vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0$$

$$\frac{\partial v}{\partial r} = \frac{\partial v}{\partial t} \frac{\partial t}{\partial r} = a \left(-\frac{1}{c} \right)$$

$\frac{\partial t}{\partial r} = -\frac{1}{c}$ car, plus la distance est grande, plus on remonte dans le temps.

$$\vec{H} = \frac{Q}{4 \pi} \left(-\frac{v}{r_0} - \frac{a}{rc} \right) \vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0$$

La partie contenant la vitesse v est en quadrature de phase par rapport au vecteur \vec{E} , entraînant un vecteur de Poynting alternativement positif et négatif. Ce terme ne peut donc pas participer à l'émission d'énergie.

La partie de \vec{H} participant à l'émission d'énergie est donc égale à :

$$\boxed{\vec{H} = \frac{Qa}{4 \pi rc} \left(\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0 \right)}$$

Ce qui donne en généralisant à une vitesse de direction quelconque :

$$\vec{H} = -\frac{Qa}{4 \pi r^2 c} \begin{array}{l} y \mathbf{a}_z - z \mathbf{a}_y \\ z \mathbf{a}_x - x \mathbf{a}_z \\ x \mathbf{a}_y - y \mathbf{a}_x \end{array}$$

Calcul du vecteur de Poynting :

$$\vec{\Pi} = \vec{E} \wedge \vec{H}$$

$$\vec{\Pi} = -\frac{\mu_0 Q a}{4\pi r} \frac{-a}{\mu_0 r c 4\pi} \left\{ \left(\vec{z}_0 \cdot \vec{r}_0 \right) \vec{r}_0 \wedge \left(\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0 \right) - \left[\vec{r}_0 \wedge \left(\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0 \right) \right] \wedge \left(\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0 \right) \right\}$$

La partie en

$$\left(\vec{z}_0 \cdot \vec{r}_0 \right) \vec{r}_0 \wedge \left(\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0 \right)$$

est perpendiculaire à la sphère de rayon r . Cette partie ne peut donc pas participer au flux d'énergie.

$$\left[\vec{r}_0 \wedge \left(\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0 \right) \right] \wedge \left(\vec{r}_0 \wedge \vec{z}_0 \right) = -\vec{r}_0 \sin^2 \theta$$

Le vecteur de Poynting devient:

$$\vec{\Pi} = \frac{\mu_0}{16 \pi^2 r^2 c} Q^2 a^2 \sin^2 \theta \vec{r}_0$$

En intégrant le vecteur de Poynting sur une surface fermée, on obtient :

$$\oint_s \vec{\Pi} ds = \frac{\mu_0 Q^2 a^2}{16 \pi^2 r^2 c} \oint_s \sin^2 \theta r d\theta r \sin \theta d\varphi$$

$$= \frac{\mu_0 Q^2 a^2}{16\pi^2 r^2 c} 2\pi r^2 \int_0^\pi \sin^3 \theta d\theta$$

$$= \frac{\mu_0 Q^2 a^2}{16\pi^2 r^2 c} 2\pi r^2 \frac{4}{3}$$

On obtient de cette façon le vecteur de Poynting moyenné sur l'espace. Cela correspond donc à l'énergie rayonnée par unité de temps. On peut écrire le tout de la façon suivante :

$$\frac{\partial \text{Energie}}{\partial t} = \frac{Q^2 a^2}{6\pi\epsilon_0 c^3} = \overline{\Pi}$$

Ce résultat est connu sous le nom de Formule de Larmor

Pour une charge effectuant une oscillation harmonique le long de l'axe z, l'accélération est donnée par $a = -\omega^2 z$; en effet

$$z = z_0 \sin \omega t$$

$$a = \frac{\partial^2 z}{\partial t^2} = -\omega^2 z$$

On obtient donc :

$$\frac{\partial E}{\partial t} = \frac{Q^2 z^2 \omega^4}{6\pi\epsilon_0 c^3}$$

$$z^2 = z_0 \sin^2 \omega t$$

$$\langle z^2 \rangle = \frac{1}{2} z_0^2$$

La puissance totale est égale à :

$$\left\langle \frac{\partial \text{Energie}}{\partial t} \right\rangle = \frac{Q^2 z_0^2 \omega^4}{12 \pi \epsilon_0 c^3}$$

On obtient ainsi la puissance émise par un dipôle oscillant.

3-Traitement numérique des équations :

Dans la partie précédente qui décrit la base théorique, on obtient à partir des accélérations de chacune des charges les vecteurs \vec{E} et \vec{H} . A l'issue d'une simulation de dynamique moléculaire, ces valeurs sont données pour tous les intervalles de temps Δt . Pour pouvoir traiter ces résultats de façon numérique, il faut transformer les intégrales continues en intégrales discrètes de façon à obtenir la puissance émise et la directivité.

$$\bar{\Pi} = \frac{1}{2} \Re_e (\vec{E} \wedge \vec{H})$$

$$\bar{\Pi} = \int_T \Re_e (\vec{E}) \wedge \Re_e (\vec{H}) dt$$

Durant la dynamique, on obtient les positions, les vitesses et les accélérations tous les intervalles de temps Δt . On calcule \vec{E} et \vec{H} à chaque intervalle de temps, la somme continue se transforme donc en somme discrète.

$$\overline{\overline{\Pi}} = \frac{\sum_{n=0}^N \vec{E}(n\Delta t) \wedge \vec{H}(n\Delta t)}{N\Delta t}$$

La puissance moyenne émise est égale au flux du vecteur de Poynting à travers une surface fermée. Pour calculer le flux nous avons segmenté la surface fermée en un ensemble de petites surfaces ΔS_n .

$$\overline{P} = \int_s \overline{\overline{\Pi}} d\vec{s} = \sum_{n=1}^N \overline{\overline{\Pi}} \Delta S_n$$

La directivité est donnée par l'équation :

$$D = \frac{\overline{\overline{\Pi}}_i}{\overline{\overline{\Pi}}_0}$$

Où $\overline{\overline{\Pi}}_i$ est la densité d'énergie dans une direction donnée

$\overline{\overline{\Pi}}_0$ est la valeur de $\overline{\overline{\Pi}}$ trouvée dans l'hypothèse où le rayonnement est uniforme dans toutes

les directions $\overline{\overline{\Pi}}_0 = \frac{P_{totale}}{4\pi r^2}$.

4-Programme informatique :

Le programme consiste à calculer les deux principales caractéristiques d'un système émetteur, la puissance émise et la directivité. Nous calculons à partir des positions, des vitesses et des charges partielles, les champs \vec{E} et \vec{H} à chaque instant et pour chaque élément d'une surface fermée. Le système de coordonnées choisi est cartésien et par conséquent nous prenons pour surface fermée un cube. Nous calculons pour chaque élément de surface, le vecteur de Poynting moyen. Ensuite, l'intégration de l'ensemble des valeurs du vecteur de Poynting moyen sur toute la surface du cube nous donne la puissance moyenne totale émise. La directivité est naturellement donnée en fin de programme par le rapport de Π_{max} (valeur

maximale du vecteur de Poynting) sur $\overline{\overline{\Pi}}_0 = \frac{P_{totale}}{4\pi r^2}$.

Données initiales issues d'une dynamique moléculaire :

- *Positions et vitesses prises par les atomes lors de chaque intervalle de temps dt
- *Charges partielles de chaque atome.



Calcul de l'accélération à chaque instant de la dynamique



Calcul de \vec{E} et \vec{H} à chaque instant et pour chaque élément de la surface fermée



Calcul du vecteur de Poynting moyen pour chaque élément de surface

$$\overline{\vec{\Pi}} = \frac{\sum_{n=0}^N \vec{E}(n \Delta t) \wedge \vec{H}(n \Delta t)}{N \Delta t}$$



Calcul de la puissance moyenne totale émise, obtenue par l'intégration de chaque vecteur de Poynting moyen sur l'ensemble de la surface *

$$P = \int_s \overline{\vec{\Pi}} d\vec{s} = \sum_{n=1}^N \overline{\vec{\Pi}} \Delta S_n$$



La directivité $D = \frac{\overline{\Pi}_i}{\overline{\Pi}_0} \quad \overline{\Pi}_0 = \frac{P_{totale}}{4\pi r^2}$

4-1-Approximation des erreurs de calcul :

Les puissances maximum et minimum correspondent respectivement à des valeurs surestimées et sous-estimées de la puissance émise.

La puissance émise est donnée par l'équation :

$$P_{emis} = \frac{P_{max} + P_{min}}{2}$$

L'erreur en pourcentage sur la puissance est donnée par

$$E_{puis} = \frac{P_{emi} - P_{anal}}{P_{anal}} * 100$$

P_{anal} est la puissance calculée analytiquement.

L'erreur en pourcentage sur l'encadrement est donnée par

$$E_{enc} = \frac{P_{max} - P_{min}}{P_{anal}} * 100$$

Le programme utilise pour calculer les différentes sommes ou intégrales la technique de Rieman, celle-ci consistant à diviser l'espace contenu sous la courbe en de petits rectangles dont l'un des cotés mesure Δt . Le témoin d'erreur va mesurer l'écart à la linéarité prise par les valeurs successives de la vitesse. En effet dans ce type de calcul d'intégrale, c'est l'écart à la linéarité qui va produire la plus grande source d'erreur. Une équation donne l'écart à la linéarité des valeurs prises par les vitesses au cours du temps. Cette équation à la forme suivante :

$$ERREUR = \sum_{t=0}^T \frac{\left| V(t) - \frac{V(t + \Delta t) + V(t - \Delta t)}{2} \right|}{|V(t)|} * 100$$

Où $V(t)$, $V(t + \Delta t)$ et $V(t - \Delta t)$ sont respectivement les vitesses au temps t , $t + \Delta t$ et $t - \Delta t$. La somme est effectuée sur le temps total d'intégration T .

La conclusion est que le pas d'intégration doit être le plus faible possible mais néanmoins suffisamment grand pour que le dernier chiffre significatif de la vitesse évolue entre deux pas.

5-Application :

5-1-Conditions de simulations de dynamique moléculaire pour l'étude des puissances et de directivité :

Toutes les simulations de dynamique moléculaire ont été réalisées sous les conditions thermodynamiques de volume et de température constante.

Le pas choisi pour l'intégration des équations du mouvement est de 0.5 fs (femtoseconde).

Les résultats sont collectés tous les 1 fs et la température est fixée à 300 K.

Le champ de forces employé est SPASIBA dans la forme analytique. Il est détaillé au chapitre 2.

5-2-Puissance émise par le glycanne en fonction du milieu :

5-2-1-Etude de la puissance émise par le glycanne en fonction du temps :

5-2-1-1- Dans le vide ($\epsilon=1$) :

L'erreur estimée sur la puissance émise est faible (presque 1 %), ce qui atteste que les résultats sont suffisamment précis pour permettre une discussion.

Les écarts successifs de puissance émise par le glycanne sont 72.826 kcal/mol.s au minimum et 121.55 kcal/mol.s au maximum. (Tableau n°1).

Temps (ps)	10	30	60	100
Puissance maximum (kcal/mol.s)	2301.621	2291.638	2372.832	2323.093
Puissance minimum (kcal/mol.s)	1672.186	1734.638	1696.724	1716.286
Puissance émise (kcal/mol.s)	<u>2082.438</u>	<u>2203.988</u>	<u>2131.162</u>	<u>2109.685</u>
Directivité	<u>1.01</u>	<u>1.08</u>	<u>1.03</u>	<u>1.05</u>
Erreur en (%)	0.968	0.986	0.986	0.986

Tableau n°1: Puissance émise par le glycanne et sa directivité dans le vide ($\epsilon=1$) en fonction du temps.

Globalement, nous pouvons dire que la puissance émise par le glycanne dans le vide varie peu au cours du temps (Figure n°1).

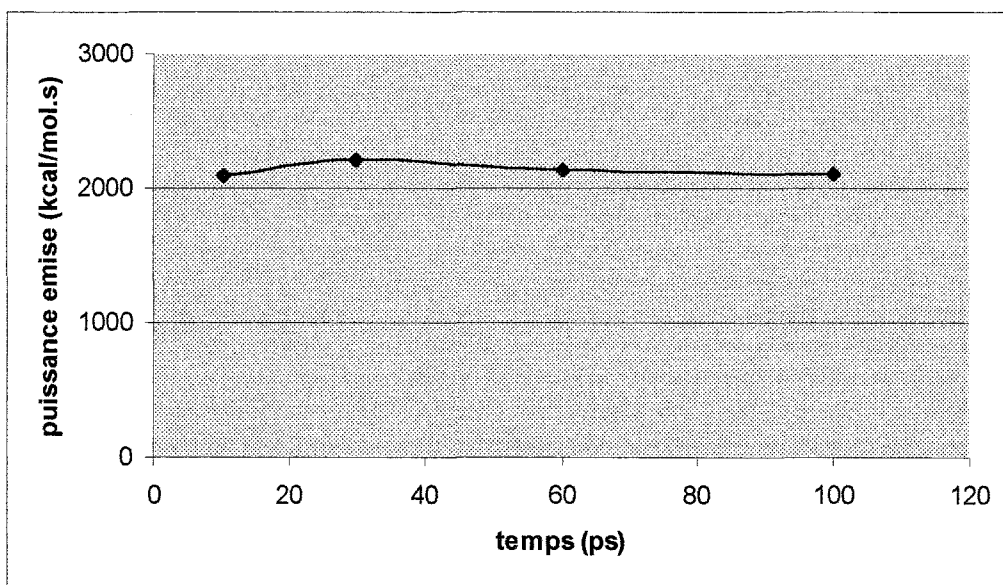


Figure n°1 : Variation de la puissance émise par le glycanne dans le vide en fonction du temps.

5-2-1-2-Dans un milieu biologique ($\epsilon = 4$) :

L'erreur est estimée à environ 1 %, et après une durée de 100 ps, la puissance émise par le glycanne reste inchangée (figure n°2), la variation de puissance entre 10 ps et 100 ps est très faible.

Temps (ps)	10	30	60	100
Puissance maximum (kcal/mol.s)	2300.091	2250.971	2296.122	2283.304
Puissance minimum (kcal/mol.s)	1705.087	1687.294	1692.829	1684.109
Puissance émise (kcal/mol.s)	<u>2058.292</u>	<u>1998.039</u>	<u>2029.683</u>	<u>2011.226</u>
Directivité	<u>1.0289</u>	<u>1.0862</u>	<u>1.0829</u>	<u>1.0429</u>
Erreur en (%)	0.968	0.968	0.968	0.968

Tableau n°2 : Puissance émise par le glycanne et sa directivité dans un milieu biologique ($\epsilon=4$) en fonction du temps.

Nous pouvons dire que la puissance émise par le glycanne ne dépend que faiblement du temps. (figure n°2)

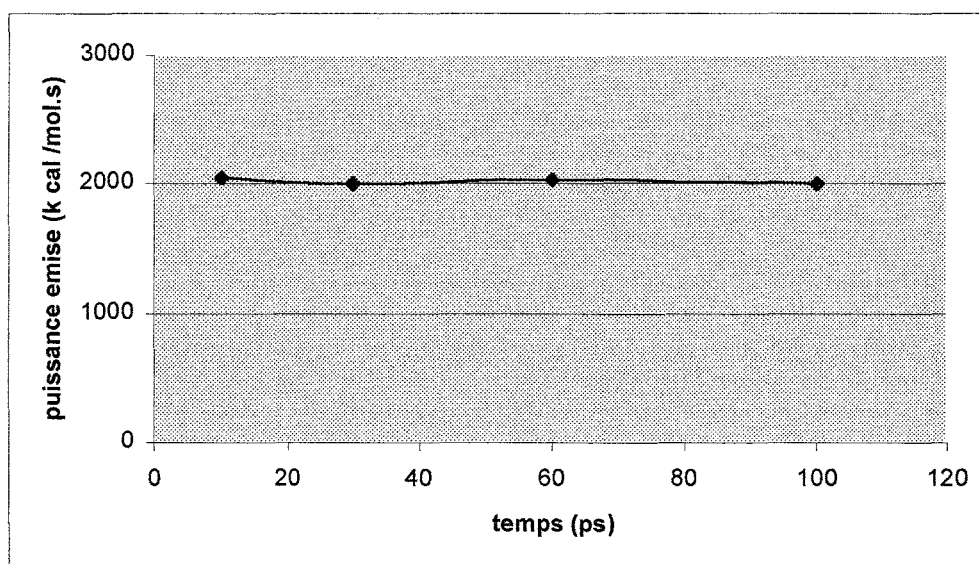


Figure n°2 : Variation de la puissance émise par le glycanne dans un milieu biologique en fonction du temps.

5-2-1-3- Dans l'eau implicite ($\epsilon = 80$):

Nous avons pris les mêmes conditions de simulation de dynamique moléculaire que celles citées précédemment. Le système contient 324 atomes.

Après l'étape de minimisation de la structure, nous avons réalisé une première simulation de dynamique moléculaire pour équilibrer le système. La période d'équilibrage de notre système est d'environ 50 ps.

Les résultats sont présentés dans le tableau n°3.

Temps (ps)	10	30	60	100
Puissance maximum (kcal/mol.s)	2247.88	2230.52	2276.39	2218.55
Puissance minimum (kcal/mol.s)	1632.22	1661.92	1693.58	1640.36
Puissance émise (kcal/mol.s)	<u>1923.09</u>	<u>1940.86</u>	<u>1941.21</u>	<u>1929.46</u>
Directivité	<u>1.0359</u>	<u>1.0721</u>	<u>1.0544</u>	<u>1.0397</u>
Erreur en (%)	0.968	0.968	0.968	0.968

Tableau n°3 : Puissance émise par le glycanne et sa directivité dans l'eau implicite ($\epsilon=80$) en fonction du temps.

L'erreur estimée sur la puissance émise par le glycanne dans l'eau implicite est faible presque 1 %.

En 10 ps et 100 ps, nous pouvons dire que la puissance émise ne change pas beaucoup en fonction de temps puisqu'elle reste aux environs de 1930 kcal/mol.s (figure n°3).

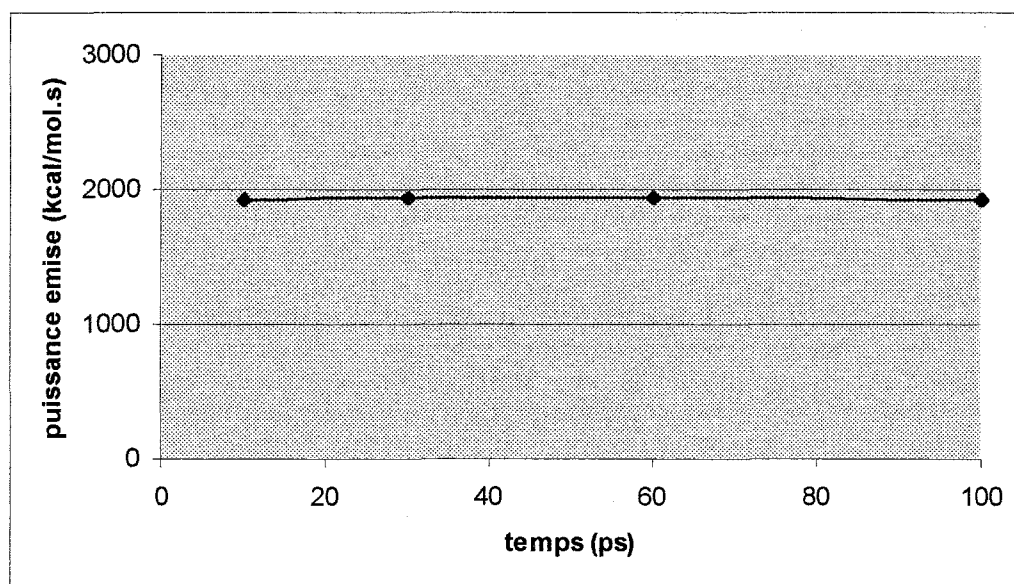


Figure n°3 : Variation de la puissance émise par le glycanne dans l'eau implicite en fonction du temps.

Les résultats obtenus lors des calculs de puissance du glycanne dans les différents milieux sont résumés dans le tableau suivant.

	$\epsilon=1$	$\epsilon=4$	$\epsilon=80$
Milieu étudié	dans le vide	milieu biologique	eau implicite
Puissance maximum (Kcal./mol.s)	2323.093	2283.304	2218.55
Puissance minimum (Kcal /mol.s)	1716.286	1684.109	1640.36
Puissance émise (Kcal./mol.s)	<u>2109.685</u>	<u>2011.226</u>	<u>1929.46</u>
Directivité	<u>1.0569</u>	<u>1.0429</u>	<u>1.0397</u>
Erreur en (%)	0.968	0.968	0.968

Tableau n°4 : Puissance émise par le glycanne et sa directivité dans les différents milieux.

5-3-2-Dans l'eau implicite($\epsilon=80$) :

Les résultats sont exposés dans le tableau n°3, nous constatons que la directivité est comprise entre 1.02 et 1.08, Comme observé précédemment pour d'autres milieux il n'y a pas de direction privilégiée pour la puissance émise par le glycanne dans l'eau implicite.(figure n°6)

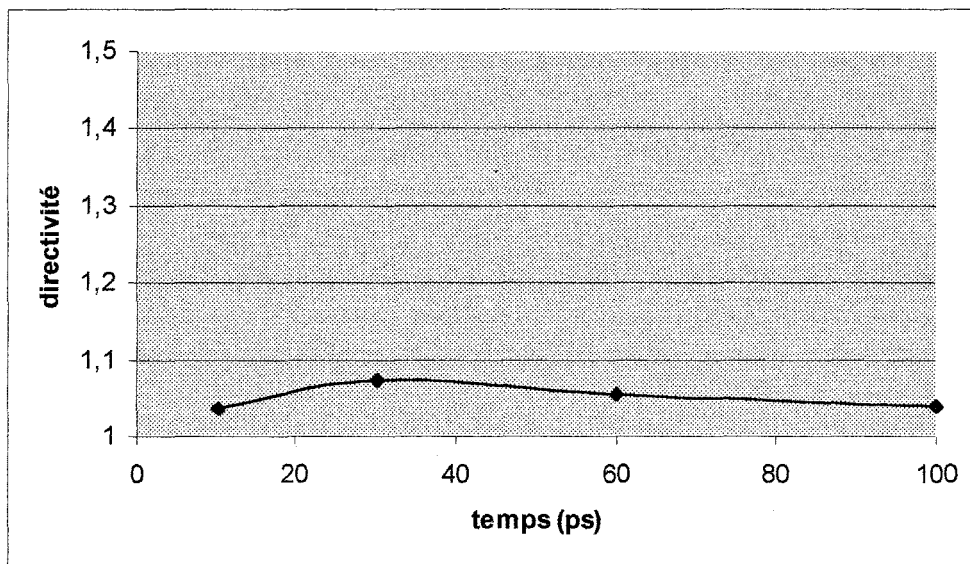


Figure n°6 : Variation de la directivité dans l'eau implicite en fonction du temps.

5-4-Interactions entre deux molécules :

Après avoir étudié la puissance émise et la directivité du glycanne seul, nous avons cherché à savoir quel était l'effet sur ces deux caractéristiques lorsque nous mettons le glycanne en présence d'une autre molécule.

Nous avons choisi deux acides aminés, l'arginine et l'acide glutamique pour faire cette étude. Les conditions des simulations sont les mêmes que celles citées auparavant.

Les puissances obtenues et consignées dans le tableau ci-dessous ont été déterminées par A.Akoubri. [6]

L'arginine :

Milieu étudié	$\epsilon=1$	$\epsilon=4$	$\epsilon=80$
Puissance maximum (Kcal./mol.s)	2611.07	642.464	906.359
Puissance minimum (Kcal/mol.s)	1448.497	361.402	509.892
<u>Puissance émise</u> <u>(Kcal./mol.s)</u>	<u>2029.752</u>	<u>501.933</u>	<u>708.125</u>
<u>Directivité</u>	<u>1.24</u>	<u>1.06</u>	<u>1.02</u>
Erreur en (%)	3.9	3	3

Tableau n°5: Puissance émise par l'arginine dans les différents milieux.

Nous remarquons que l'arginine émet une puissance de 2029.752 k cal/mol.s avec une directivité égale à 1.24. La puissance émise par l'arginine dans le vide est bien concentrée dans une direction de l'espace.

Par contre la puissance diminue dans le milieu biologique. Elle est de l'ordre de 501.933 k cal/mol.s avec une directivité faible. Cette valeur faible montre que l'émission est isotrope. Dans l'eau implicite la puissance émise est de 708.125 k cal/mol.s et la directivité est très faible de l'ordre de 1.02 ce qui montre que la puissance émise n'a pas une direction privilégiée.

L'acide glutamique :

Milieu étudié	$\epsilon=1$	$\epsilon=4$	$\epsilon=80$
Puissance maximum (Kcal./mol.s)	245.595	199.385	107.017
Puissance minimum (Kcal/mol.s)	148.573	123.358	66.509
<u>Puissance émise</u> <u>(Kcal./mol.s)</u>	<u>197.084</u>	<u>161.372</u>	<u>86.763</u>
<u>Directivité</u>	<u>1.11</u>	<u>1.09</u>	<u>1.12</u>
Erreur en (%)	3	3	2.3

Tableau n° 6: Puissance émise par l'acide glutamique dans les différents milieux.

A partir du tableau n°6, nous avons observé que la puissance émise par l'acide glutamique diminue en passant du vide au milieu biologique et devient plus faible encore dans l'eau implicite. La directivité dans les différents milieux est très faible, elle est légèrement supérieure à 1, le rayonnement émis par l'acide glutamique dans les différents milieux est faiblement concentré dans une direction de l'espace.

5-4-1- Entre glycane biantenné et l'arginine :

5-4-1-1-Le glycane en présence de l'arginine :

Les conditions de simulation moléculaire ont été décrites précédemment .

La période d'équilibrage est de l'ordre de 10 –50 ps.

Milieu étudié	$\epsilon=1$	$\epsilon=4$	$\epsilon=80$
Puissance maximum (Kcal./mol.s)	4114.075	2461.121	2331.856
Puissance minimum (Kcal/mol.s)	2576.178	1814.508	1745.329
Puissance émise (Kcal./mol.s)	<u>3345.127</u>	<u>2237.814</u>	<u>2189.245</u>
Directivité	<u>1.06</u>	<u>1.02</u>	<u>1.05</u>
Erreur en (%)	1.02	1.06	1.04

Tableau n°7: Puissance émise par le glycane en présence de l'arginine dans les différents milieux .

Nous constatons que la puissance émise par le glycane biantenné en présence de l'arginine dans les trois milieux augmente par rapport à sa valeur lorsqu'il est seul.

Dans le vide, la puissance moyenne émise par le glycane passe de 2109.685 k cal/mol.s (tableau n° 7 et figure n°13) à 3345.127 k cal/mol.s, soit une augmentation de 1235.443 k cal /mol.s.

Le rayonnement dans le vide n'a pas de direction privilégiée .

Dans le milieu biologique, l'augmentation de la puissance émise du glycanne est de 226.592 k cal/mol.s, et la directivité du glycanne biantenné en présence d'arginine diminue encore et reste très faible (tableau n°7 et figure n°13).

Dans l'eau implicite, la puissance du glycanne en présence d'arginine augmente de 1929.46 k cal /mol.s à 2189.285 k cal/mol.s soit une variation de 259.825 k cal/mol.s

Le rayonnement est faiblement concentré dans une direction de l'espace (isotropie du rayonnement) puisque la directivité est légèrement supérieure à 1.

5-4-1-2-L'arginine en présence du glycanne :

Milieu étudié	$\epsilon=1$	$\epsilon=4$	$\epsilon=80$
Puissance maximum (Kcal./mol.s)	738.448	667.431	633.492
Puissance minimum (Kcal/mol.s)	543.487	489.541	469.418
Puissance émise (Kcal./mol.s)	<u>640.966</u>	<u>587.486</u>	<u>551.455</u>
Directivité	<u>1.05</u>	<u>1.04</u>	<u>1.06</u>
Erreur en (%)	1.02	1.01	1.03

Tableau n°8: Puissance émise par l'arginine en présence du glycanne dans les différents milieux.

Nous constatons que la puissance émise par l'arginine en présence du glycanne diminue dans le vide et dans l'eau implicite, par contre elle augmente dans le milieu biologique.

Dans le vide la puissance émise par l'arginine diminue, passe d'une valeur moyenne de 2029.752 k cal /mol.s à 640.966 k cal /mol.s, soit une diminution de 1388.786 k cal /mol.s . La directivité devient très faible en passant de 1.24 à 1.02 (tableau n°8 et figure n°14).

Dans le milieu biologique, la puissance de l'arginine augmente de 85.553 k cal /mol.s et la directivité augmente mais elle reste très faible. Il n'existe pas de direction privilégiée pour le rayonnement. (figure n° 14)

Dans l'eau implicite, la puissance moyenne émise par l'arginine en présence du glycanne diminue de 708.125 k cal /mol.s à 551.455 k cal /mol.s soit une variation de 156.67 k cal/mol.s et la directivité diminue encore en passant de 1.06 à 1.02. (figure n°16)

5-4-2-Entre le glycanne et l'acide glutamique :

5-4-2-1-Le glycanne biantenné en présence de l'acide glutamique :

Milieu étudié	$\epsilon=1$	$\epsilon=4$	$\epsilon=80$
Puissance maximum (Kcal/mol.s)	1832.069	1917.777	522.408
Puissance minimum (Kcal/mol.s)	1328.038	1362.230	397.091
Puissance émise (Kcal./mol.s)	<u>1603.083</u>	<u>1547.659</u>	<u>482.602</u>
Directivité	<u>1.048</u>	<u>1.065</u>	<u>1.097</u>
Erreur en (%)	1.019	1.019	1.019

Tableau n°9 : Puissance émise par le glycanne en présence de l'acide glutamique dans les différents milieux .

Nous constatons que la puissance émise par le glycanne en présence de l'acide glutamique diminue dans les différents milieux.

Dans le vide, la puissance émise par le glycanne diminue et passe d'une valeur moyenne de 2109.685 k cal /mol.s à 1603.082 k cal /mol.s, soit une diminution de 506.603k cal /mol.s .

La directivité dans le vide devient très faible. Elle passe de 1.057 à 1.048 et montre une faible concentration dans une direction de l'espace. (tableau n°9 et figure n°18)

Dans le milieu biologique, la puissance du glycanne diminue de 463.567 k cal /mol.s la directivité augmente mais reste très faible. Il n'existe pas de direction privilégiée pour le rayonnement.(figure n°18)

Dans l'eau implicite, la puissance moyenne émise par le glycanne biantenné en présence de l'acide glutamique diminue de 1929.46 k cal /mol.s à 482.602 kcal /mol.s soit une variation de 1446.858 k cal/ mol.s alors que la directivité augmente passant de 1.0397 à 1.097 valeur encore faible indiquant une faible concentration du rayonnement dans une direction privilégiée (figure n°18 et figure n°20)

5-4-2-2-L'acide glutamique en présence du glycanne biantenné :

Milieu étudié	$\epsilon=1$	$\epsilon=4$	$\epsilon=80$
Puissance maximum (Kcal./mol.s)	835.647	580.176	290.053
Puissance minimum (Kcal/mol.s)	552.362	449.025	180.952
Puissance émise (Kcal./mol.s)	<u>724.176</u>	<u>680.736</u>	<u>239.961</u>
Directivité	<u>1.10</u>	<u>1.07</u>	<u>1.09</u>
Erreur en (%)	0.973	0.973	0.973

Tableau n °10: Puissance émise par l'acide glutamique en présence du glycanne dans les différents milieux .

Nous constatons que la puissance émise par l'acide glutamique en présence du glycanne dans les trois milieux augmente.

Dans le vide, la puissance moyenne émise par l'acide glutamique passe de 197.084 k cal/mol.s à 724.176 k cal/mol.s (tableau n° 10), soit une augmentation de 527.092 k cal /mol.s.(figure n°17)

Le rayonnement dans le vide n'a pas encore de direction privilégiée .

Dans le milieu biologique, l'augmentation de la puissance émise par l'acide glutamique est de 519.364 k cal/mol.s, et la directivité du glycanne biantenné en présence de l'arginine diminue encore restant très faible.

Dans l'eau implicite, la puissance du l'acide glutamique en présence du glycanne biantenné augmente de 86.763 k cal /mol.s a 239.961 k cal/mol.s soit une variation de 153.198 k cal/mol.s (figure n°17)

Le rayonnement est faiblement concentré dans une direction de l'espace puisque la directivité est légèrement supérieure à 1.(figure n°19)

Molécule	Glycane	Arginine	Acide glutamique
Puissance émise (Kcal./mol.s)	2109.685	2029.752	197.084
Directivité	1.0569	1.24	1.11
Erreur en (%)	0.968	3.9	3

Tableau n°11: Puissance émise dans le vide ($\epsilon = 1$).

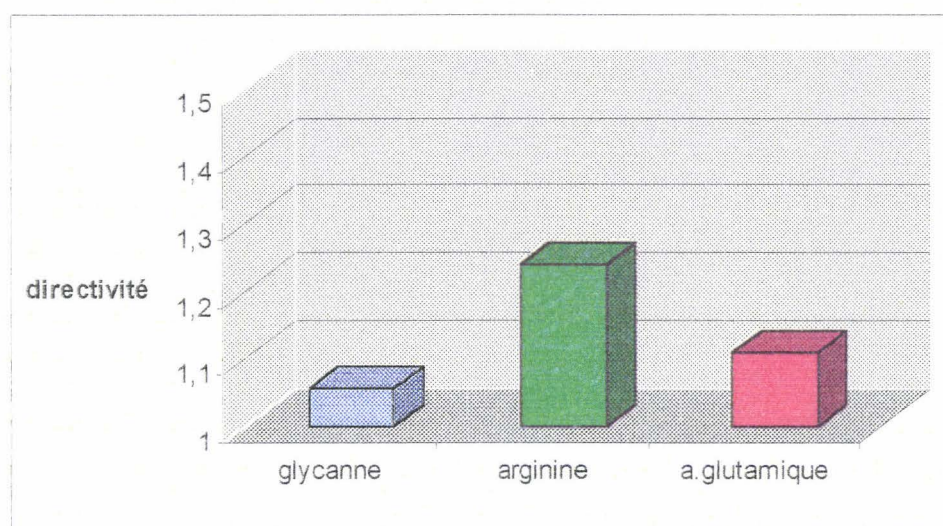


Figure n° 7: Directivité dans le vide ($\epsilon = 1$).

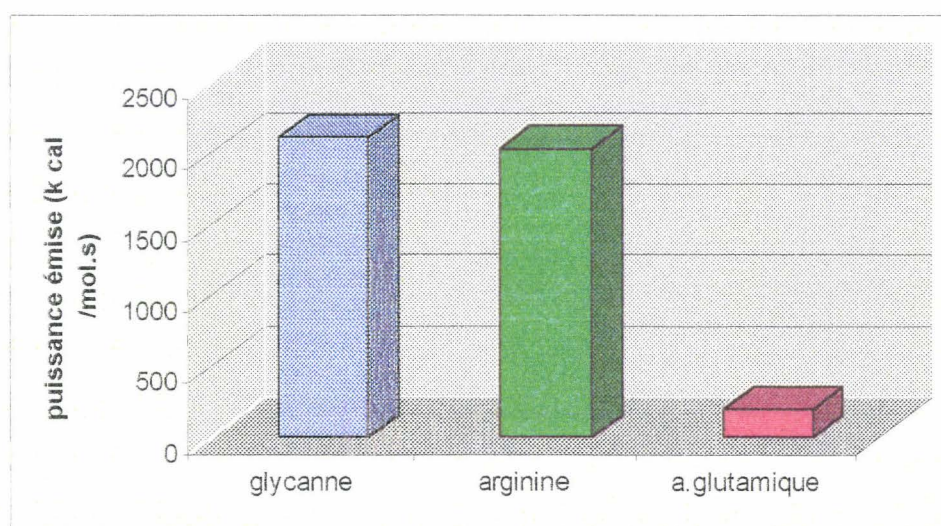


Figure n°8: Puissance émise dans le vide ($\epsilon = 1$).

Molécule	Glycane	Arginine	Acide glutamique
Puissance émise (Kcal./mol.s)	2011.226	501.933	161
Directivité	1.0429	1.06	1.09
Erreur en (%)	0.968	3	3

Tableau n°12: Puissance émise dans le milieu biologique($\epsilon = 4$).

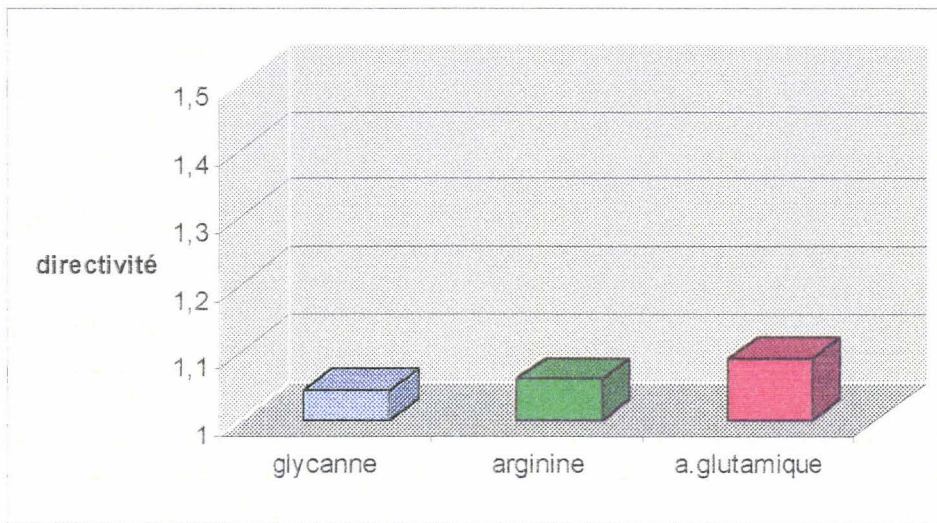


Figure n°9 : Directivité dans le milieu biologique ($\epsilon = 4$).

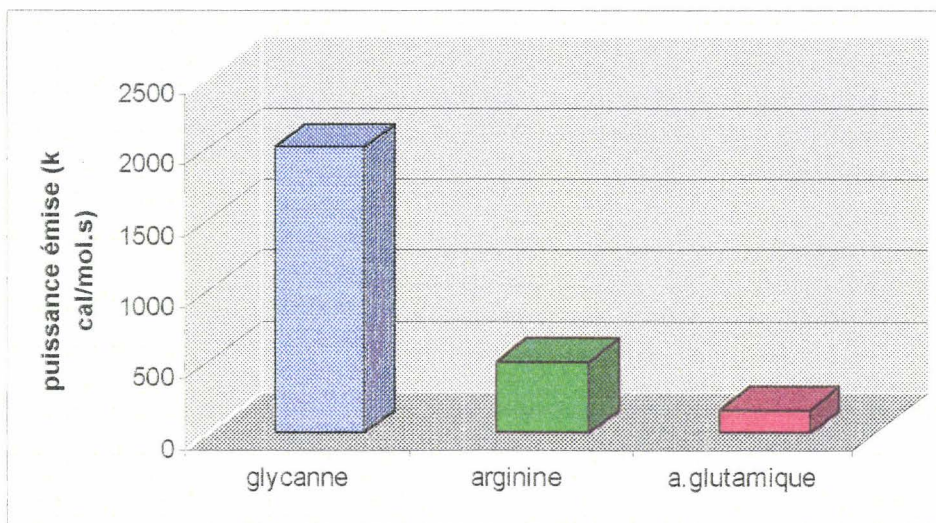


Figure n°10 : Puissance émise dans le milieu biologique($\epsilon = 4$).

Molécule	Glycane	Arginine	Acide glutamique
Puissance émise (Kcal./mol.s)	1929.46	708.125	197.084
Directivité	1.0397	1.02	1.11
Erreur en (%)	0.968	3	3

Tableau n°13: Puissance émise dans l'eau implicite ($\epsilon = 80$).

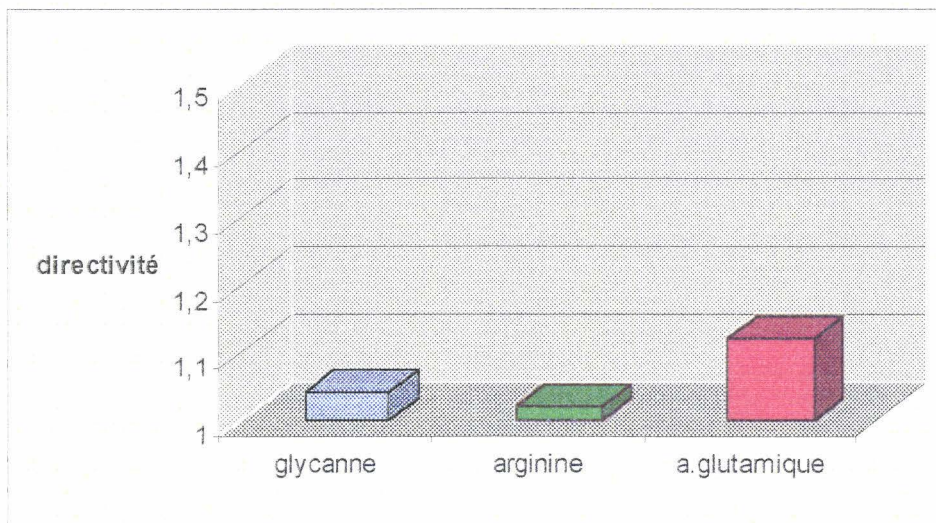


Figure n°11 : Directivité dans l'eau implicite ($\epsilon = 80$).

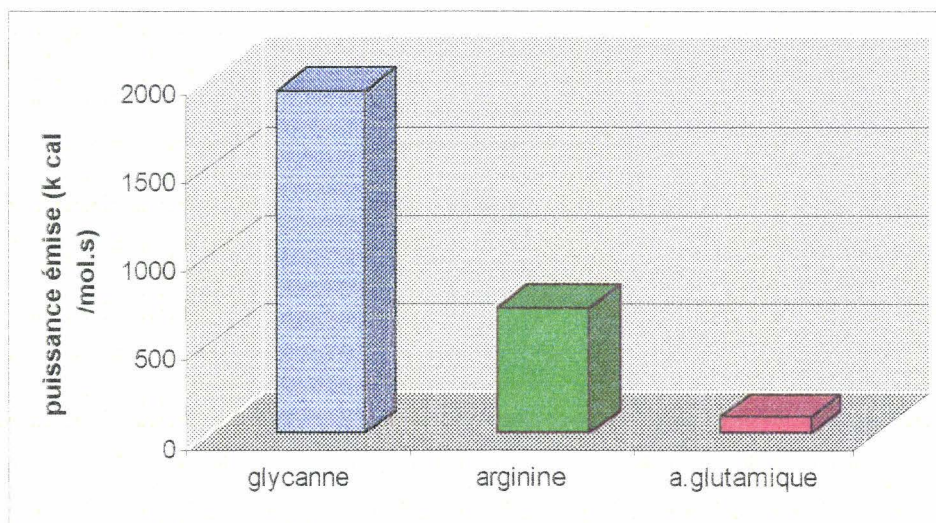


Figure n°12 : Puissance émise dans l'eau implicite ($\epsilon = 80$).

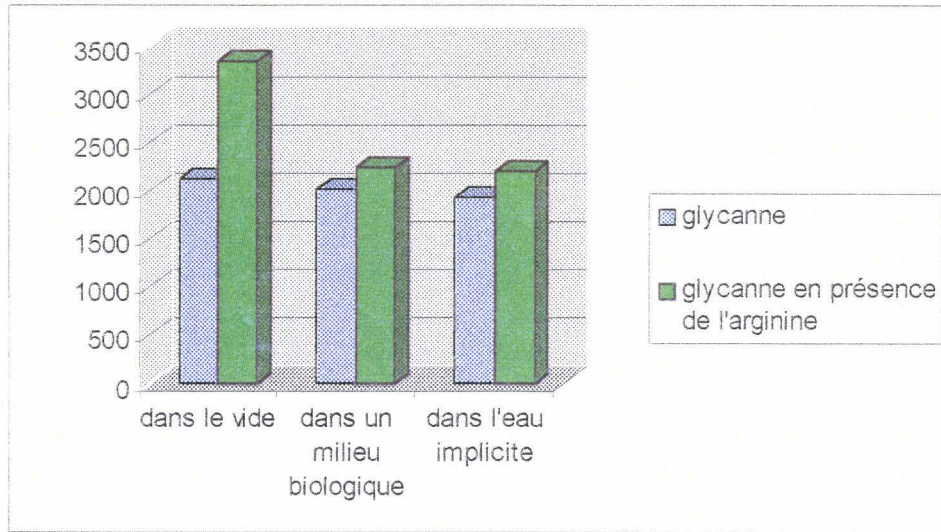


Figure n° 13: Puissance dans les différents milieux.

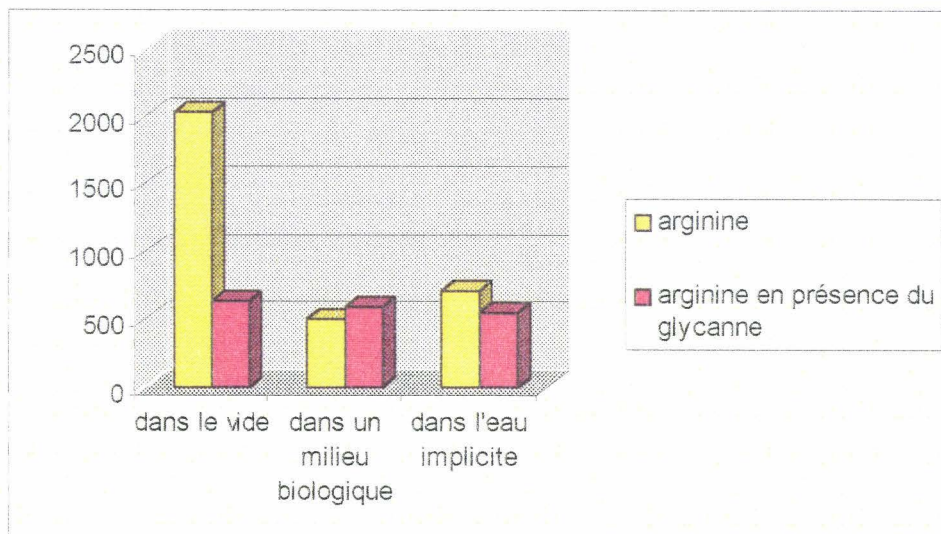


Figure n° 14: Puissance dans les différents milieux.

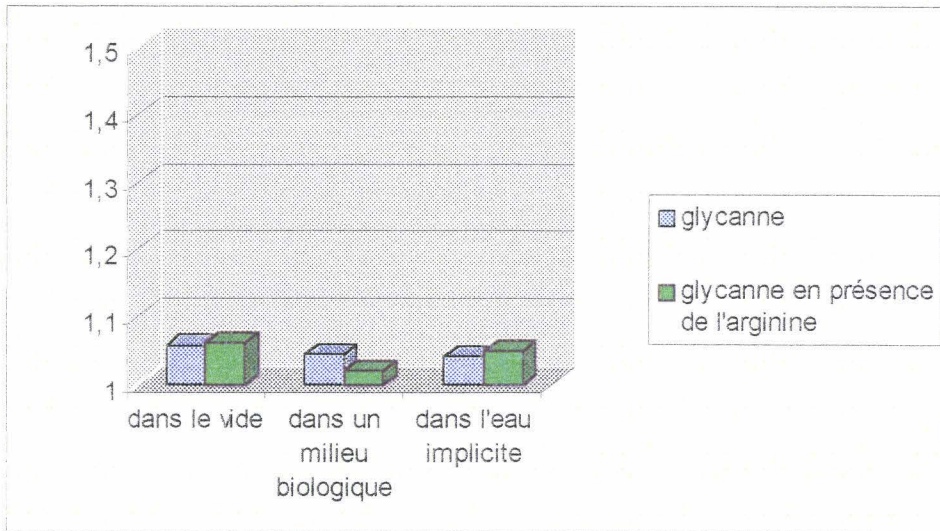


Figure n°15 : Directivité dans les différents milieux.

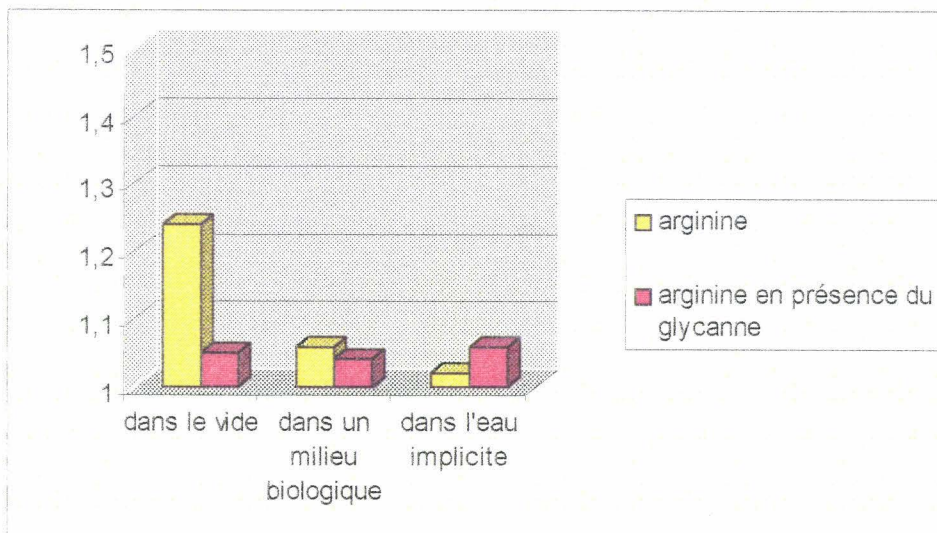


Figure n° 16: Directivité dans les différents milieux.

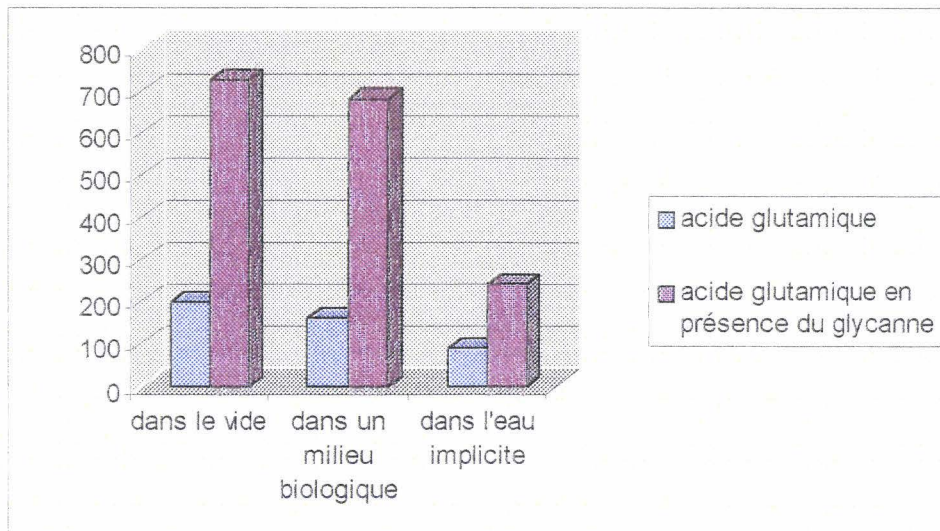


Figure n° 17: Puissance dans les différents milieux

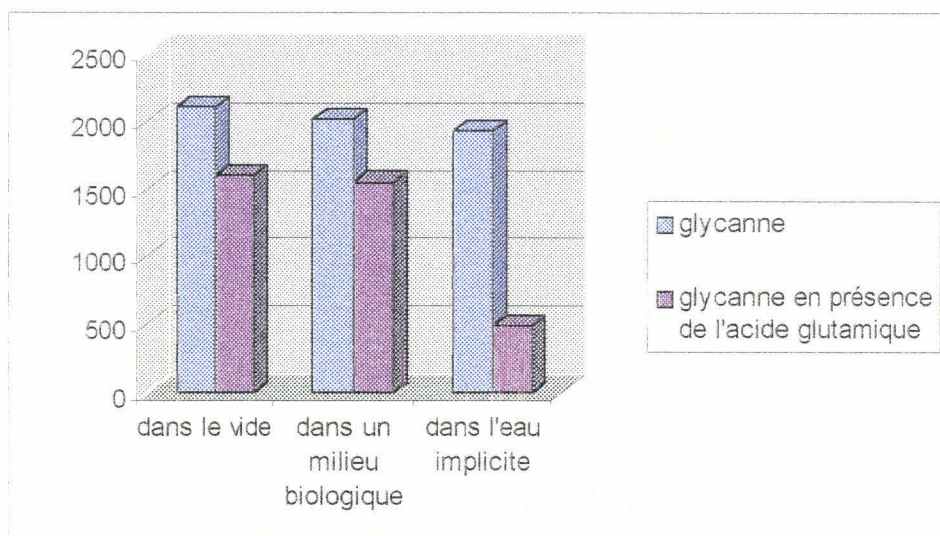


Figure n° 18 : Puissance dans les différents milieux.

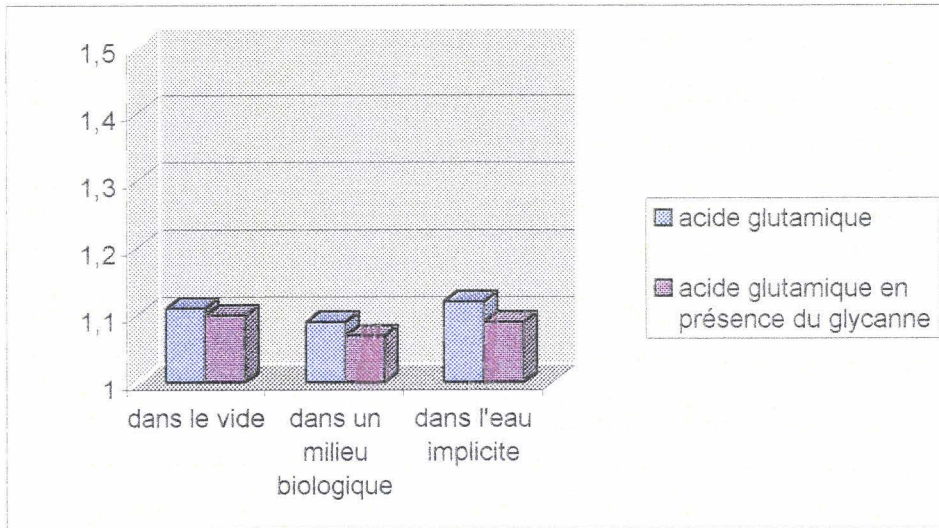


Figure n°19 : Directivité dans les différents milieux.

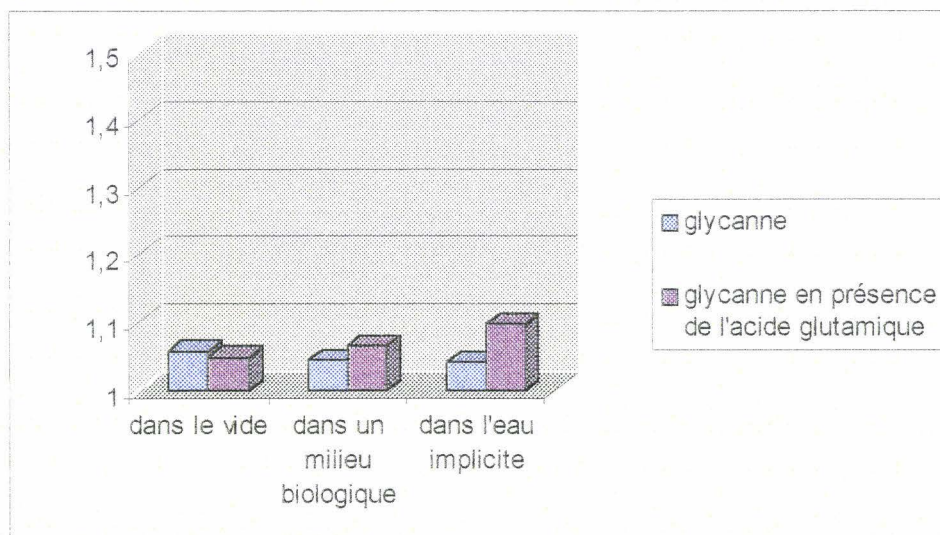


Figure n°20 : Directivité dans les différents milieux.

6-Conclusion :

Au cours de ce chapitre, nous avons déterminé les puissances et les directivités du glycanne biantenné dans les différents milieux, dans le vide, dans le milieu biologique et dans l'eau implicite.

L'étude réalisée sur le glycanne biantenné a montré que la puissance émise ne varie pas beaucoup en fonction du temps.

Nous avons remarqué que la directivité du glycanne biantenné dans les différents milieux est faible, donc que le rayonnement émis par le glycanne est faiblement concentré dans une direction de l'espace(puisque la directivité est légèrement supérieure à 1). Ceci montre la permanence de l'isotropie de rayonnement.

Nous avons poursuivi notre étude en mettant le glycanne biantenné en présence d'arginine puis en présence d'acide glutamique.

Nous avons constaté que la puissance émise par le glycanne biantenné en présence de l'arginine augmente alors que celle de l'arginine diminue dans les différents milieux. Et on peut dire qu'il y a *transfert de puissance de l'arginine vers le glycanne biantenné.*

Ainsi que la puissance émise par le glycanne biantenné en présence d'acide glutamique diminue alors que celle de l'acide glutamique augmente. On peut dire qu'il y a *transfert de puissance du glycanne biantenné vers l'acide glutamique.*



BIBLIOGRAPHIE :
CHAPITRE IV ET V

[1] - M. hulin et J.P. Maury, *Les bases de l'électromagnétisme*, ed Dunod, 1991.

[2] - M. Hilin, N.Hulin et D. Perrin, *Equations de Maxwell et ondes électromagnétiques*, ed Dunod, 1993.

[3] - Alonso et Finn, *Physique générale ,Champs et ondes électromagnétiques*, Interéditions, 1995.

[4] - P.Lorrain et D.R. Corson, *er Armand-colin-collection U*, 1979.

[5] - Pierre. Boyer, *thèse de doctorat, Lille 1,1998.*

[6] - Aomar. Akoubri, *thèse de doctorat, Lille 1,2002.*

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Le travail présenté avait deux objectifs :

- Analyser l'espace conformationnel d'un glycanne biantenné par transformée de Fourier.
- Etudier l'effet sur la puissance émise et la directivité du glycanne biantenné du à la présence d'une autre molécule.

Le logiciel utilisé pour les simulations de dynamique moléculaire est basé sur le champ de forces SPASIBA développé au sein de notre laboratoire.

Le dipôle oscillant est l'un des systèmes les plus simples de production d'ondes électromagnétiques. Partant de cette idée et d'une description des charges, nous avons développé au sein de notre laboratoire des programmes permettant, à partir d'une simulation de dynamique moléculaire, d'assimiler une molécule à une antenne de communication et, par l'analyse de la trajectoire, d'obtenir par transformée de Fourier du moment dipolaire les fréquences d'oscillation.

En vue de l'étude de l'espace conformationnel d'un glycanne biantenné, nous avons effectué une simulation de dynamique moléculaire d'un glycanne dans le vide pendant un temps relativement long de 3.3 ns afin d'obtenir des fréquences basses d'oscillation du moment dipolaire, de l'ordre du cm^{-1} , en collectant les résultats toutes les 0.1 ps et en réalisant l'étude sur 33000 conformères, à une température fixée à 300k.

L'analyse par transformée de Fourier de l'espace conformationnel montre que le glycanne ne présente que deux fréquences significatives, l'une à 6 cm^{-1} d'amplitude 0.136 Debye et l'autre à 16 cm^{-1} d'amplitude 0.035 Debye .

Les études réalisées auparavant consistaient à calculer le champ électromagnétique émis par une molécule dans le vide pour en déduire la puissance ainsi que la directivité.

La suite de nos investigations nous a permis d'étudier l'évolution de la puissance et de la directivité par rapport à l'environnement. Nous avons simulé un milieu biologique en ajustant

la constante diélectrique à 4, et pour l'eau implicite la constante diélectrique a été prise égale à 80.

Nous avons constaté que la puissance émise par le glycanne dans le vide est plus importante que dans le milieu biologique ou l'eau implicite.

La directivité reste très faible dans les différents milieux démontrant que la puissance du glycanne est émise dans toutes les directions de l'espace :

Après avoir étudié la puissance émise et la directivité du glycanne biantenné, nous avons voulu connaître l'effet sur ces caractéristiques de la présence d'une autre molécule (arginine et acide glutamique).

Les résultats obtenus ont montré que la puissance émise par le glycanne biantenné en présence de l'arginine augmente alors que celle de l'arginine diminue dans les différents milieux. Nous avons conclu en un transfert de puissance de l'arginine vers le glycanne biantenné.

Les résultats montrent également que la puissance émise par le glycanne biantenné en présence d'acide glutamique diminue alors que celle de l'acide glutamique augmente. De même, nous en avons déduit un transfert de puissance du glycanne biantenné vers l'acide glutamique.

Il conviendrait d'étudier l'utilisation faite par les protagonistes de la communication de l'énergie transférée en relation avec leurs changements conformationnels respectifs.

TABLE DES MATIERES



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE p 2

CHAPITRE I : La cybernétique et la théorie de Shannon.

1-Introduction.	p 7
2-La théorie de la cybernétique.	p 8
2-1-Contexte de naissance de la cybernétique.	p 8
2-2-Les principes de la cybernétique.	p 8
2-3-L'héritage de la cybernétique	p 9
3-La théorie de l'information (théorie de Shannon).	p 9
3-1-Principe.	p 9
3-2-La quantité d'information.	p 10
4-L'information et la biologie.	p 13
4-1-L'information et le vivant.	p 14
4-2-L'idée de l'information en biologie.	p 15
BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE I.	p 17

CHAPITRE II : Généralités sur les N-glycannes du glycoprotéine.

1-Introduction.	p 20
2-Définition générale d'une glycoprotéine.	p 21
3-Les différents types de N-glycannes liés aux glycoprotéines.	p 21
3-1-le noyau invariant.	p 21
3-2-Les différents classes de N-glycoprotéine.	p 22
<u>3-2-2-type N-Acétyl-lactosaminique.</u>	p 22
3-2-1-type oligomannosidique.	p 22
4-Les différentes antennes de type N-acétyl-lactosaminique.	p 23
<u>4-1-Structure monoantennée.</u>	p 24
<u>4-2-Structure biantennée.</u>	p 24
<u>4-3-Structure triantennée.</u>	p 25
<u>4-4-Structure tétraantennée.</u>	p 25

<u>4-5-Structure pentaantennée.</u>	p 26
5-Les conformations des glycannes.	p 26
<u>5-1-Introduction.</u>	p 26
<u>5-2-La conformation en Y.</u>	p 27
<u>5-3-La conformation en T.</u>	p 28
<u>5-4-La conformation oiseau.</u>	p 29
<u>5-5-La conformation en aile brisée.</u>	p 30
<u>5-6-Les différentes conformations spatiales.</u>	p 31
<u>5-7-conclusion.</u>	p 31
BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE II.	p 34

CHAPITRE III : Généralités sur les différentes méthodes d'étude des glycannes.

1-Introduction.	p 40
2-Les méthodes quantiques <i>ab initio</i> et semi-empiriques.	p 40
3-Les méthodes empiriques.	p 42
3-1-La mécanique moléculaire.	p 44
<u>3-1-1-La fonction énergie potentielle empirique.</u>	p 44
<u>3-1-2-La paramétrisation.</u>	p 46
<u>3-1-3-La minimisation.</u>	p 46
3-1-3-1-La méthode de la plus grande pente.	p 47
3-1-3-2-La méthode du gradient conjugué.	p 47
3-1-3-3-La méthode NEWTON-RAPHSON.	p 47
3-2-La dynamique moléculaire.	p 47
<u>3-2-1-Principe de la dynamique moléculaire.</u>	p 48
<u>3-2-2-Les algorithmes.</u>	p 49
<u>3-2-3-La mise en œuvre.</u>	p 49
<u>3-2-3-L'analyse.</u>	p 49
4-La fonction d'énergie potentielle SPASIBA.	p 51
5-Conclusion.	p 56
BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE III.	p 59

CHAPITRE IV: L'émission d'ondes électromagnétiques et l'analyse de l'espace conformationnel par transformée de Fourier.

1-Emission d'ondes électromagnétiques.	p 65
1-1-Introduction.	p 65
1-2-Historique.	p 65
1-3-Les équations de MAXWELL.	p 66
<u>1-3-1-Equation du flux magnétique.</u>	p 67
<u>1-3-2-Equation de Maxwell-Faraday.</u>	p 67
<u>1-3-3-Equation de Maxwell-Gauss.</u>	p 68
<u>1-3-4-Equation de Maxwell-Ampere.</u>	p 68
1-4-Résolution de l'équation de MAXWELL.	p 69
1-5-Equation de propagation du champ électromagnétique.	p 70
1-6-Production d'ondes électromagnétiques.	p 72
1-7-Le champ électromagnétique produit par un dipôle oscillant.	p 76
1-8-Puissance rayonnée et directivité.	p 80
2-Analyse de l'espace conformationnel par transformée de Fourier.	p 81
2-1-Introduction.	p 81
2-2-Méthodologie et discussion.	p 81
2-3-Conclusion.	p 83

CHAPITRE V : Bio-antenne.

1-Introduction.	p 86
2-Les bases théoriques.	p 86
2-1-Calcul de E et H pour un ensemble de charges discrètes en mouvement.	p 86
3-Traitement numérique des équations.	p 93
4-Programme informatique.	p 94
4-1-Approximation des erreurs de calculs.	p 96
5-Application.	p 97
5-1-Condition de simulation moléculaire pour l'étude des puissances	

et la directivité.	p 97
5-2-Puissance émise par le glycanne en fonction du milieu.	p 98
5-2-1-Etude de la puissance émise par le glycanne en fonction du temps.	p 98
5-2-1-1-Dans le vide.	p 98
5-2-1-2-Dans un milieu biologique.	p 99
5-2-1-3-Dans l'eau implicite.	p 100
5-3- Directivité du glycanne en fonction du milieu	p 102
5-3-1-Dans le vide.	p 102
5-3-2-Dans un milieu biologique.	p 102
5-3-3-Dans l'eau implicite.	p 103
5-4-Interaction entre deux molécules.	p 103
5-4-1-Entre le glycanne biantenné et l'arginine.	p 105
5-4-1-1-Le glycanne biantenné en présence de l'arginine.	p 105
5-4-1-2-L'arginine en présence du glycanne biantenné.	p 106
5-4-2-Entre le glycanne biantenné et l'acide glutamique.	p 107
5-4-2-1-Le glycanne biantenné en présence de l'acide glutamique.	p 107
5-4-2-2-L'acide glutamique en présence du glycanne biantenné.	p 108
6-Conclusion.	p 117
BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE IV ET V.	p 119
<u>CONCLUSION GENERALE.</u>	p 122
<u>TABLE DES MATIERES.</u>	p 126

