

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



Domaine : Science de la matière

Filière: **Chimie**

Mémoire de master

Option: Chimie pharmaceutique

Intitulé

Etude théorique structurale spectroscopique comparative sur la

Présenté par

Melle **HESSAM SABRINA** et **BELKESSAM KENZA**

Déposer le 03/12/2020

Membres de jury :

Mme A. AMAR

MCA à l'UMMTO

Présidente

Mme K. BAKHOUCHE

MCB à l'UMMTO

Examinatrice

Mr M. A. BENMENSOUR MCA à l'UMMTO

Encadreur

Année universitaire 2019/2020

Remerciements

Nous tenons avant toute chose à remercier le Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et le courage d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui nous ont aidé lors de la rédaction de ce mémoire et ont contribué à son succès.

Nous voudrions dans un premier temps remercier notre encadreur Monsieur **Mohamedali BENMENSOUR** de nous avoir encadrer, orienter, aider et conseiller.

Nous présentons nos sincères gratitude à Madame **4M4R 4nissa** pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider notre jury.

Nous remercions également Madame **B4KHO UCHE Kahina** d'avoir accepter d'évaluer et de juger notre travail.

Nos parents, pour leur soutien constant et leurs encouragements.

Tous ceux qui nous ont aider de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

À tous ces intervenants, nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A ma chère maman Houria et a mon chère papa Amara pour leurs sacrifices leurs patience leurs amours et leurs prières tout au long de mon parcours d'études.

A mon chère et unique frère Faouzi et ma chère et unique sœur Ghalia pour leurs appuis et encouragements et d'avoir été toujours là d'un soutien moral permanent pour moi.

A mes chers grands parents.

A ma chère binôme Sabrina d'avoir partagé les moments de ce travail ensembles.

A toute ma grande famille pour leurs encouragements d'aller toujours de l'avant vers le succès et la réussite

A tous mes amis qui ont pu partager ces longues années d'étude et d'effort avec moi

Belkessam Kenza

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes très chers parents la lumière de ma vie, Vous êtes et vous serez toujours pour moi le plus beau don de toute ma vie. Vous avez toujours été là et m'avez soutenue dans tous mes choix.

A mes chers frères et sœurs : Foufa, Lounis, Kahina, Djamila, Lynda et Mon cher frère Kamel et mes chers neveux.

A toute ma famille sans exception, pour leurs encouragements d'aller toujours de l'avant vers la réussite.

A mon cher mari Koceila qui m'a accompagné et qui m'a soutenu tout au long de ce trajet avec patience.

A ma chère binôme Kenza qui a accepté de partager ce travail avec moi.

A mes chères amies Fafou, Flora, Sara, Djidji.

Hessam Sabrina

Sommaire

Introduction générale	01
Chapitre I : Généralités sur la vitamine D	
I.1 Définition de la vitamine D3	04
I.2 Apport alimentaire	
I.2.1 Origine	05
I.2.2 Apport recommandé et besoins journaliers	07
I.3 Physiologie	
I.3.1 Synthèse	07
I.3.2 Absorption	09
I.3.3 Activation et métabolisme	10
I.3.4 Rôle de la vitamine D	11
I.3.5 Mécanisme d'action	12
I.4 Propriétés médicinales de la vitamine D	
I.4.1 Puissante hormone augmentant la vitalité dans tout l'organisme	13
I.4.2 Excellente protectrice du système immunitaire	13
I.4.3 Puissante antioxydant et un grand reminéralisant	14
I.4.4 Diminution des risques de maladies cardio-vasculaires	14
I.5 Dosage de la vitamine D	
I.5.1 Méthodes biologiques	14
I.5.2 Méthode d'HPLC	15
I.5.2.1 Protocole de dosage	15
I.6 Carence et insuffisance	16
I.6.1 Symptômes d'un manque de vitamine D	16
I.6.2 Causes de la carence en vitamine D	18

I.6.3 Risques associés à la carence en vitamine D	19
I.7 Spectre théorique de la vitamine D	20

Chapitre II : méthodes de la chimie quantique

II.1 Introduction	22
II.2 Equations et principes fondateurs	
II.2.1 Equation de Schrödinger	22
II.3 Méthodes semi-empiriques	24
II.4 Méthode ab-initio	24
II.4.1 Méthode de Hartree-Fock (méthode basée sur la fonction d'onde).....	25
II.4.2 Les méthodes post Hartree-Fock	26
II.5 Déterminant de Slater	
II.5.1 Spin de l'électron : postulat d'exclusion de Pauli	27
II.5.2 La théorie des orbitales moléculaires (OM).....	28
II.5.3 Les bases d'orbitales atomiques	28
II.6 Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Fonctionnelle Theory, DFT)	30
II.6.1 Théorèmes et Equations de Hohenberg-Kohn	30
II.6.2 Approximation utilisées en DFT	32
II.6.2.1 Approximation de la densité local (LDA)	32
II.6.2.2 Approximation du gradient généralisé (GGA)	32
II.6.3 Les fonctionnelles d'échange.....	33
II.6.4 Les fonctionnelles de corrélation	33
II.6.5 Les fonctionnels hybrides.....	35

Chapitre III : résultats et discussion

III.1 Méthode de calcul	38
III.2 Résultats de calcul	39
III.2.1 Le 7-dehydrocholestérol.....	39

III.2.1.1 Spectroscopie UV-visible du 7-dehydrocholestérol.....	39
III.2.1.2 Les transitions électroniques mises en jeux et les orbitales moléculaires impliquées.....	40
III.2.1.3 Les orbitales moléculaires frontières du 7-dehydrocholestérol	40
III.2.2 La Vitamine D2	42
III.2.2.1 Spectroscopie UV-visible de la vitamine D2	42
III.2.3 La Vitamine D3	43
III.2.3.1 Spectroscopie UV-visible de la vitamine D3	43
III.3 Discussion des résultats.....	44
Conclusion générale.....	45

Références bibliographiques

Liste des figures

Figure I.1 Structure chimique de la vitamine D	04
Figure I.2 Vitamine D2 ou ergocalciférol (A) et vitamine D3 ou cholécalciférol (B)	04
Figure I.3 Aliments contenant la vitamine D.....	05
Figure I.4 Synthèse endogène de la vitamine D	08
Figure I.5 Métabolisme de la vitamine D	11
Figure I.6 Régulation du calcium dans le corps humain.....	12
Figure I.7 Représentation schématique montrant comment la vitamine D peut moduler la réponse immune.....	13
Figure I.8 Maladie de Rachitisme et Ostéomalacie due à la carence en vitamine D.....	16
Figure I.9 Le spectre caractéristique de la vitamine D.....	20
Figure III.1 Structure géométrique optimisée du 7-dehydrocholestérol.....	39
Figure III.2 Spectre UV-Visible du 7-dehydrocholestérol.....	39
Figure III.3 Molécule optimisée de la vitamine D2.....	42
Figure III.4 Spectre UV Visible de la vitamine D2	42
Figure III.5 Molécule optimisée de la vitamine D3	43
Figure III.6 Spectre UV Visible de la vitamine D3.....	43

Liste des tableaux

Tableau I.1 Aliments naturellement riches en vitamine D	06
Tableau I.2 Besoins journaliers en vitamine D.....	07
Tableau I.3 Classification de Fitzpatrick	09
Tableau III.1 Les transitions électroniques et les orbitales moléculaires impliquées	40
Tableau III.2 Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du 7-dehydrocholestérol.....	41

Introduction générale

Pendant les trois dernières décennies, il y a eu des progrès considérables dans le domaine de l'informatique, que se soit la fabrication des machines de calculs de plus en plus puissantes, qui permettent le traitement et la résolution des problèmes compliqués, mais aussi, la conception des différents logiciels informatiques. On trouve plusieurs types de systèmes d'exploitation (Windows, Unix, Linux, Ubuntu,...), ainsi des logiciels que l'on peut utiliser dans plusieurs domaines scientifiques. Ce qui nous intéresse en tant que chimistes, sont les logiciels et programmes qui touchent le domaine de la chimie d'une manière générale qui a donné naissance à une nouvelle discipline en chimie, cette dernière est appelée modélisation moléculaire ou chimie computationnelle. Cette branche de chimie dans laquelle des ordinateurs sont des outils de travail indispensables, en chimie pharmaceutique notamment cela nous permet le développement des médicaments, l'étude de l'interaction médicament-êtres vivant, mais aussi la conception et la découverte de nouvelles molécules ainsi que de leurs propriétés. Les progrès rapides réalisés dans la conception des logiciels et dans le matériel qui les accompagnent font que la plus part des opérations qui étaient exclusivement réalisables par des informaticiens avertis peuvent maintenant être exécutées par des pharmaco-chimistes avec des ordinateurs couramment employés aux laboratoires [1]

La mécanique quantique implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques permettant la détermination de la représentation géométrique ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée [2]

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à l'étude de la vitamine D. sachant que cette vitamine est très importante et primordiale pour la croissance et la santé osseuse. La nomination vitamine en quelque sorte est inappropriée pour la vitamine D, qui doit être plutôt considérée comme une pro hormone [2]

La source principale de vitamine D chez l'être humain provient de son exposition au soleil (90-95%). Durant cette exposition, les rayonnements UVB (280-315 nm) photolysent le 7-dehydrocholestérol (7-DHC) de l'épiderme en prévitamine D3. Une fois formé, celle-ci subit une isomérisation thermique pour former la vitamine D3.

Dans le cadre de ce travail, nous sommes intéressés à l'étude théorique structurelle

comparative sur la vitamine D (D2 et D3) par la méthode semi empirique PM6 comme une étape préliminaire, qui donne des résultats qualitatifs, puis on passe à une méthode plus sophistiquée la DFT en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base d'orbitales atomiques standard 6-31G*, les calculs sont effectués en utilisant le programme Gaussian09 implanté dans un simple ordinateur.

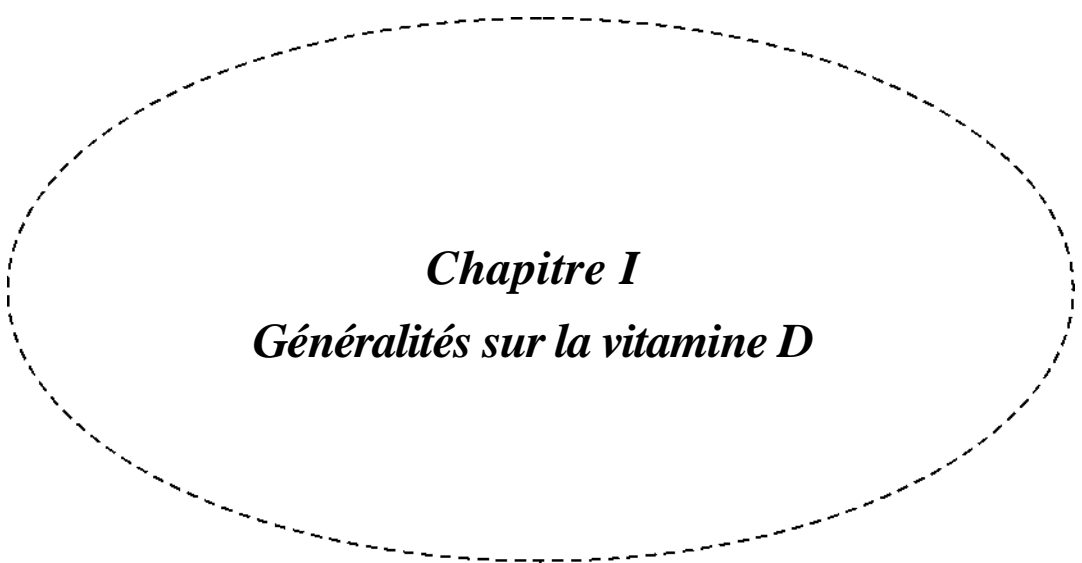
Après une introduction générale, ce manuscrit s'articule autour de trois chapitres suivis d'une conclusion générale et les perspectives.

Le premier chapitre concerne une recherche bibliographique, où ils seront collectées des informations et des renseignements sur la vitamine D.

Dans le second chapitre nous allons présenter les fondements théoriques des calculs de chimie quantique que nous avons utilisé au cours de notre travail. Ce chapitre aura pour objectif de rappeler les différentes méthodes de chimie quantique y compris les méthodes et les approximations utilisées dans ce présent travail.

Le troisième chapitre aura pour objectif la présentation des résultats de calculs quantique au moyen de la méthode DFT en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base standard 6-31g* et la méthode semi-empirique (PM6).

Une conclusion générale est donnée à la fin de ce manuscrit



Chapitre I
Généralités sur la vitamine D

I.1 Définition de la vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble (soluble dans les lipides). C'est une hormone retrouvée dans l'alimentation et synthétisée dans l'organisme humain à partir d'un dérivé du cholestérol ou d'ergostérol sous l'action des rayonnements UVB (une bande des rayonnements ultraviolet, qui ont une longueur d'onde de **280 à 320 nm**) du Soleil [3].

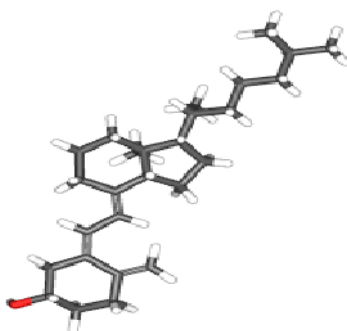


Figure I.1 Structure chimique de la vitamine D

La vitamine D est un dérivé des stérols, elle intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore par les intestins, ainsi que dans leur réabsorption par les reins, sous l'influence de la PTH (parathormone). Ses effets sont contrebalancés par la calcitonine. Elle intervient dans la minéralisation osseuse du squelette et des articulations, ainsi que sur la tonicité musculaire

Elle existe sous deux formes :

· La vitamine D2 ou ergocalciférol (Figure I.1 : A) qui est d'origine végétale .

La vitamine D3 ou cholécalciférol (Figure I.1 : B) qui est d'origine animale.

Le corps humain synthétise aussi la vitamine D 3 au niveau de la peau, sous l'effet des rayons ultraviolets.

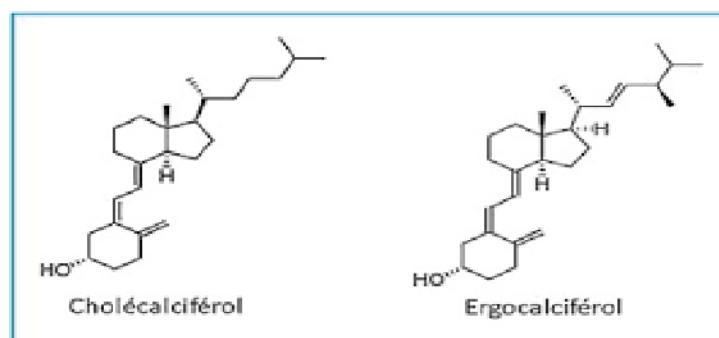


Figure I.2 vitamine D2 ou ergocalciférol (A) et vitamine D3 ou cholécalciférol (B). [4]

I.2 Apport alimentaire

I.2.1 Origine de la vitamine D

La vitamine D a une double origine : Alimentaire et endogène

La vitamine D est peu répandue dans la nature et les aliments courants On retrouve la vitamine D3 dans les produits d'origine animale : les huiles de foie de poisson, le jaune d'œuf, le foie des animaux, les poissons gras (saumon, maquereau, sardines,..), le lait enrichi (lait entier, lait de soja), le beurre et certains fromages...

Les sources de vitamine D2 sont d'origine végétale : les champignons, les levures, les céréales, les légumes verts crus, les huiles végétales, ...



Figure I.3 Aliments contenant la vitamine D

En effet, les sources alimentaires de la vitamine D3, et de la vitamine D2 sont rares (Tableau I.1) .Bien que la source alimentaire est riche en vitamine D, elle n'apporte que 100 à 200 UI/j de cette vitamine, soit seulement 10 à 20% des besoins, estimés suivant les auteurs entre 400 et 2000 UI/j [5].

La principale source naturelle de la vitamine D3 est la synthèse cutanée dans les couches profondes de l'épiderme où l'action des rayonnements UVB permet une photolyse du 7-dehydrocholestérol en provitamine D3 qui s'isomérisent (à 37°C) en vitamine D3 [6]. Un mécanisme de protection empêche un surdosage en vitamine D3: en cas d'exposition excessive au soleil, la vitamine D ainsi produite est alors décomposé en substances inactives.

Tableau I.1 Aliments naturellement riches en vitamine D.

Aliment	Teneur en vitamine D
Huile de foie de thon (1c à thé)	250.000 U.I soit 6250 microgramme
Huile de foie de flétan (1c à thé)	12.500 U.I soit 310 microgramme
Huile de foie de morue (1 c à thé)	440 U.I soit 11 microgramme
Saumon cuit (100g)	360 U.I soit 9 microgramme
Jaune œuf (100g)	350 U.I soit 8,75 microgramme
Maquereau cuit (100g)	345 U.I soit 8.5 microgramme
Sardines à l'huile (100g)	300 U.I soit 7,5 microgramme
Thon en conserve (100g)	300 U.I soit 7,5 microgramme
Œuf entier (1)	40 U.I soit 1 microgramme
Champignons (100g)	150 U.I soit 3,75 microgramme
Foie de veau (100g)	50 U.I soit 1,25 microgramme
Foie de bœuf cuit (100g)	40 U.I soit 1 microgramme

Rappel : 1 U.I = 0,025 microgrammes de vitamine D.

- Pour atteindre l'équivalent de 200 UI de vitamine D, un individu devrait ingérer à la fois 1 verre de lait entier, 1 pot de yogourt, 30 à 60 g de fromage et 20 g de beurre, et par conséquent le triple pour atteindre les 600 UI.
- Le lait maternel, quant à lui, est pauvre en vitamine D et dépend également du statut vitaminique de la mère (28-70 UI/L, en moyenne 40 UI/L). Les nourrissons allaités au sein et qui ne sont pas exposés au soleil ne reçoivent par conséquent pas suffisamment de vitamine D pour satisfaire leurs besoins au delà des premiers mois [7].
- Les préparations lactées pour nourrissons, contiennent en moyenne 400 UI/L, ce qui implique qu'un nourrisson devrait ingérer 1 litre de lait par jour pour atteindre les 400 UI quotidiennes recommandées, ce qui est rarement le cas en pratique. En effet une politique

d'enrichissement en vitamine D de certains aliments comme le lait de vache, la margarine, les céréales, les yogourts et certains fromages doit être adoptée.

I.2.2 Apport recommandé et besoins journaliers

En 1992, les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la population adulte française étaient de 12 µg (ou 480 UI) par jour. Ils ont ensuite été abaissés en 2001 à 5 µg (ou 200 UI) par jour.

Finalement, en 2012, l'Académie nationale de médecine française a réévalué cette estimation et recommande désormais un apport quotidien de 800 UI jusqu'à 50 ans, et davantage au-delà. L'apport recommandé la même année par Santé Canada était un peu plus faible : il s'établissait à 600 UI/jour de 9 à 70 ans, et à 800 UI/jour après 70 ans, sur la base d'une « exposition minimale au Soleil » [8].

Tableau I.2 Besoins journaliers en vitamine D.

Age	UI	Ug
Enfant de 1 à 3 ans	600	15
Enfant de 4 à 12 ans	200	5
Femme adulte	800	20
Homme adulte	200	5
Femme enceinte et allaitement	600	15
Plus de 70 ans	800	20

Adulte présentant une ostéoporose quelque soit l'âge et le sexe: Exemple pour un apport journalier de 20 µg de vitamine D nécessaires à une personne à risque 15 minutes d'ensoleillement au minimum + 3 fois par semaine : 150 g de poisson gras Ou tous les jours : 6 gélules d'huile de foie de morue.

I.3 Physiologie

I.3.1 Synthèse

Au niveau de la peau, l'absorption des rayons UVB (dont la longueur d'onde est comprise entre 280 et 320 nm) permettent la formation de vitamine D₃ à partir du 7-dehydrocholestérol, dérivé du cholestérol normalement présent dans l'organisme. Grâce à l'action des UVB de la lumière un des cycles du 7-dehydrocholestérol est cassé.

La molécule s'isomérise spontanément en cholécalciférol encore inactif. Elle est alors métabolisée par le foie en 25-hydroxy-vitamine D, forme qui est dosable communément dans le sang. Cette dernière est transformée par le rein en 1-25-dihydroxy-vitamine D, la forme active de la vitamine [9].

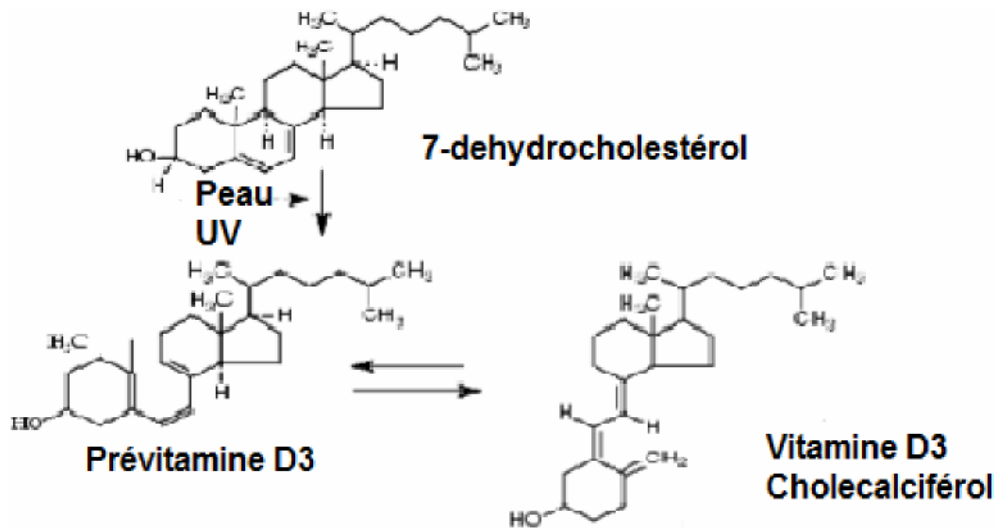


Figure I.4 Synthèse endogène de la vitamine D [10].

La synthèse cutanée est très variable et dépend, entre autres, de l'ensoleillement, de l'âge, de certaines situations physiologiques particulières (exemple : grossesse) et surtout de la pigmentation cutanée de chacun. Les phototypes cutanés permettent de classer les individus selon la réaction de leur peau à une exposition solaire (classification de Fitzpatrick).

Tableau I.3 Classification de Fitzpatrick [11].

Phototype	Couleur de la peau non exposée	Réaction à l'exposition au soleil
I	Blanche	Brûle toujours, ne bronze jamais
II	Blanche	Brûle toujours, bronze un peu
III	Blanche à olive	Brûle un peu, bronze graduellement
IV	Brune claire	Brûle un peu, bronze bien
V	Brune	Brûle rarement, bronze très facilement
VI	Brune foncée à noire	Ne brûle pas, bronze toujours beaucoup

Ainsi :

- Chez un individu à la peau claire (phototype II-III), une exposition de 10 à 15 minutes par jour du corps entier en été produit entre 10 000 et 25 000 UI de vitamine D [12].
- Actuellement, on admet comme suffisante une exposition des bras et des jambes aux UVB, durant 5 à 30 minutes entre 10 h et 15 h, deux fois par semaine [13].
- ~~Le coefficient d'absorption~~ jusqu'à 3 à 5 fois celui d'un phototype clair [14].
- Plus la peau de l'individu est claire mieux les rayonnements UVB sont absorbés et la synthèse de la vitamine D est optimisée.

I.3.2 Absorption

La vitamine D apportée par l'alimentation est hydrophobe et liposoluble. Elle est partiellement absorbée dans la partie terminale de l'intestin grêle, en émulsion avec les sels biliaires. Elle rejoint ensuite la circulation générale alors que la vitamine D formée par irradiation de l'épiderme passe directement dans le sang.

I.3.3 Activation et métabolisme

La synthèse endogène de la vitamine D a commencé au niveau cutané aboutissant à la vitamine D₃. La vitamine D est transportée par la circulation sanguine vers le foie par la protéine de liaison à la vitamine D (ou DBP *vitamin D-bindingprotein*) puis hydroxylée dans le foie par l'enzyme 25-hydroxylase qui fixe un hydroxyle à la place de l'hydrogène du carbone 25, formant la 25-hydroxy vitamine D [25(OH) D] appelée aussi calcidiol stocké dans le foie. Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée, ainsi plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D, plus on fait de la [25(OH) D], la demi-vie de la [25(OH) D] est de l'ordre de trois semaines et sa concentration sérique représente le statut vitaminiq ue D d'un individu, ce composé [25(OH) D] est véhiculé par le plasma dans le glomérule. Toujours lié au DBP, il est filtré par le glomérule et réabsorbé dans le tube proximal du rein [13] où il est transformé par l'enzyme 1- α hydroxylase en 1,25-dihydroxy-vitamine D₃ [1,25(OH)₂D], encore appelée calcitriol qui est l'une des formes hormonales actives (métabolites actifs) dont la demi-vie est courte (environ 4 heures). Ce métabolite actif est transporté dans le sang vers des tissus cibles, se liant avec un récepteur spécifique. Le complexe hormone-récepteur migre vers le noyau cellulaire pour activer ou inhiber des gènes [15].

Son métabolisme et son seuil d'activité (et peut être ses fonctions) semblent varier selon que l'organisme soit celui d'un nourrisson, d'un enfant, d'une femme pré ménopausée, selon sa contamination en certains toxiques (Cadmium, Plomb par exemple), selon les carences ou la disponibilité en calcium, ou encore selon l'origine ethnique [16].

De nombreux tissus sont également capables d'hydroxyler la [25(OH) D] en 1,25(OH)₂D puisqu'ils expriment la 1 α -hydroxylase. Ceci permet d'envisager les propriétés extra-osseuses de la vitamine D. Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via une enzyme, la 24 α -hydroxylase CYP 24 (Cytochrome P450 famille 24) qui induit la production de composés inactifs [24,25(OH)₂ vitamine D et 1, 24,25 (OH)₃ vitamine D] transformés ensuite en acide calcitroïque inactif et éliminé par voie fécale [17] [18].

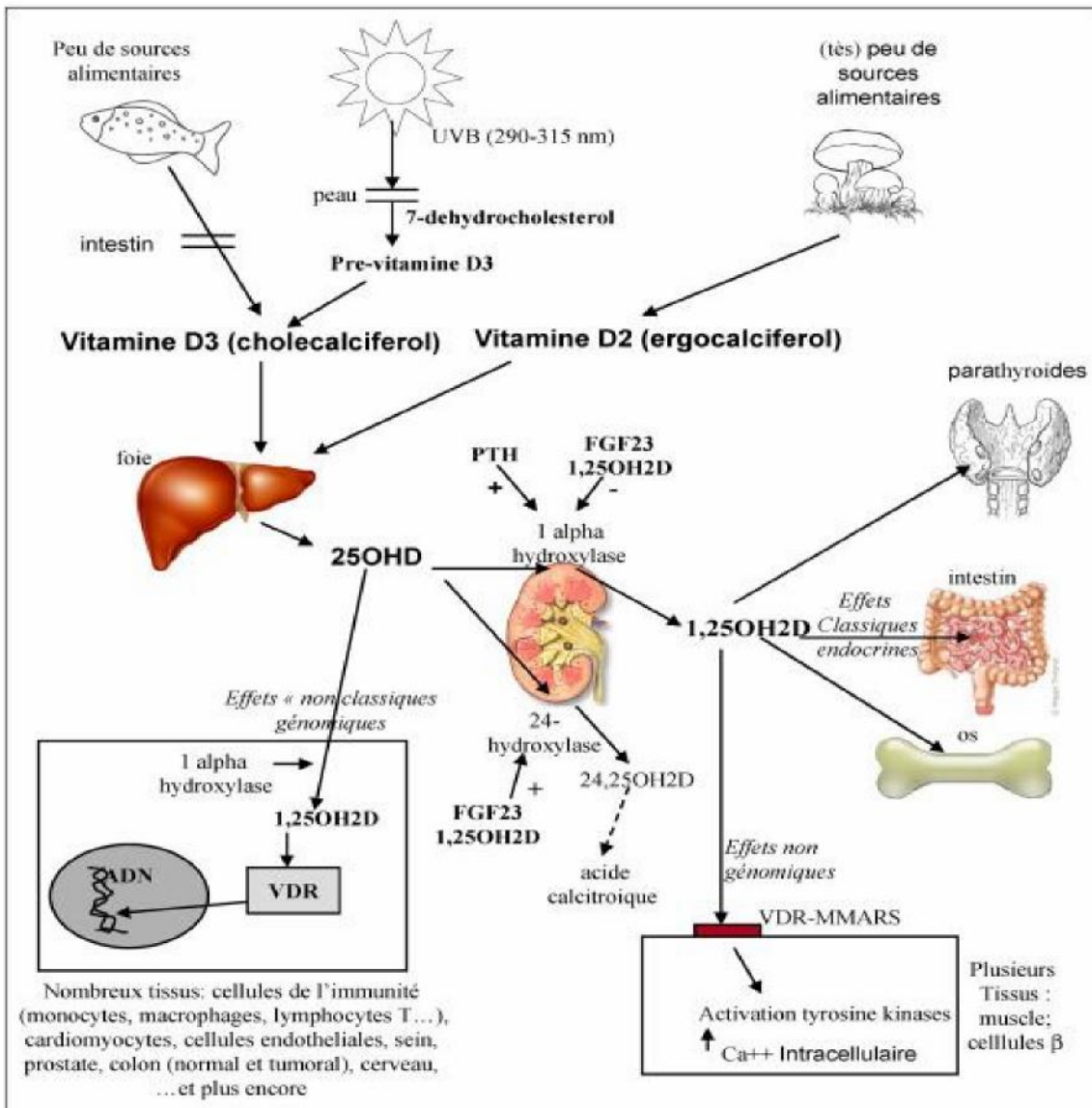


Figure I.5 métabolisme de la vitamine D [18].

I.3.4 Rôle de la vitamine D

La vitamine D joue un rôle important dans le métabolisme phosphocalcique : elle agit essentiellement au niveau de l'intestin en stimulant l'absorption intestinale du Calcium (Ca) et du Phosphore (Ph), entraînant une augmentation de la calcémie et de la phosphorémie.

L'effet du calcitriol est de fournir des quantités suffisantes de Ca et de Ph au niveau de l'os pour permettre la minéralisation de ce dernier [19].

Elle agit surtout sur l'intestin et sur l'os :

- Au niveau de l'intestin elle favorise l'absorption du Calcium et du Phosphore
- Au niveau de l'os elle fixe le Calcium sur l'os ainsi la carence en vitamine D entraîne un défaut de minéralisation du tissu ostéoïde responsable du rachitisme chez l'enfant et de l'ostéomalacie chez l'adulte [20].

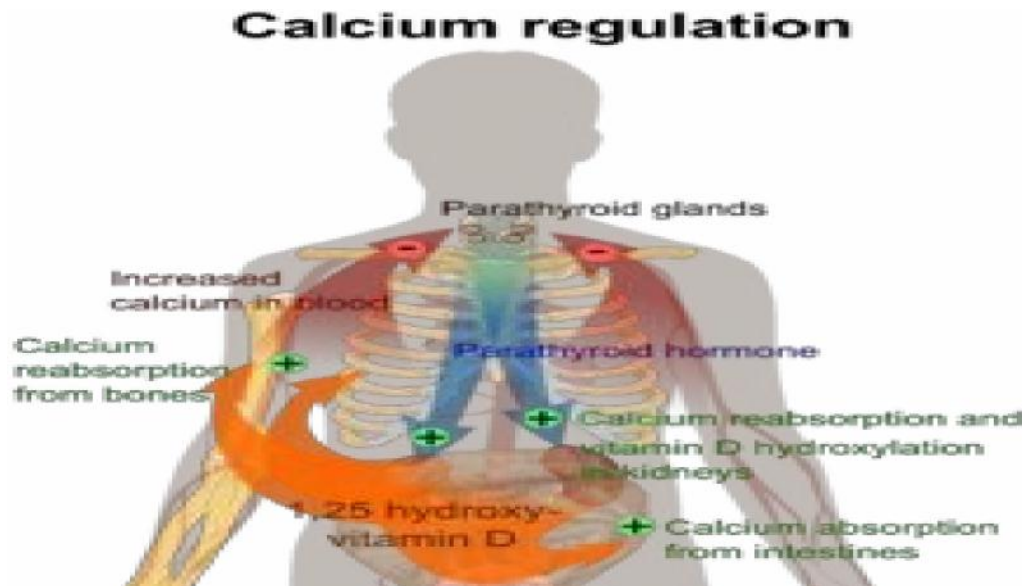


Figure I.6 Régulation du calcium dans le corps humain.

I.3.5 Mécanisme d'action

La vitamine D passe dans le sang et va agir sur des tissus cibles (cellules de l'immunité, cellules endothéliales, sein, cerveau) où elle se lie à un récepteur nucléaire spécifique, le récepteur de la vitamine D VDR (Vitamin D Receptor) situé dans le cytosol de ces cellules. Une fois activé, se lie sur les séquences promotrices présentes sur l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) des gènes cibles, activant leur transcription ce qui expliquerait les effets variés observés. Ce mécanisme hormonal est la base des effets classiques phosphocalciques et osseux de la vitamine D. Il s'agit d'effets génomiques. Une fois lié au calcitriol, le VDR s'associe à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR (Récepteur de l'Acide Rétinoïque)) et se lie ensuite à l'ADN en des sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D VDRE (Eléments de Réponse à la Vitamine D), stimulant (ou inhibant) ainsi la synthèse de protéines.

Les femmes qui ont le plus de vitamine D dans le corps auraient des télomères plus longs que celles qui manquent de cette vitamine ce qui pourrait avoir des effets bénéfiques sur le vieillissement.

I.4 Propriétés médicales de la vitamine D

I.4.1 Puissante hormone augmentant la vitalité dans tout l'organisme

Sous forme de cure, elle combat très efficacement la fatigue chronique, la dépression passagère à modérée, le stress et le manque d'énergie quotidien. En fait l'action de la vitamine D se fait ressentir progressivement, jusqu'à temps que le corps est suffisamment rechargé ses réserves pour pouvoir vraiment faire face à la fatigue importante et aux manques de vitalité

I.4.2 Excellent protecteur du système immunitaire.

Elle renforce l'action du système immunitaire en augmentant la force de réponse des globules blancs et leur nombre, mais aussi la quantité des globules rouge sains dans le corps. Plusieurs études scientifiques ont permis de déterminer qu'un apport suffisant en vitamine D au cours de l'année, permettait de prévenir significativement le nombre de gripes, les angines, les bronchites, les sinusites et les rhumes. En fait, la vitamine D augmente la force de l'ensemble du système immunitaire, et la vitalité des gens qui en produisent suffisamment. Autrement dit, quelqu'un qui a suffisamment de sources de vitamine D pourra répondre correctement aux agressions extérieures et intérieures au corps comme les virus, les bactéries et les maladies.

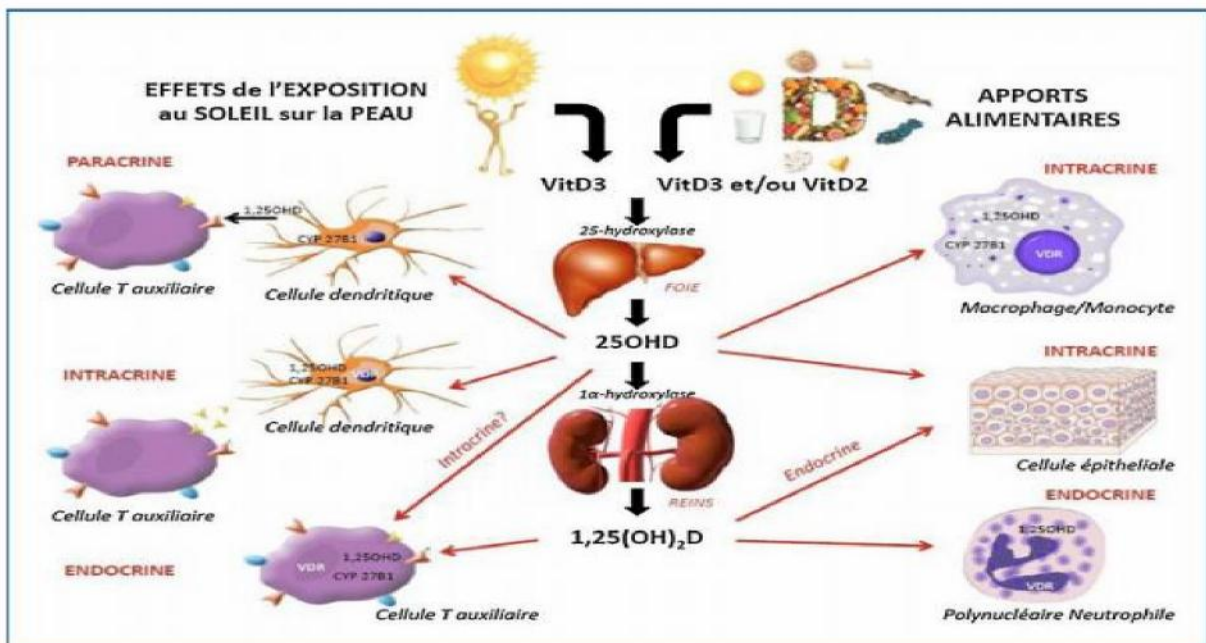


Figure I.7 Représentation schématique montrant comment la vitamine D peut moduler la réponse immunitaire.

I.4.3 Puissant antioxydant et un grand reminéralisant

Elle participe à lutter contre le vieillissement prématuré des cellules, elle améliore ainsi la qualité de la peau, des cheveux, des ongles, des dents, des os et des muscles. De nombreuses études scientifiques sérieuses indiquent que la vitamine D diminue significativement les risques d'ostéoporose, la fragilité des os, des muscles et de squelette. Elle combat efficacement l'arthrose et l'arthrite, et permet de diminuer les douleurs et les inflammations liées. En effet, la vitamine D augmente l'assimilation des vitamines et des minéraux en particulier le calcium, le magnésium et le phosphore (les trois principaux minéraux du corps), qui jouent un rôle majeur dans la santé des os, des muscles, des dents...

I.4.4 Diminution des risques de maladies cardio-vasculaires

Elle semble avoir une très bonne action régulatrice sur les palpitations cardiaques, l'hypertension artérielle, la pression sanguine, grâce à une action rééquilibrante des systèmes du corps. Cependant plus d'études d'envergure sont nécessaires pour déterminer son rôle dans la prévention des maladies du cœur, et dans la prévention des caillots sanguins. Elle diminue également l'acidité globale de l'organisme, en rétablissant l'équilibre du pH sanguin.

La vitamine D combat efficacement la formation de mauvaises graisses et de sucres dans le sang. Elle diminue les effets du mauvais cholestérol, du diabète et de la glycémie élevée [21].

I.5 Dosage de la vitamine D

I.5.1 Méthodes biologiques

Le dosage de la vitamine D est un examen courant de biologie médicale. Il consiste à mesurer la concentration de la vitamine D totale (Ergocalciférol + Cholécalfiérol) dans le sérum prélevé lors d'une prise de sang.

La mesure de la vitamine D n'est pas standardisée et les différentes techniques disponibles (chimiluminescence, techniques immuno-enzymatiques, etc.) ont des spécificités différentes selon les formes de la vitamine D. Les experts s'accordent sur des valeurs souhaitables de 25-hydroxy-vitamine D dans le sang comprises entre 30 et 70 ng/ml [22]. On rencontre aussi des mesures exprimées en nmol/l, avec des valeurs recommandées entre 75 et 175 nmol/L (la conversion de nmol/L à ng/ml se fait en divisant par 2,496 [23]).

On utilise aussi, plus rarement, le dosage du calcitriol pour évaluer une altération du métabolisme de la vitamine D [24] : RVR (rachitisme vitamino-résistant), hypercalcémie de la sarcoïdose, etc.

I.5.2 Méthode d'HPLC .

Protocole de dosage

Extraction de la vitamine D

- ✓ 0,5 mL de sérum des échantillons étudiés ont été placés dans des tubes à essai en verre, après incubation pendant 10 min à température ambiante, 500 µL de méthanol et d'isopropanol (90:10 , v / v) ont été ajoutés et les tubes ont été mélangés au vortex pendant 15 s
- ✓ 1,5 mL d'aliquote de n-hexane ont été ajoutés et les tubes mélangés au vortex pendant 60 s ont été centrifugés à 1000 t/min pendant 3 min. La phase n-hexane a été soigneusement transférée dans des micro-tubes coniques et évaporée à sec avec un courant de N₂.
- ✓ Lorsque d'autres volumes de sérum ont été utilisés pour l'extraction, le volume de méthanolisopropanol et de l'hexane ont été réglés pour donner les mêmes proportions que celles décrites ci-dessus.

Mesures chromatographique

Les extraits des échantillons obtenus ont été redissous dans 125 µL de méthanol, puis injectés à l'aide d'un injecteur automatique (SIL-20A/20AC Autosampler, Shimadzu, Japan) dans une colonne C-18 (Supelcosil LC-18, 5µm: 25cm x 4,6mm). Une unité de gradient passe pression HPLC (LC-20AD UFLC, Shimadzu, Japan) à un débit de 2,3 mL/ min a été utilisé.

Pour la détermination de la 25-OHD, la séparation a été effectuée selon la procédure suivante:

[0 – 7] min, méthanol-eau (85:15, v/v) (solution A) ; 7-25 min, un gradient linéaire de 100% de solution A à un mélange méthanol-isopropanol-eau 100% (87,5:10:2,5, v/v) (solution B).

Entre chaque injection, la colonne a été rincée pendant 10 min avec du méthanol, suivie d'un équilibre avec la solution A pendant 5 min. L'analyte à la sortie de la colonne a été contrôlé à 265 nm par un détecteur UV-Visible (SPD-M20A, Shimadzu, Japan).

I.6 Carence et insuffisance de la vitamine D

En raison de nombreux facteurs influençant les résultats des dosages, il n'y a pas de consensus international sur la valeur normale de la 25-OH-vit D [25]. La carence (sévère) est définie par un taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D inférieur à 25 nmol/l (10 ng/ml).

L'insuffisance est définie par un taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D inférieur à 75 nmol/l (30 ng/ml) [26]. Selon cette définition, la carence concerne plus d'un milliard de personnes sur terre et plus de la moitié des femmes ménopausées. Ainsi la carence en vitamine D peut causer le rachitisme chez l'enfant et de l'ostéomalacie chez l'adulte.



Figure I.8 Maladie de Rachitisme et Ostéomalacie due à la carence en vitamine D.

I.6.1 Symptômes d'un manque de vitamine D [27]

La vitamine D est produite par notre organisme à 80% grâce à la lumière du soleil. Or, en période hivernale, entre le changement d'heure et le mauvais temps, le corps est beaucoup moins exposé aux rayons solaires.

Possédant un rôle essentiel pour les os, une carence en vitamine D peut favoriser la fatigue, la déprime ou encore la sécheresse de la peau. Près de 80% de la population occidentale, et même la majorité des personnes âgées est concerné par ce problème de santé, selon un rapport de l'Académie de Médecine Française (AMF). Découvrez les six signes qui prouvent que vous êtes également carencé en vitamine D.

I.6.1.1 Une sensation de fatigue et d'épuisement

L'ensemble de ces vitamines D stimule la capacité d'absorption du calcium et du phosphore, un minéral, de l'intestin en réglant leur teneur dans le sang. Elles permettent également de lutter contre la fatigue et boostent le système immunitaire. Carencé, il devient plus difficile d'être énergique.

I.6.1.2 Une faiblesse musculaire

La vitamine D joue un rôle essentiel dans le maintien de la masse musculaire. Une étude française révèle qu'un manque peut engendrer une sarcopénie, soit une diminution anormale de la force et de la masse des muscles. Chez les seniors, ces carences sont souvent associées à une perte musculaire.

I.6.1.3 Une déprime

La déprime hivernale est souvent liée à un manque de lumière. Selon les chercheurs, il y aurait un lien entre une carence en vitamine D et la dépression. Une étude autrichienne menée sur 25 patients dépressifs a montré qu'ils indiquaient un taux de vitamine D plus bas que des individus en bonne santé. Des scientifiques pensent que l'hormone protégerait les neurones qui synthétisent la dopamine et la sérotonine. Deux neurotransmetteurs indispensables au bon fonctionnement du cerveau.

I.6.1.4 Une peau sèche

Une peau anormalement sèche peut avoir pour origine une carence en vitamine D. Cette dernière intervient dans l'hydratation de la peau et des tissus. Elle aide également à vaincre certaines maladies de la peau.

I.6.1.5 Une fragilité osseuse

Un déficit provoque une fragilité des os. Perte de résistance osseuse, redondance des fractures, douleurs articulaires peuvent être liées à une carence. Les enfants peuvent être sujets au rachitisme. Une maladie des os croissants qui se manifeste par des retards de croissance et du développement ainsi que des troubles du sommeil.

I.6.1.6 Des crampes

La sécheresse provoquée par une carence en vitamine D peut également intervenir au niveau de la lubrification des articulations qui provoque des douleurs, des crampes et des raideurs au réveil.

I.6.2 Causes de la carence en vitamine D

Les situations de carence sont souvent en rapport avec une exposition insuffisante au soleil.

Les principaux groupes à risque sont les suivants :

- > les personnes âgées séjournant en institution et les personnes très âgées en général (peu d'exposition solaire, baisse de l'exposition).
- > les personnes à peau foncée ou noire
- > en hiver, les personnes vivant à des latitudes élevées (cas de la France métropolitaine) [26]. car l'angle d'incidence du soleil est faible, si bien que les UV-B responsables de la synthèse de la vitamine D sont absorbés davantage par la couche d'ozone.
- > les personnes qui ne peuvent s'exposer au soleil en raison de maladies de peau (vitiligo, etc.).
- > les personnes souffrant d'un excès de poids (la vitamine D est stockée dans les graisses). Les personnes obèses pourraient avoir besoin de deux à trois fois plus de vitamine D que les autres [27] (l'exposition est difficile, puisque la molécule peine à entrer en contact avec la lumière).
- > les enfants nourris au sein, si la mère ne prend pas un supplément approprié [28], [29]. En effet il est souligné dans cette étude que la recommandation de 400 UI par jour est largement insuffisante pour la mère et à plus forte raison pour l'enfant, mais que 6 400 UI se sont avérés efficaces et sécuritaires. Leur conclusion est que 2 000 UI ou plus sont obligatoires pour combler les besoins du nourrisson.
- > les personnes souffrant d'une obstruction des voies biliaires (malabsorption des graisses).
- > les personnes souffrant d'une insuffisance rénale.

D'autres facteurs incluent :

- > Vivre en intérieur et se déplacer en voiture, les vitres bien que laissant passer la lumière, ne permettent pas la formation de vitamine D par la peau car elles bloquent les UVB.
- > La formation de vitamine D nécessite du cholestérol ou de l'ergostérol. Les médicaments qui baissent le cholestérol gênent la production de vitamine D.
- > Le port permanent de vêtements couvrants [32].

I.6.3 Risques associés à la carence en vitamine D

Les études citées sont essentiellement des études observationnelles montrant une corrélation entre un taux sanguin faible de vitamine D et divers événements. Cette corrélation ne suffit pas naturellement pour affirmer qu'il s'agit d'une conséquence d'un déficit mais fait simplement poser la question d'un rapport possible de cause à effet.

Une carence en vitamine D serait associée à un excès de mortalité, toutes causes confondues [33]. Une autre étude a montré une mortalité en forme de courbe en J inversé avec une valeur optimale à 50-60 nmol/L. La mortalité était supérieure avec des valeurs plus basses ou plus hautes.

Une carence en vit D provoquerait une faiblesse et des douleurs musculaires [33] (la vitamine D est nécessaire à la relaxation musculaire indépendamment des valeurs du Ca et des Ph sanguins) et à un stade plus avancé, une ostéomalacie chez l'adulte. Elle augmente le risque de fracture et peut être cause de rachitisme chez l'enfant.

La carence en vitamine D serait associée avec un risque plus important de cancer du sein [34], du tube digestif et de la prostate. Des chercheurs ont montré que la vitamine D ralentit l'action d'une protéine clé dans le processus de développement des cellules cancéreuse du côlon. La stimulation du récepteur de la vitamine D inhibe l'action de la protéine β -caténine, bloquant la transformation de cellules intestinales en cellules cancéreuses. Le manque de vitamine D rend le cancer plus agressif, par contre la protection n'influence pas l'apparition des tumeurs mais réduit leur agressivité pendant la phase de croissance. La vitamine D joue donc un rôle protecteur important dans le développement du cancer du côlon et une carence en cette vitamine est un facteur de risque [35].

La carence en vitamine D serait associée avec un risque plus important de maladies cardiovasculaires. La concentration sanguine en vitamine D serait inversement corrélée à la prévalence de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'obésité [36].

Un taux bas de vitamine D semble être corrélé avec un déficit cognitif chez la personne âgée. Une carence en vitamine D pourrait multiplier par deux le risque de schizophrénie [37]. Il semble exister une corrélation inverse entre le taux sanguin de vitamine D et le risque de développer une sclérose en plaques. Cette corrélation n'a été retrouvée que chez les personnes à la peau blanche.

Au cours de la grossesse, la carence en vitamine D a plusieurs conséquences chez la femme enceinte : risque accru de pré-éclampsie, de petit poids de naissance, de vaginose bactérienne [38].

Le taux sanguin de vitamine D semble inversement corrélé avec le risque de dépression chez la personne âgée. Toutefois une supplémentation en cette vitamine ne permet pas de diminuer ce risque [39].

I.7 Spectre théorique de la vitamine D

La longueur d'onde correspondante à l'absorbance maximale est de $\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ nm}$ prise pour des dosages de la vitamine D en RP-HPLC et son coefficient d'extinction molaire est de $\epsilon = 18300 \text{ cm}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{L}$ [40]. Le spectre théorique caractéristique de la vitamine D est représenté ci-dessous :

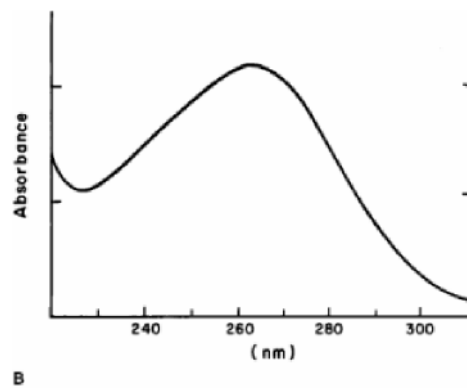
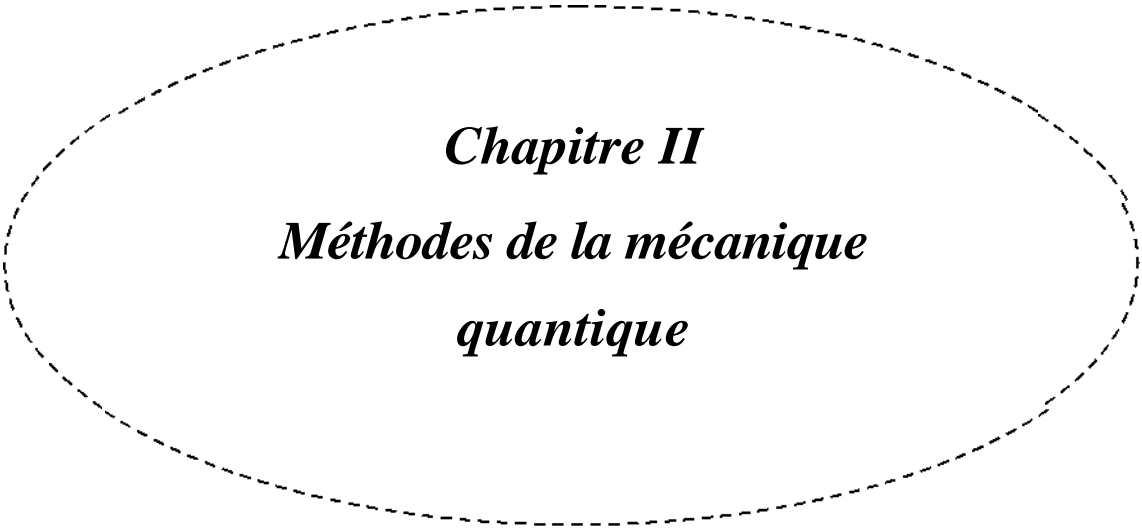


Figure I.9 Le spectre caractéristique de la vitamine D



Chapitre II
Méthodes de la mécanique
quantique

II.1 Introduction

Les méthodes de calcul en chimie théorique, ont été développées dans le but de permettre la modélisation et l'évaluation de certaines propriétés physico-chimique d'une molécule, en particulier son énergie et de déterminer la géométrie ou la configuration des atomes d'une molécule qui correspond à la conformation stable. Il existe deux grandes familles de méthodes :

- **La Mécanique Moléculaire (MM)** basée sur les calculs de mécanique classique permettant de calculer l'énergie stérique d'un système. L'outil de base pour cette approche est le "**champ de force**"

- **La Mécanique Quantique (MQ)** basée sur la résolution de l'équation dite équation de Schrödinger [41]. La résolution de cette équation permet d'obtenir des informations précises sur les propriétés géométriques et électroniques de la molécule. Les calculs peuvent être de type ab-initio ou semi-empirique (exp : CNDO, PM3). Les calculs semi-empiriques traitent seulement les électrons de valence et utilisent un hamiltonien simplifié faisant appel à des facteurs de correction basés sur des données expérimentales. Il y a une autre façon de résoudre l'équation de Schrödinger, qui est la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), utilisant la densité électronique du système étudié. Cette méthode tient compte de la corrélation électronique, actuellement elle est très utilisée.

II.2 Equations et principes fondateurs

II.2.1 Equation de Schrödinger

La chimie quantique est basée sur la résolution de l'équation de Schrödinger [42] afin de déterminer l'énergie et la fonction d'onde d'une molécule. L'équation de Schrödinger indépendante du temps pour une molécule s'écrit

$$\hat{H} \Psi_{\tau\sigma\tau}(r, R) = E_{\tau\sigma\tau} \Psi_{\tau\sigma\tau}(r, R) \quad (1)$$

- ✓ \hat{H} est l'opérateur Hamiltonien
- ✓ E est l'énergie totale de la molécule
- ✓ Ψ est la fonction d'onde
- ✓ r et R définissent les coordonnées des électrons et des noyaux, respectivement.

L'opérateur hamiltonien total de la molécule \hat{H} , s'écrit comme la somme des énergies cinétiques et potentielles des noyaux et des électrons

$$H_{TOT} = T_N + T_e + V_{Ne} + V_{ee} + V_{NN} \quad (2)$$

Soit en unité atomique :

$$H_{TOT} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^N \sum_{B=1}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

$$T_N = \sum_{A=1}^N \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 \quad \text{Energie cinétique des N noyaux de masse } M_A$$

$$T_{Ne} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad \text{Energie cinétique des n électrons}$$

$$V_{Ne} = - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad \text{Energie potentielle attractive noyaux-électrons}$$

$$V_{ee} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{Energie potentielle répulsive électrons-électrons}$$

$$V_{NN} = \sum_{A=1}^N \sum_{B=1}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad \text{Energie potentielle répulsive noyaux-noyaux}$$

Avec:

n est le nombre total d'électrons, i et j les indices des électrons, N est le nombre total de noyaux, A et B les indices des noyaux. La résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour les systèmes hydrogénoïdes. Dans tous les autres cas, il faut avoir recours à des approximations [43]

Les approximations non relativistes et de Born Oppenheimer suivantes sont introduites pour résoudre l'équation (1).

- **L'approximation non relativiste** : consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins.

- **L'approximation de Born Oppenheimer [44]**: Il s'agit de la première approximation de la chimie quantique. Les noyaux sont beaucoup plus lourds que les électrons, et se déplacent beaucoup plus lentement que les électrons, dans ces conditions et pour une position donnée de l'ensemble des noyaux, les électrons ajustent leurs positions. Ainsi, le terme d'énergie cinétique des noyaux T_N peut être négligé. Donc : $T_N = 0$

Ce qui conduit à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique ;

avec : $\hat{H}_{\text{électronique}} = T_e + V_{Ne} + V_{ee}$, appelé Hamiltonien

électronique .

Donc le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est de la forme :

$$\hat{H}_{\text{elec}} \Psi_{\text{elec}} = E_{\text{elec}} \Psi_{\text{elec}} \quad (5)$$

II.3 Méthodes semi-empiriques [45]

Les méthodes semi-empiriques sont des méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes ab-initio, les méthodes semi-empiriques négligent une grande partie des intégrales, en les corrélant à des données expérimentales [46] (c'est à dire une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré)). Ces méthodes ne considèrent que les électrons de valence, on trouve un grand nombre de méthodes :

Les méthodes semi empiriques les plus utilisées sont MNDO (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap), AM1 (Austin Model 1): et PM3 (Parametric Method 3) [47]

- La méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap):

Proposée par Dewar et Thiel en 1977 est basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués

- **La méthode(AM1)** : La méthode AM1, développée par Dewar en 1985, est la plus utilisée et donne souvent de très bons résultats pour un temps de calcul très réduit par rapport aux méthodes ab initio.

- **La Méthode (PM3)** :PM3 développée par Stewart, qui est une paramétrisation de la méthode AM1; PM3 a été paramétrée pour plusieurs éléments principaux et quelques métaux de transition, dernièrement, ces méthodes commencent à introduire un traitement des électrons d : méthodes AM1/d, PM3/d... La méthode PM3 se diffère de AM1 seulement par les valeurs des paramètres, La méthode **PM6** est une version améliorée de la méthode PM3 introduite par Stewart en 2005.

II.4 Méthode ab-initio

Les calculs sont généralement plus complexes, nécessitant de gros moyens informatiques. Les calculs ab initio proviennent, soit des méthodes de Hartree Fock (et post-Hartree Fock) utilisant la fonction d'onde pour décrire le système quantique, soit de celles de la théorie de la fonctionnelle de la densité(DFT) qui utilise la densité électronique. Le

principal avantage de la DFT est l'économie du temps de calcul et la qualité des résultats obtenus.

II.4.1 Méthode de Hartree-Fock (méthode basée sur la fonction d'onde)

La méthode de Hartree-Fock [48] est une méthode plus élaborée, donc plus complexe pour résoudre les équations qui en découlent, par rapport à la méthode de Hückel ou les méthodes semi-empiriques. On sait que le déterminant de Slater représente correctement la fonction d'onde d'un système composé de n électrons, dans l'approximation orbitalaire où les spin-orbitales sont mono-électroniques :

$$\frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \vec{\chi}_1 & \vec{\chi}_2 & \dots & \vec{\chi}_i & \vec{\chi}_j & \dots & \vec{\chi}_N \end{vmatrix} \quad (6)$$

Avec $\vec{\chi}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$

L'énergie totale s'écrit :

$$\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = \sum_{i,j} \langle \vec{\chi}_i | \hat{h} | \vec{\chi}_j \rangle - \sum_{i,j} \langle \vec{\chi}_i | \hat{g} | \vec{\chi}_j \rangle \quad (7)$$

La minimisation de cette énergie totale conduit aux équations de Hartree-Fock. Ces équations

$$\hat{F} \vec{\chi}_i = \epsilon_i \vec{\chi}_i \quad (8)$$

définissent un opérateur F, appelé Hamiltonien de Hartree-Fock, qui vérifie la

relation:

$$\hat{F} = \hat{h} + \sum_j \int \chi_j^*(\vec{r}') \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \chi_j(\vec{r}') d\tau' - \sum_j \int \chi_j^*(\vec{r}') \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \chi_j(\vec{r}) d\tau' \quad (9)$$

Les intégrales J_{ij} appelées intégrales coulombiennes qui représentent les termes classiques (électrostatiques) de répulsion électronique entre les électrons i et j

$$- K_{ij} = \int \chi_i(\vec{r}) \chi_j(\vec{r}') \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \chi_j^*(\vec{r}') \chi_i^*(\vec{r}) d\tau d\tau' \quad (9)$$

Les intégrales dites d'échange sont la conséquence directe de l'antisymétrie de la fonction d'onde qui correspond à l'échange des deux électrons contenus dans les deux

orbitales, et qui n'a pas d'interprétation en mécanique classique.

$$\text{On obtient finalement : } E = \sum e_k - \sum_{l>k} \sum [\langle \chi_k | J_l | \chi_k \rangle - \langle \chi | K_l | \chi_k \rangle] \quad (10)$$

En appliquant le principe variationnel, la meilleure fonction d'onde décrivant le système doit être celle qui correspond à un minimum de l'énergie. L'écriture de cette condition d'extremum de l'énergie par rapport à chaque spin-orbitale conduit à un ensemble d'équations appelées équations de Hartree-Fock, comme indiqué ci-dessus, de la forme:

$$\hat{F}\chi_k = e_k \chi_k \quad (11)$$

Et qui définissent un ensemble de fonctions parmi lesquelles se trouvent des spin-orbitales permettant de construire un déterminant de Slater qui approche le mieux la fonction d'onde multiélectronique du système étudié. Dans le cas d'un système multiélectronique à couche fermées, c'est-à-dire comportant des orbitales occupées par 2 électrons, les équations de Hartree-Fock peuvent alors se simplifier en équation de Roothaan [48] :

$$\sum_i C_{ii} [F_{ik} - e_i S_{ik}] = \quad (12)$$

$$\Phi_i = \sum_i^N C_{ii} \phi_i \quad \text{Avec :} \quad (13)$$

$$S_{ik} = \langle \phi_i | \phi_k \rangle \quad (14)$$

Ces équations de Roothaan peuvent se simplifier sous forme matricielle :

$$F.C = S.C.e \quad (15)$$

II.4.2 Les méthodes post Hartree-Fock

Dans la théorie Hartree-Fock, l'énergie la plus basse pouvant être obtenue est E_{HF} , c'est la limite Hartree-Fock. Or, cette théorie est approximative où l'énergie de corrélation des électrons n'est pas prise en compte. Les électrons de spin opposés (particulièrement ceux situés dans des orbitales ayant des parties spatiales similaires) exercent, en effet, les uns sur les autres des forces répulsives dépendant de leurs positions instantanées. Or, dans le modèle des particules indépendantes de Hartree-Fock, cet effet est en partie négligé puisque l'on suppose que chaque électron se trouve dans le champ moyen créé par tous les autres. La contribution à l'énergie totale de cette interaction inter électronique d'origine quantique est faible, mais elle devient importante lorsque de petites différences d'énergie doivent être calculées. L'approximation de Hartree-Fock donne la meilleure représentation d'une fonction

d'onde décrite par un seul déterminant de Slater. Cependant étant donné que les électrons interagissent relativement à un champ moyen alors l'énergie calculée n'est pas très précise, elle ne représente qu'environ 99% de l'énergie totale. La différence c'est-à-dire environ 1% restant, porte le nom de l'énergie de corrélation.

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exact}} - E_{\text{HF}}$$

Cette énergie est toujours négative puisque le principe vibrationnel assure que l'énergie E_{HF} est toujours supérieure à E_{exact} . Pour récupérer cette énergie de corrélation, on a recours aux méthodes dites de post-HF.

Il existe deux types de méthodes de corrélation électronique :

- Les méthodes vibrationnelles telles que l'interaction de configuration (CI), l'interaction de configuration multi référence (MRCI) et la méthode du champ auto cohérent multi-configurationnelle (MCSCF).

- Les méthodes de perturbation telles que la méthode de Møller Plesset (MBPT) et la méthode de clusters couplés (CC).

II.5 Déterminant de Slater [49]

II.5.1 Spin de l'électron : postulat d'exclusion de Pauli [50]

Le fait, qu'il existe un quatrième nombre quantique m_s dû à l'existence du spin de l'électron, où m_s ne peut prendre que 2 valeurs: $+1/2$ et $-1/2$. Donc tout électron dans le cas d'un atome hydrogénoïde est caractérisé par l'ensemble de ses quatre nombres quantiques n, l, m, m_s . La propriété fondamentale est que deux électrons ne peuvent avoir les mêmes valeurs des quatre nombres quantiques : c'est le principe d'exclusion de Pauli (deux électrons peuvent occuper une même orbitale atomique si et seulement si ils ont des spins opposés). Toute orbitale atomique est repérée par les trois nombres quantiques n, l, m . avec la prise en compte du postulat de Pauli, elle ne peut décrire plus de deux électrons (une orbitale ne peut être occupée que par deux électrons au maximum) : ces deux électrons auront une valeur de spin différente. L'un des électrons aura un spin $+1/2$ et l'autre électron un spin $-1/2$. D'où la représentation habituelle : spins « up and down » pour deux électrons dans une OM (flèches vers le haut/bas pour les électrons). Compte tenu de l'indiscernabilité des électrons, le principe de Pauli impose que la fonction d'onde électronique d'un système composé de plusieurs électrons doit être antisymétriques on permute les numéros de deux électrons, soit :

Où $\vec{x}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$, par convention la notation $\vec{x}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$ est le vecteur qui contient la position \vec{r}_k de l'électron k dans l'espace et la valeur de son spin .

II.5.2 La théorie des orbitales moléculaires (OM)

La fonction d'onde est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater construit à partir de spin-orbitales. Pour les molécules, la fonction d'onde moléculaire est construite comme un déterminant de Slater basé sur des fonctions moléculaires. C'est ce que l'on appelle : LCAO-MO Linear Combination of Atomic Orbitals – Molecular Orbitals. La méthode LCAO-MO peut être employée efficacement pour déterminer la structure électronique (fonction d'onde et énergie). On identifie les orbitales atomiques de chaque atome de la molécule qui peuvent contribuer aux formations d'orbitales moléculaires (ce choix est basé principalement sur les symétries des orbitales et leurs énergies, qui toutes deux doivent être compatibles), et on écrit la fonction d'onde moléculaire comme une combinaison linéaire de ces orbitales atomiques. On applique le principe variationnel pour déterminer les coefficients de la combinaison linéaire. On obtient alors les orbitales moléculaires (OM) du système et leurs énergies. Il s'agit alors de remplir les OM par les électrons (occupations possibles, 0, 1 et 2 électrons au maximum), et la fonction d'onde totale du système est connue par ce remplissage d'OM. L'énergie est la somme des énergies des OM remplies, somme pondérée par les taux d'occupation des OM (0, 1 ou 2).

Pour des molécules poly-atomiques quelconques et de taille importante, cela devient impossible à réaliser, et l'on passe aux calculs de Chimie Quantique dans la représentation Hartree-Fock ou Fonctionnelle de la densité (DFT), pour les méthodes élaborées. Des méthodes simplifiées comme Hückel ou semi-empiriques sont également employées. Les calculs sont réalisés numériquement.

II.5.3 Les bases d'orbitales atomiques [51]

Orbitales de type Slater (STO) [52]

La base initialement employée dans les calculs de Chimie Quantique est la base des orbitales de Slater, appelée Slater Type Orbital (STO).

On devrait optimiser les coefficients de l'expansion ainsi que les valeurs de l'exposant ζ . Mais c'est un énorme travail. Dans la pratique, les exposants ζ ont été optimisés pour les différents atomes individuellement et restent fixés à ces valeurs.

Par la suite les différentes intégrales à calculer avec ce type d'orbitales sont difficiles à évaluer. C'est pourquoi ces orbitales ont été substituées par d'autres types de bases, notamment la base des fonctions gaussiennes, qui permettent de simplifier les expressions mathématiques à évaluer, telles que les intégrales etc...

Orbitales de type gaussienne (GTO) [53]

On note les orbitales gaussiennes avec GTO pour Gaussian Type Orbital :

Les GTO sont très différentes des STO pour les petites distances r . C'est le défaut lié à ce type d'orbitales pour décrire correctement les liaisons chimiques à l'aide de ces fonctions gaussiennes. Une fonction de Slater peut s'écrire comme une combinaison linéaire de fonctions gaussiennes. On dit que l'on ajuste une fonction de Slater par une combinaison de fonctions gaussiennes, suivant diverses combinaisons. On parle alors de STO-1G, STO-2G, STO-3G, STO-6G, où l'on a respectivement $N = 1$, $N = 2$, $N = 3$ et $N = 6$ pour l'ajustement. On sait que $N = 3$ donne de bons résultats et $N = 6$ d'excellents résultats.

Bases STO-NG (N=1, 3, 6) [54]

Ces bases d'orbitales ont été très populaires dans les années 80. Un problème de ces bases est que l'exposant ζ des gaussiens est fixé quelle que soit la valeur de n . Pour régler ce problème, il faut permettre d'ajuster la forme des orbitales atomiques. Pour cela, l'orbitale atomique est sous forme d'une somme de deux fonctions STO qui diffèrent l'une de l'autre par leur exposant ζ . Les bases générées de cette façon sont notées double-zeta. En général, on représente seulement les orbitales de valence de cette manière, alors que les orbitales de cœur conservent une représentation à une seule fonction STO. On parle alors de base split-valence.

Notation employée : N-MPG :

- N est le nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour décrire les orbitales de cœur.
- - signifie split-valence c'est à dire traitement différent des orbitales de cœur et de valence
- M et P désignent le nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour ajuster les STO.
- G désigne une gaussienne

Par exemple : la base 6-31G est très populaire Pour un Carbone ($1s^2 2s^2 2p^2$) :

- 6 gaussiennes sont utilisées pour décrire l'orbitale de cœur $1s$
- (-) signifie split-valence : les orbitales de valence $2s$ et $2p$ sont représentées par une paire $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_1)$ et $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_2)$

- 3 gaussiennes sont employées pour ajuster $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_1)$
- 1 gaussienne est employée pour ajuster $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_2)$

Si l'on ajoute un astérisque à la fin de la notation (Ex : 6-3 1G*) : on ajoute des termes de polarisation, qui vont permettre de tenir compte des distortions des orbitales lorsque les atomes s'approchent les uns des autres.

On ajoute ainsi des orbitales 2p à des orbitales 2s afin d'éliminer le caractère isotrope sphérique de l'orbitale 2s, ou bien on ajoute des orbitales 3d aux orbitales 2p pour donner des formes asymétriques, etc ..., quand on utilise un seul astérisque cela signifie que les orbitales de polarisation concernent tous les atomes à l'exception de l'hydrogène, pour l'inclure il faut rajouter un deuxième astérisque. On définit une base double-Zeta (triple ou quadruple Zeta) où chaque orbitale atomique est représentée par deux (trois, quatre) fonctions gaussiennes contractées.

II.6 Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Fonctionnelle Theory, DFT)

Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité, on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent L.H. Thomas (1927), E. Fermi (1927, 1928) et P.A. Dirac (1930) sur le modèle du gaz d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT, est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de donner une relation entre la densité électronique et l'énergie [56]. La DFT a véritablement été relancé avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [57], qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique. Les deux théorèmes montrent l'existence d'une fonctionnelle de la densité qui permet de calculer l'énergie de l'état fondamental d'un système.

II.6.1 Théorèmes et Equations de Hohenberg-Kohn

Le formalisme de base de la DFT est basé sur le théorème de Hohenberg-Kohn (1964) [58]. Cette approche s'applique pour tout système à plusieurs particules en interaction évoluant dans un potentiel externe. Elle repose sur deux théorèmes :

Théorème 1: La densité électronique $\rho(r)$ est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système quelconque. En d'autres termes, il existe une correspondance biunivoque entre la densité électronique de l'état fondamental $\rho_0(r)$ et le

potentiel externe $V_{ext}(r)$ et donc entre $\rho_{fond}(r)$ et la fonction d'onde de l'état

fondamental Ψ_{fond}

$$E = E_{\rho_{fond}} = F_{HK}[\rho_{fond}] + \int V_{ext}(r) \rho(r) dr \quad (16)$$

Avec : $F_{HK}[\rho_{fond}] + T[\rho] + V[\rho]$ (17)

$F_{HK}[\rho_{fond}]$: La fonctionnelle de Hohenberg et Kohn.

$T[\rho]$: L'énergie cinétique

$V[\rho]$: L'interaction électron-électron

Nous savons que la densité électronique de l'état fondamental est suffisante pour obtenir toutes les propriétés de cet état mais comment savoir si une densité quelconque est celle de l'état fondamental ? Ceci est l'objet du deuxième théorème de Hohenberg et Kohn.

Théorème 2 : Ce second théorème stipule que la fonctionnelle de la densité qui permet d'accéder à l'énergie de l'état fondamental donne la plus basse énergie si la densité est celle de l'état fondamental. Ce théorème se base sur le principe variationnel analogue à celui proposé dans l'approche de Hartree-Fock pour une fonctionnelle de la fonction d'onde, mais appliqué cette fois à une fonctionnelle de la densité électronique :

$$\frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} = 0 \quad (18)$$

Ce deuxième théorème peut être énoncé de la façon suivante :

L'énergie associée à toute densité d'essai satisfaisant aux conditions aux limites, et à un potentiel $V_{ext}(r)$ est supérieure ou égale à l'énergie associée à la densité électronique de l'état fondamental. En résumé : toutes les propriétés d'un système défini par un potentiel externe V_{ext} peuvent être déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental. L'énergie du système $E(r)$ atteint sa valeur minimale si et seulement si la densité électronique est celle de l'état fondamental. Comme décrit plus haut, la théorie DFT est au stade des équations de Kohn-Sham, une théorie parfaitement exacte (mises à part l'approximation de Born-Oppenheimer et les approches numériques discutées précédemment) dans la mesure où la densité électronique qui minimise l'énergie totale est exactement la densité du système de n électrons en interaction. Cependant, la DFT reste inapplicable car le potentiel d'échange-corrélation (contenant également la correction à l'énergie cinétique) reste inconnu. Il est donc nécessaire d'approximer le potentiel d'échange-corrélation.

II.6.2 Approximation utilisées en DFT

II.6.2.1 Approximation de la densité locale (LDA)

Dans un seul cas modèle, celui du gaz uniforme d'électrons (correspondant assez bien aux électrons de la bande de conduction d'un métal). Dans cette approximation LDA (Local Density Approximation), la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \epsilon_{xc}(\rho(r)) dv \quad (19)$$

Son extension aux systèmes sans contrainte de spin (unrestricted) prend le nom de LSD (Local Spin Density). La fonctionnelle d'échange-corrélation distingue les densités α et β sous la forme :

$$E_{xc}^{LSD}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(r) \epsilon_{xc}(\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r)) dv \quad (20)$$

Ces approximation fournissent souvent d'assez bonnes propriétés moléculaires (géométrie, fréquences), mais conduisent généralement à de très mauvaises données énergétiques telles que l'énergie de liaison etc.

II.6.2.2 Approximation du gradient généralisé (GGA)

Pour pallier les défauts des méthodes LDA et LSDA, l'approximation du gradient généralisé considère des fonctions d'échange-corrélation dépendant non seulement de la densité en chaque point, mais aussi de son gradient, de la forme générale :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla \rho_\alpha, \nabla \rho_\beta) dv \quad (21)$$

La partie d'échange est en général la fonctionnelle de Becke (B), la partie de corrélation celle de Lee, Yang et Parr (LYP) ou celle de Perdew-Wang (PW) avec les variantes 86 et 91, d'où finalement les mots-clés BLYP, BPW86 et BPW91. Enfin, il s'est avéré que dans les méthodes LDA, il y avait du bon à prendre, que d'autre part, comme on l'a vu, la méthode HF peut traiter correctement l'énergie d'échange, d'où des méthodes hybrides, basées sur une combinaison empirique de ces énergies ; avec l'énergie GGA. La plus répandue est la méthode de « Becke à trois paramètres » (B3) qui conduit à la fonctionnelle B3LYP, utilisant la fonctionnelle LYP pour la partie GGA. Les paramètres ont été ajustés pour reproduire les valeurs des énergies. La partie GGA peut être également les fonctionnelles PW91 et PW86.

$$C_F = \frac{3}{4\pi} (3\pi^2)^{2/3} \quad (29)$$

Et $a = 0.04918$, $b = 0.132$, $c = 0.2533$, $d = 0.349$.

Perdew et Wang ont aussi proposé une autre fonctionnelle de corrélation sous le nom PW91 à partir de la fonctionnelle VWN :

$$E_c^{PW91} = \int \rho [\varepsilon_c(r_s) + H_1(t, r_s) + H(t, r)] \quad (30)$$

Où r_s est définie dans l'expression suivante :

$$r_s = \frac{1}{\sqrt{3}} \frac{1}{\rho} \quad (32)$$

t : gradient réduit définie dans :

$$S = \frac{\Delta\rho}{K_f \rho} \quad (32)$$

avec

$$K_s = \frac{\nabla\rho}{2g\rho} \quad (33)$$

$$g = \frac{(1+\xi)^{2/3} + (1-\xi)}{2} \quad (34)$$

$$K_s = \left(\frac{4K_F}{\pi} \right)^{1/2} \quad (35)$$

$$2\alpha = \frac{1}{\sqrt{2}} \left(\frac{1}{A} + \frac{1}{B} \right) \quad (36)$$

$$\exp(-2\alpha\varepsilon_c(r_s)) \quad (38)$$

avec:

Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières énergétique par rapport à l'approximation locale LDA. Les approximations LDA et GGA ont été développées essentiellement dans les années 1960-1980. Depuis,

de nouvelles fonctionnelles ont été proposées, dans le but de dépasser les limites des approximations énoncées ci-dessus. Il y'a ensuite introduction des méthodes hybrides qui ont comme but de corriger les défauts des approximations LDA et GGA. Ce sont les fonctionnelles qui ont le plus de succès auprès des utilisateurs, les plus utilisées étant les fonctionnelles B3LYP et PBE.

II.6.5 Les fonctionnels hybrides [63] [64]

Les fonctionnelles dites «hybrides »sont basées sur le formalisme de la connections adiabatique [63], dont le principe est d'utiliser l'énergie d'échange de Hartree-Fock dans le formalisme de Kohn-Sham. La formule de la connections adiabatique justifie théoriquement la détermination de l'énergie d'échange HF à partir de l'énergie des orbitales Kohn-Sham:

$$E_{xc} = \langle \Psi_\lambda | V_{xc}(\lambda) | \Psi_\lambda \rangle \quad (39)$$

λ appelé paramètre de couplage qui prend:

- la valeur 0 pour un système d'électrons non interagissant entre eux (l'énergie de corrélation est nulle et le terme d'échange est celui de Hartree Fock).
- la valeur 1 pour un système complètement interagissant.

Et est prise comme une moyenne des deux valeurs extrêmes:

$$\frac{1}{2} \langle \Psi_0 | V_{xc}(\lambda) | \Psi_0 \rangle + \frac{1}{2} \langle \Psi_1 | \dots \rangle^C \quad (40)$$

La première fonctionnelle de ce type qui a été proposée par Becke contient à 50% d'échange HF; et c'est la fonctionnelle "half and half" [65]; le deuxième terme est l'énergie d'échange-corrélation donné par l'approximation LSDA:

$$2 \quad \wedge \quad 2 \quad (41)$$

Ces fonctionnelles qui présentaient l'inconvénient de contenir une trop forte proportion d'échange HF ont été améliorées par l'utilisation des fonctionnelles GGA associées à l'énergie d'échange HF, ont donné naissance à la fonctionnelle connue sous le nom B3LYP. Celle-ci est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Par selon :

$$E \quad \dots \quad (42) \quad \dots \quad aE \quad \dots$$

a, b, c sont les trois paramètres ajustés sur l'expérience. Cette fonctionnelle est très populaire, et qui donne des résultats très appréciables comparables à l'expérience.

Une autre fonctionnelle de même type, élaborée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) [64] qui est très efficace pour les calculs de géométries, de fréquences et d'énergies d'excitations électroniques. Peu coûteuses en temps calcul et donnant des résultats de même qualité ou de qualité meilleure que les méthodes HF, utilisée pour traiter des systèmes contenant des métaux de transitions.

$$E_x^{PBE} = \int \rho(r) \varepsilon_x^{unif}(\rho) F_x^{PBE}(s) dr \quad (43)$$

Où $\varepsilon_x^{unif}(\rho)$ est la densité d'énergie d'échange du gaz uniforme d'électron, et $F_x^{PBE}(s)$ est le facteur d'échange de la PBE

$$F_x^{PBE}(s) = 1 + k - \frac{k}{1 + \frac{\mu s}{k}} \quad (44)$$

L'énergie de corrélation PBE est donnée par:

$$\int \dots \quad (45)$$

corrélation. (46)

Où $\varepsilon_c^{unif}(r_s, \xi)$ est la densité d'énergie de corrélation du gaz uniforme d'électron

$H(r_s, \xi, t)$ est la fonction qui prend en compte la contribution du gradient de l'énergie de

$$r_s = \left(\frac{4}{3\pi^2} \rho(r) \right)^{1/3} \quad (47)$$

$$\xi = \left(\rho_{\uparrow}(r) - \rho_{\downarrow}(r) \right) / \rho(r)$$

$$t = \frac{|\nabla \rho(r)|}{2\phi k_s \rho(r)} \quad (48)$$

Avec \dots (49)

$$\sqrt{4k_F} \quad (50)$$

et sont les nombres de densité de spin haut et spin bas.



CHAPITRE III
Résultats et discussion

Dans cette partie du travail nous allons étudier la vitamine D2 et D3 en réalisant les calculs gaussien dans le but d'aboutir à des spectres UV-vis de la vitamine D2 et D3 et déterminer leurs absorbances.

III.1 Méthode de calcul

Pour effectuer un calcul de simulation en chimie théorique, nous commençons d'abord par la recherche de la géométrie la plus stable, elle correspond à l'énergie minimale d'un système moléculaire donné, c'est ce qu'on appelle optimisation géométrique. Toutes les étapes qui viennent après sont basées sur cette géométrie, les propriétés moléculaires de cette structure peuvent ensuite être calculées, comme les charges nettes, l'enthalpie de formation standard, l'énergie d'ionisation, l'affinité électronique... Dans notre travail, nos calculs ont été réalisés d'abord au moyen de la méthode semi empirique PM6 comme étant une étape préliminaire, ensuite au niveau DFT, en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base standard 6-31G (d). La méthode de calcul DFT a pris une ampleur considérable ces deux dernières décennies, grâce aux bons résultats qu'elle donne. Tous nos calculs ont été effectués avec une optimisation complète de la géométrie, à partir d'une géométrie standard, en utilisant le programme GAUSSIAN 09, suivi d'un calcul de fréquence, afin de confirmer qu'il s'agit d'un minimum sur la surface d'énergie potentielle. Le résultat de calcul de fréquence nous fournit le spectre UV comparable à l'expérience La simulation des spectres d'absorption UV-vis, s'effectue sur la géométrie optimisée, en utilisant la méthode TD-DFT, le résultat de calcul nous permet d'avoir le tracé des spectres d'absorption, ainsi que toutes les informations relatives (longueurs d'onde, force d'oscillateur, transitions électroniques).

III.2 Résultats de calcul

III.2.1 Le 7-déhydrocholestérol

La géométrie optimisée de 7-déhydrocholestérol au niveau B3LYP/6-3 1G est représentée sur la **figure III.1**

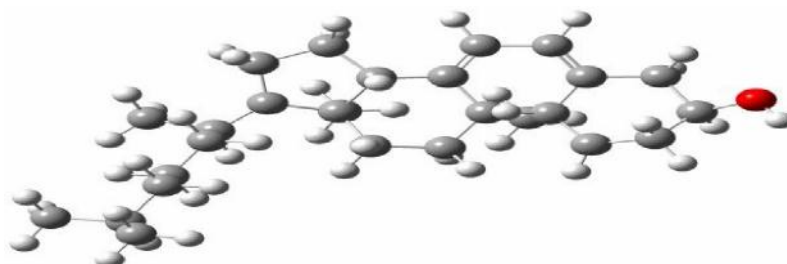


Figure III.1 Molécule optimisée du 7-déhydrocholestérol

III.2.1.1 Spectroscopie UV-visible du 7-déhydrocholestérol

Pour obtenir la simulation des spectres d'absorption UV-visible, nous avons lancé des calculs de type TD-DFT en utilisant la géométrie optimisée au moyen du programme G09, ces spectres sont calculés au niveau B3LYP/6-3 1G(d)

Le spectre d'absorption du 7-déhydrocholestérol est représenté sur la **figure III.2**

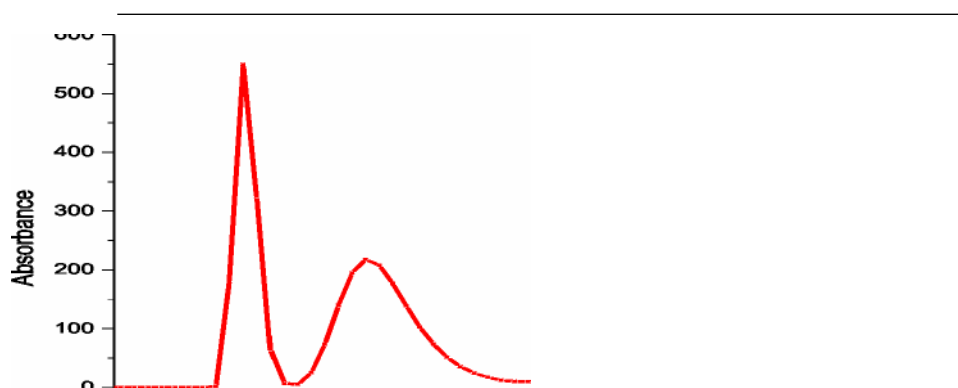


Figure III.2 Spectre UV-Visible du 7-déhydrocholestérol

Le 7-déhydrocholestérol absorbe à trois longueurs d'ondes dans le domaine UV $\lambda_1=291\text{nm}$, $\lambda_2=314\text{nm}$ et $\lambda_3=318\text{nm}$. Ces longueurs indiquent effectivement que le 7-déhydrocholestérol absorbe dans le domaine souhaité (UV-B entre 280nm et 320nm), qui est confirmé par l'expérience, dont l'exposition au soleil permet à la molécule 7-déhydrocholestérol de subir des transformations pour donner la vitamine D3.

III.2.1.3 Les transitions électroniques mises en jeu et les orbitales moléculaires impliquées:

Tableau III.1 Les transitions électroniques et les orbitales moléculaires impliquées

Longueurs d'ondes (nm)	Forces d'oscillateur	Transitions impliquées
$\lambda_1=291\text{nm}$	$f_1=0.0067$	HOMO-3 -> LUMO (68%)
$\lambda_2=314\text{nm}$	$f_2=0.0039$	HOMO -> LUMO+2 (70%)
$\lambda_3=318\text{nm}$	$f_3=0.0057$	HOMO-2 -> LUMO (70%)

III.2.1.4 Les orbitales moléculaires frontières du 7-déhydrocholestérol

La connaissance des orbitales moléculaires (OM) d'une molécule permet de connaître sa structure électronique et de prévoir sa géométrie

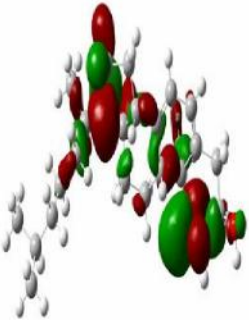
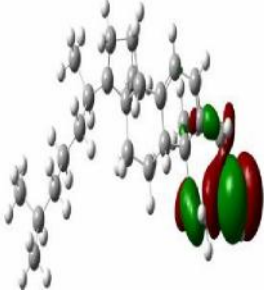
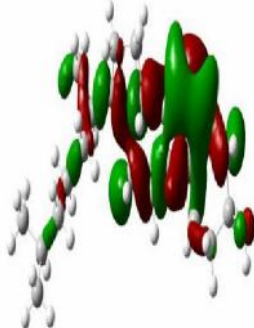
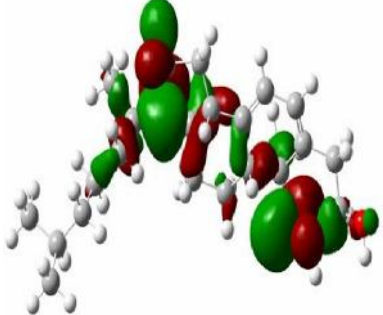
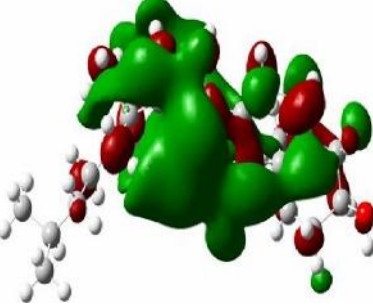
Les orbitales moléculaires frontières sont deux types d'orbitales moléculaires (**OM**) particulières :

-HOMO (acronyme de highest occupied molecular orbital) qui est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron .

-LUMO (acronyme de lowest unoccupied molecular orbital) qui est l'orbitale la plus basse en énergie non occupée par un électron.

Tableau III.2 Les orbitales moléculaire HOMO et LUMO du 7-déhydrocholestérol

Les orbitales moléculaire impliqué dans les transitions sont représentées ci-dessous

		
HOMO	HOMO-2	HOMO-3
		
LUMO	LUMO+2	

III.2.3 La Vitamine D3

La géométrie optimisée de la vitamine D2 au niveau B3LYP/6-31G est représentée ci-dessous

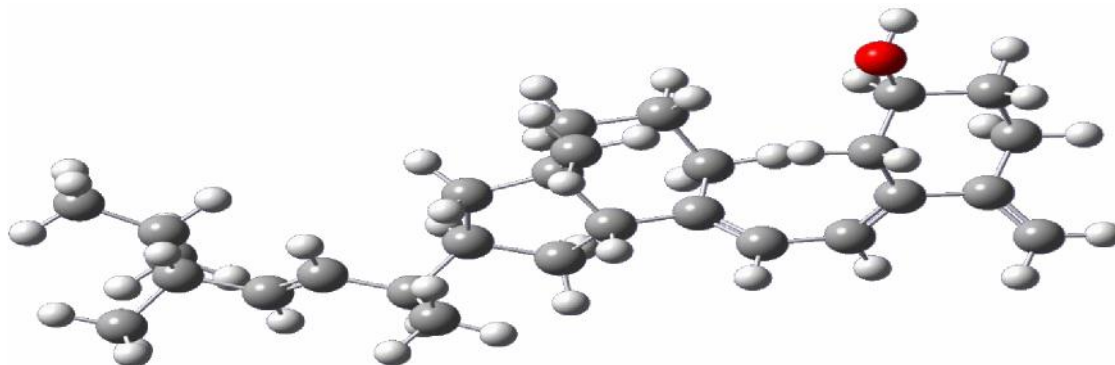


Figure III.3 Molécule optimisée de la vitamine D2

III.2.2.1 Spectroscopie UV-visible de la vitamine D2

Le spectre d'absorption de la vitamine D2 est représenté sur la **figure III.4**

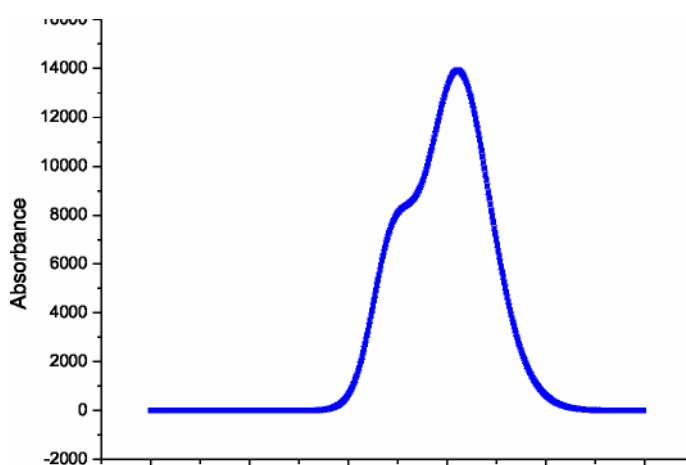


Figure III.4 Spectre UV-Visible de la vitamine D2

La vitamine D2 absorbe à une longueur d'onde maximale $\lambda_{max}=256 \text{ nm}$; qui indique effectivement que la vitamine D2 absorbe dans le domaine **UV- visible**.

III.2.3 La Vitamine D3

La géométrie optimisée de la vitamine D2 au niveau B3LYP/6-31G est représentée ci-dessous

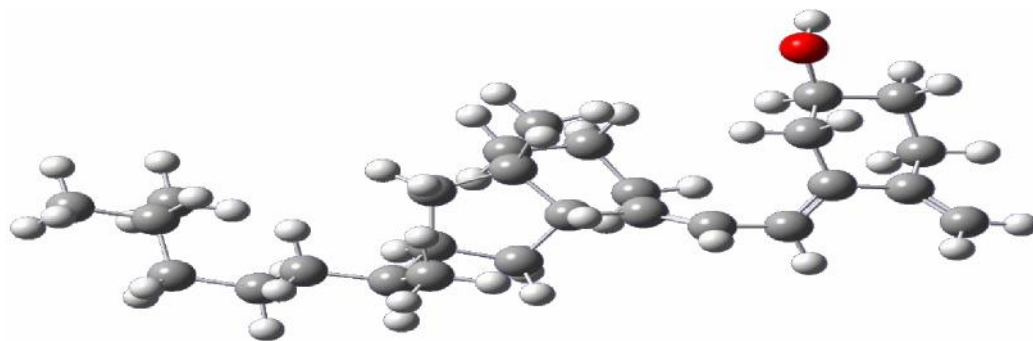


Figure III.5 : Molécule optimisée de la vitamine D3

III.2.3.1 Spectroscopie UV-visible de la vitamine D3

Le spectre d'absorption de la vitamine D3 est représenté dans la **figure III.6**

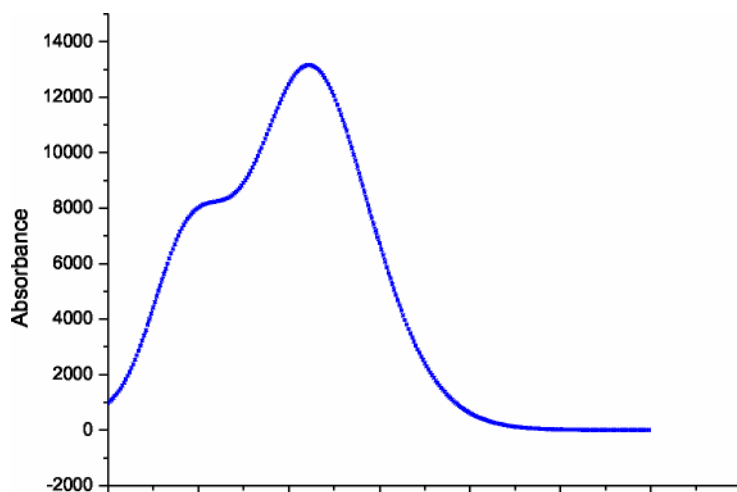


Figure III.6 Le spectre UV visible de la vitamine D3

Le spectre d'absorption UV-Visible de la vitamine D3 nous a fourni la longueur d'absorption maximale $\lambda_{\text{max}}=265 \text{ nm}$ appartenant au domaine de **UV- visible**.

III.3 Discussion des résultats

Après avoir effectué une étude spectroscopique sur les molécules

7-dehydrocholestérol, la vitamine D2 et la vitamine D3.

Nous avons trouvé que la molécule 7- dehydrocholestérol possède trois longueurs d'onde d'absorption **291nm**, **314nm** et **318nm**, ces absorptions appartiennent au domaine UVB, et ce résultat est compatible avec l'expérience. Expérimentalement c'est cette molécule qui après être exposée aux rayonnements UVB subit une transformation pour donner la vitamine D3.

En ce qui concerne les vitamines D2 et D3, on observe une légère différence entre les deux absorbances, la vitamine D2 absorbe a une longueur d'onde $\lambda_{max}=256 \text{ nm}$ et la vitamine D3 absorbe a une longueur d'onde $\lambda_{max}=265 \text{ nm}$. Cela est dû au fait que les structures des deux systèmes se ressemblent (vitamine D2 et vitamine D3) avec une légère différence ce qui à donné une légère différence pour les longueurs d'ondes d'absorption.

On remarque aussi que la longueur d'onde pour la vitamine D2 obtenus lors du calcul est identique à celle trouvée dans la littérature (figure I.9) et cela nous confirme que la vitamine D absorbe dans le domaine d'UV.

Conclusion générale

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude théorique structurelle comparative sur la vitamine D (D2 et D3) qui est une vitamine liposoluble et très importante pour le bon fonctionnement de l'organisme. Cette vitamine peut être considérée comme une hormone qu'on peut retrouver dans l'alimentation et synthétiser dans l'organisme humain à partir d'un dérivé du cholestérol ou d'ergostérol sous l'action des rayonnements UVB du soleil.

En ce qui concerne la partie pratique, nous avons réalisé une optimisation complète des géométries des systèmes étudiés au moyen de la méthode semi empirique PM6 comme une étape préliminaire, puis nous avons utilisé une méthode plus sophistiquée; la DFT en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base d'orbitales atomiques standard 6-31G*, en utilisant le programme Gaussian09

Nous avons également visualisé les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO pour chaque molécule et nous avons tracé les spectres d'absorption UV-visible.

Nous avons démontré au moyen de calculs théoriques que la molécule 7-déshydrocholestérol possède une bande d'absorption appartenant au domaine UV-B et ce résultat est parfaitement compatible avec les observations expérimentales.



Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. David R., Bevan. 2010. QSAR and Drug Design. Department of biochemistry and Anaerobic Microbiology. Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, USA, VA 24061-0308.
2. Verma R. P., Kurup A., Hansch C., 2005. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 13: 237-255.
3. Consulter le site <https://www.eurofins-biomnis.com/fr-int/biomnis-live/lumi%C3%A8re-sur-international/vitamine-d-lcmsms/>
4. Dutau G., Lavaud F., 2012. Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Revue française d'allergologie* , 52 : S10-S18.
5. Béatrice B., Cédric A., Agnès S., Olivier B., Daniel C., Maurice A., Erick L., Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses. *Revue du rhumatisme*, S77-S201.
6. Holick M., Chen T., Lu Z., 2007 . Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res*; 2(Suppl. 2):V28-33: A18-A25.
7. -« La vitamine D et le calcium : Révision des Apports nutritionnels de référence » , sur Santé Canada, 22 mars 2012(consulté le 12 janvier 2017)
8. Dietary reference intakes for calcium, phosphorous, magnesium, vitamin D, and fluoride. Institute of Medicine Food and Nutrition Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: Washington 1997; 263-285.
9. CHIKH O., 2016. la vitamine D est la clé de tous les metabolism. these de doctorat: spécialité , pharmacie. université Mouhamed V de Rabat, Faculté de médecine et de pharmacie P11, 204P.
10. Vincent A., Bernard F., Jacques C., Marc-Antoine K., 2011. Vitamine D : actualité et recommandations. *Revue Med Suisse*, 7: 2332-2338.
11. Holick MF., Chen TC., 2008. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*: 87: 1080S-6S.
12. Holick MF., 2011. Vitamin D deficiency entire monograph. *BMJ point of care*, 1-19.
13. Amstutz V., 2011. Vitamin D: update and recommendations. *Revue Med Suisse* 7: 2332-2334.

14. Souberbielle J-C., Maruani G., Courbebaisse., M. 2013. Vitamine D : Métabolisme et évaluation des réserves, *Presse Med.*
15. Plotnikoff Gregory A., Quigley Joanna M., 2003. Prevalence of Severe Hypovitaminosis D in Patients With Persistent, Nonspecific Musculoskeletal Pain , *Mayo ClinProc*, Elsevier, vol. 78: n° 12, p. 1463-1470.
16. Lips P., 2006. Vitamin D physiology. *ProgBiophys Molecular Biol*; 92 :4-8.
17. Souberbielle JC., Prié D., Courbebaisse M., Friedlander G., Houillier P., Maruani G., 2008. Cavalier E and Cormier C. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol, Paris.* 69 : P501
18. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D Rapport, conclusions et recommandations. ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE 2012
19. Consulter le site
<https://mr-ginseng.com/vitamine-d/#:~:text=Les%20%C3%A9tudes%20scientifiques%20ont%20mis,chronique%2C%20et%20le%20manque%20de>
20. « Vitamine D (25-hydroxy-) », sur *EurofinsBiomnis* (consulté le 12 mai 2019), p. 2/3.
21. Arash H., Michael Holick F., « *Vitamin D for Health: A Global Perspective* », *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, vol. 88, 1^{er} juillet 2013, p. 720755 (ISSN 0025-6196, PMID 23790560, PMCID 3761874, DOI 10.1016/j.mayocp.2013.05.01 1, lire en ligne, consulté le 30 septembre 2016).
22. Consulter le site
<http://www.biomnis.com/referentiel/fichereferentiel.php?site=LMM&numanalyse=5715>
23. Okereke OI., Reynolds III CF., Mischoulon D., 2020. Effect of long-term vitamin D3 supplementation vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in Mood Scores , *JAMA*, 324:471-480
24. Wahl D. A., Cooper C., Ebeling P. R., Eggersdorfer M., « A global representation of vitamin D status in healthy populations », *Archives of Osteoporosis*, vol. 7, n^{os} 1-2, 29 août 2012, p. 155172 (ISSN 1862-3522 et 1862-3514, DOI 10.1007/s11657-012-0093-0, lire en ligne , consulté le 25 octobre 2018)
25. Consulter le site <https://www.femmeactuelle.fr/sante/sante-pratique/6-signes-montrent-vous-manquez-devitamine-d-hiver-44102>
26. Consulter le site
<http://www.biomnis.com/referentiel/fichereferentiel.php?site=LMM&numanalyse=5715>.

27. « Dosage de la vitamine D », sur www.ameli.fr (consulté le 11 mai 2019).
28. Fiona M., « Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? », sur *The Lancet Diabetes&Endocrinology*, mai 2020 (DOI 10.1016/S2213-8587(20)30183-2, consulté le 21 mai 2020), S2213858720301832
29. Chung M., Balk EM., Brendel M., Ip S., Lau J., Lee J., Lichtenstein A., Patel K., Raman G., Tatsioni A., Terasawa T., Trikalinos TA., 2009 Aug. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes *Evid Rep Technol Assess.* 183:1-420 .
30. Cranney A., Weiler HA., O'Donnell S., Puil L., 2008 Aug. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr.* 88:513S-519S .
31. Holick MF., septembre 2006. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention , *CurrOsteoporosRep.* 4: n° 3. 96-102 .
32. Wactawski-Wende J., Morley Kotchen J., Anderson GL., février 2006. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer , *N Engl J Med*, 354: n° 7. 684-696.
33. Helzlsouer KJ., juin 2010. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers , *American Journal of Epidemiology*, 172: n° 1, 4-9.
34. Witham MD., Price RJ., Struthers AD., 2013. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension, The VitDISH Randomized Controlled Trial , *JAMA Intern Med*, 173:1672-1679.
35. Thorne-Lyman A., Fawzi WW., 2012. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis , *PaediatrPerinatEpidemiol*, 26:75-90.
36. Spector SA., février 2011. Vitamin D and HIV: letting the sun shine in », *Topics in antiviral medicine*, 19: n° 1, 6-10.
37. Nnoaham KE., Clarke A., février 2008. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis , *International Journal of Epidemiology*, 37: n° 1, 1139 .
38. Consulter le site <http://dSPACE.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/1052/9/Chimie-de-la-vitamine-D.pdf> Master de chimie 1^{ère} année initiation à la modélisation moléculaire octobre 2008.
39. Schrödinger, E. *Ann. Phys.* 1926, 79, 361

40. Fabienne BESSAC Etude théorique de gros systèmes : analyse de liaison et modélisation
le 17 décembre 2004
41. S .D.Price and J.Roithova,phys.chem.chem.phys. 13.18251.18252(2011)
42. (a) Stewart JJP, Review in Computational Chemistry, Vol. 1.
(b) Lipkowitz KB and Boyd DB, VCH : New York, 1990, Chapter 2, 45–81.]
(c) [Lipkowitz KB. and Boyd DB. ed., VCH: New York, 1991; Chapter 8, 3 13–365.]
43. Parr RJ, J ChemPhys, 1952, 20: 239]
44. Stewart JJP, J. Comput. Chem., 1989, 10: 209-220.
45. - a - C.C,J.Roothaan, Rev,Mod.Phys., 23, 69,1951.
b - G.G.Hall, Proc.Roy.Soc,A105, 541,195 1.
46. a- J.C,Slater, Phys.Rev., 34, 1293, 1929,
b- J.C.Slater, Phys.Rev., 35, 210,1930,
47. J.L. Rivail, Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, inter-Editions/Editions
du CNRS: Paris, 1989.
48. W,J.Hehre, L.Radom, p.R.Schleyen, J.A.Pople, 'Ab initio MO theory' John Wiley and
Sons,New York. p66, 1986,
49. J.C. Slater, Phys.Rev.36, 57, 1930.
50. S.F.Boys, Prod.R.Soe. A100, 542,1950
51. a - S .Huzinaga,J.Chem.Phys., 42,1293,1965,
b - KO.Ohata,,H.Taketa, S.Huzinaga, J.Phys.Soc,Japan, 21, 2306,1966.
c - S,Huzinaga and Y.Sakai, J.Chem.Phys., 50,1371,1969.
d - S.Huzinaga and C.Arnaud, J.Chem, Phys., 52, 2224, 1970
52. a - P.E.Cade, KD.Sales, A.C.Wahl, J.Chem.Phys., 44,1973,1966.
b - R.Ahlrichs, F.Driessler, H.Lischka and V.Staemmler, J.Chem.Phys., 62,1235,1975.
53. a - Parr. R. G. and Yang. W. « Density Functional Theory », Oxford University Press,
(1989).
b - Bartolotti. L. J. and Flurchick. K., Rev. Comput. Chem., 7, (1996), 187.
c - Amant. St., Rev. Comput. Chem., 7, (1996), 217.
d- Ziegler. T., Chem. Rev., 91, (1991), 651.
e- Baerends. E. J. et Gritsenko. O. V., J. Phys. Chem., 101, (1997), 5383.
54. Hohenberg. P. and Kohn. W., Phys. Rev., 136, (1964), B846.

55. Becke, A.D. Phys. Rev. A 38, 3098, 1988.
56. Perdew, J.P. Electronic Structure of Solids '91, P. Ziesche and H. Eschrig, Akademie Verlag, Berlin, 1991
57. Perdew, J.P. Phys. Rev. B 33,8822, 1986.
58. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Phys. Rev. B 37,785,1988.
59. J.P.Perdew and Ywang, Phys.Rev.B 45, 13244 1992.
60. Becke, A.D. Phys. Rev. A 98,1372, 1993.
- 61.
- a- Perdew, J.P.; Burke, K.; Ernzerhof M. Phys. Rev. Lett. 77, 3865, 1996.
 - b- Perdew, J.P.; Burke, K.;Ernzerhof, M. Phys. Rev. Lett. 78, 1396, 1997.
62. Becke, A.D. Phys. Rev. A 98, 5648,1993.
63. Stephens, P.J., Devlin,J.F., Chabalowski, C.F., Frisch, M..J.J.Phys, Chem.98; 11623,1