



UNIVERSITE SULTAN MOULAY SLIMANE
Faculté des Sciences et Techniques
Béni-Mellal



Centre d'Études Doctorales : Sciences et Techniques

Formation Doctorale : Mathématiques et Physiques Appliquées

THÈSE

Présentée par

ATMANI HAJAR

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR

Discipline : Chimie

Spécialité : chimie physique et biomatériaux

Étude de nouveaux biomatériaux à base de polysaccharides

Soutenue le 25 Mars 2022 à 10h devant la commission d'examen:

Pr.Abderrafia HAFID	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, F.S.T Béni- Mellal, Maroc	Président
Pr.Ahmed GAMOUH	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, F.S.T Béni- Mellal, Maroc	Rapporteur
Pr.Mustapha BOULGHALLAT	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, F.S.T Béni- Mellal, Maroc	Rapporteur
Pr.Mohamed BERKANI	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, F.S.T Béni- Mellal, Maroc	Examineur
Pr.Ahmed JOUAITI	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, F.S.T Béni- Mellal, Maroc	Directeur de Thèse



Résumé

Les biomatériaux ont pour but de produire l'intégrité et le confort de la vie des personnes ayant des déficiences fonctionnelles graves, ou victimes de blessures ou de brûlures.

Les biomatériaux à base de polysaccharides sont biocompatibles et présentent des propriétés mécaniques, biochimiques et physiques spécifiques. En raison de ses propriétés, les biomatériaux à base de polysaccharides deviennent des candidats adéquats à l'utilisation médicale et pharmaceutique.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'étude de biomatériaux à effet antibactérien à base de polysaccharides (polymères) et des éléments-traces tels que Zn^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Pd^{2+} , Ca^{2+} et K^+ .

L'objectif général de la thèse de doctorat intitulée « Étude de nouveaux biomatériaux à base de polysaccharides » consiste à comprendre la nature de l'interaction polymère - ions et l'interaction polymère – ions – bactérie, afin d'obtenir de nouveaux systèmes qui permettent l'élaboration des médicaments à base des éléments-traces.

Les résultats trouvés par la méthode DFT, la caractérisation physico-chimique et le Docking moléculaire ont montré que la formation des biomatériaux de type polymère – ions sont de bons inhibiteurs de bactéries *E.Coli* et *S.Aureus*.

Mots-clés : biomatériaux, polymère, éléments traces, effet antibactérien

Remerciements

Ce travail a été effectué au sein du laboratoire de développement durable de l'université sultan moulay slimane faculté des sciences et techniques de Beni Mellal .

je voudrais dans un premier temps remercier mon directeur de thèse professeur Ahmed jouaiti pour son aide précieuse et indispensable, son soutien et les différentes discussions et conseils qui ont mené au bon déroulement du travail ces quatre ans de thèse.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs et les membres de jury : Pr Abderrafia HAFID, Pr Ahmed GAMOUH, Pr Mustapha BOULGHALLAT et Pr Mohamed BERKANI , et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions et ont accepté de me rencontrer et de répondre à mes questions durant mes recherches.

A ma très chère famille, vous êtes ce que j'ai de plus précieux, merci pour vos encouragements, votre patience, votre présence à mes côtés mais surtout votre amour.

Table des matières

Table des matières	5
Liste des tableaux	7
Liste des figures :	8
Liste d'abréviation	11
Introduction.....	13
<i>Chapitre 1 : bibliographie</i>	<i>15</i>
1.1 Les Biomatériaux	16
1.1.1 Domaines d'applications des biomatériaux.....	16
1.1.2 Des biomatériaux nanométriques	18
1.1.3 Les biomatériaux à base des polysaccharides.....	18
1.2 Les polysaccharides.....	20
1.2.1 Définition.....	20
1.2.2 La cellulose.....	21
1.2.3 Le chitosane.....	25
1.3 Les ions antibactériens et thérapeutiques	26
1.3.1 Les éléments traces.....	26
1.3.2 L'argent	28
1.3.3 Le cuivre.....	28
1.3.4 Le zinc	30
1.3.5 Le calcium	31
1.3.6 Le potassium.....	33
1.3.7 Le palladium.....	33
1.4 Interaction polymère-ions.....	34
1.5 La Bactérie	34
1.5.1 La bactérie <i>Staphylococcus aureus</i>	35
1.5.2 La bactérie <i>Escherichia coli</i>	36
1.5.3 La coloration de Gram.....	36
1.5.4 Les antibiotiques.....	37
1.6 Interaction polymère –ion –bactérie	38
1.6.1 La contamination des surfaces :	38
1.6.2 Les méthodes de substitution.....	42
<i>Chapitre 2 étude théorique des complexes polymère-ions : DFT et QTAIM</i>	<i>43</i>

1.7	Chimie quantique	44
1.7.1	Principes généraux.....	44
1.7.2	La méthode de Hartree-Fock.....	47
1.7.3	La théorie de la fonctionnelle de densité : DFT	48
1.8	Étude théorique de l'interaction polysaccharide -ions	53
1.8.1	Méthodes et détails computationnels.....	54
1.8.2	Interaction des ions Ag^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pd^{2+} , Ca^{2+} et K^+ avec l'acétate de cellulose. ...	55
1.8.3	Interaction des ions Ca^{2+} et K^+ avec le chitosane.	64
1.9	Applications du QTAIM sur les complexes	68
1.9.1	Définition du QTAIM.....	68
1.9.2	Les interactions non covalentes NCI.....	72
1.9.3	Applications du QTAIM sur les complexes à base d'acétate de cellulose et des ions .	74
1.9.4	Applications du QTAIM sur les complexes à base de chitosane et des ions Ca^{2+} et K^+	85
1.10	Les coordinations des ions métalliques avec l'oxygène	91
<i>Chapitre 3 : l'amarrage ou le docking moléculaire.</i>		94
1.11	L'amarrage-docking	95
1.11.1	Énoncé.....	95
1.11.2	Les Étapes typiques d'un amarrage.....	96
1.11.3	Amarrage avec Autodock.....	98
1.11.4	Amarrage des complexes AC-Zn^{2+} , AC-Pd^{2+} et AC-Cu^{2+} dans des bactéries.	104
<i>Chapitre 4 : synthèse des complexes et caractérisation</i>		110
1.12	L'acétate de cellulose	111
1.12.1	Produits et matériels utilisés.....	111
1.12.2	Acétylation directe de la cellulose.....	113
1.13	Méthodes de caractérisations.....	113
1.13.1	La spectroscopie Infra- Rouge à Transformée de Fourier (FTIR).....	113
1.13.2	Préparation des ligands.....	116
1.13.3	La diffraction des rayons X	117
1.13.4	La spectroscopie Infra- Rouge à Transformée de Fourier (FTIR) AC-ions	119
1.13.5	La microscopie électronique à balayage (MEB)	119
Conclusion générale et perspectives.....		123

Liste des tableaux

Tableau 1 pourcentage de cellulose dans des différents éléments naturel.....	21
Tableau 2 les valeurs du FMO et des indices de réactivité chimique pour l'acétate de cellulose et les ions métalliques	58
Tableau 3 distances d'interaction calculées, fréquences vibrationnelles, énergies d'interaction électronique (Eint) à 0 K et énergie de Gibbs (ΔG) à 298 K de l'acétate de cellulose et des complexes étudiés[71][69].	63
Tableau 4 les valeurs du FMO et des indices de réactivité chimique pour le chitosane et les ions Ca^{2+} et K^{+}	65
Tableau 5 distances d'interaction calculées, fréquences vibrationnelles, énergies d'interaction électronique (Eint) à 0 K et énergie de Gibbs (ΔG) à 298 K de chitosane et des complexes Ch-ions.	67
Tableau 6 Points critiques de rang 3	70
Tableau 7 Les paramètres topologiques des différentes interactions observées dans les complexes AC- Zn^{2+} . AC- Cu^{2+} . AC- Ag^{+} . AC- Ca^{2+} et AC- K^{+} en (u.a)	74
Tableau 8 Les paramètres topologiques des différentes interactions observées pour les Ch- Ca^{2+} et Ch- K^{+} dans les deux sites d'interaction en (u.a).	85
Tableau 9 Analyse d'amarrage des ligands avec <i>Escherchia coli</i>	105
Tableau 10 Analyse d'amarrage des ligands avec <i>Stapylococcus aureus</i>	108

Liste des figures :

Figure 1 les organes qui peuvent être remplacés par des biomatériaux[3]	17
Figure 2 la structure de cellulose en deux dimensions	22
Figure 3 unité anhydroglucose (UAG).....	22
Figure 4 Représentation schématique de la cellulose[18]	23
Figure 5 Représentation schématique des liaisons hydrogène intramoléculaire (bleu) et intermoléculaire (rouges) des chaînes de cellulose[17]	24
Figure 6 Représentation schématique de la structure semi-cristalline cellulosique	24
Figure 7 la structure de chitosane en deux dimensions[20].....	25
Figure 8 les éléments traces	27
Figure 9 L'activité antibactérienne du C1 contre les médicaments antibactériens standards pour différents types de bactéries[28].	29
Figure 10 Activité antimicrobienne de Cu/Zn-Mt-2 avec différentes surfaces spécifiques.[31].....	31
Figure 11 Résultats des tests de diffusion en gélose des ciments Cu-TCP contre <i>S. aureus gram-positif (a)</i> et <i>P. aeruginosa (b) gram-négatif, S. enteritidis (c)</i> et <i>E. coli (d)</i> [33].....	32
Figure 12 Exemple d'une structure bactérienne[44]	35
Figure 13 SEM images of <i>S. aureus</i> and <i>E. coli</i> . a) <i>S.aureus</i> ; b) <i>E.coli</i> a 2µm[48]	36
Figure 14 Dates de découverte des médicaments antibactériens entre 1940 et 2010	38
Figure 15 Modèle représentant les étapes de la formation d'un bio-film bactérien 1 d'adhésion réversible 2 adhésion irréversible 3 et 4 bio-film macroscopique 5 la dispersion[51]	39
Figure 16 Micrographies électroniques à balayage de <i>P. aeruginosa</i> absorbée sur la surface des lentilles pliées à la pince après une incubation de 30 minutes (x10000).....	41
Figure 17 La chaîne in silico-in vitro-in vivo, Les flèches pleines illustrent l'entrée des données tandis que les flèches en bleu représentent les données de retour utilisées pour la validation du modèle.	42
Figure 18 Echelles caractéristiques de différents systèmes physico-chimiques et comparaison des approches expérimentales et ab-initio[64].....	49
Figure 19 Les structures chimiques d'acétate de cellulose (AC) et du chitosane (Ch) utilisées lors du calcul DFT dessinées par ChemDraw[69].....	54

Figure 20 géométrie et structure d'un monomère d'acétate de cellulose après optimisation par la méthode DFT/B3LYP/6-31g (d,p).	55
Figure 21 les contours des FMO pour l'acétate de cellulose et les ions[71][69].	57
Figure 22 Potentiel électrostatique moléculaire MEP d'acetate de cellulose (AC)[71].	60
Figure 23 Structures optimisées de L'acétate de cellulose interagissent avec les ions métalliques Zn^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Pd^{2+} , Ca^{2+} et K^+	62
Figure 24 géométrie et structure d'un monomère du chitosane (Ch) après optimisation par la méthode DFT/B3LYP/6-31g (d,p).	64
Figure 25 Les contours des orbitales HOMO et LUMO de la molécule du chitosane optimisée b3lyp/6-31g(d,p)	65
Figure 26 Potentiel électrostatique moléculaire MEP de Chitosan (Ch)	66
Figure 27 Structures optimisées du chitosane interagissent avec les ions Ca^{2+} et K^+ avec (a) : site d'interaction avec l'azote et (b) : site d'interaction avec l'oxygène.	67
Figure 28 Carte de surface ombrée avec effet de projection de la fonction de localisation des électrons (ELF) pour l'acétate de cellulose et les ions.	78
Figure 29 La carte du champ vectoriel pour afficher le caractère du champ électrique d'acétate de cellulose et des ions.	81
Figure 30 Les résultats du NCI pour l'acétate de cellulose et les ions en utilisant le programme Multiwfn et le programme VMD	84
Figure 31 Carte de surface ombrée avec effet de projection de la fonction de localisation des électrons (ELF) pour le chitosane et les ions Ca^{2+} et K^+	87
Figure 32 Cartes de champ vectoriel pour afficher le caractère du champ électrique des ions avec le Chitosane.	89
Figure 33 Les résultats du NCI pour le chitosane et les ions Ca^{2+} et K^+ en utilisant le programme Multiwfn et le programme VMD.	91
Figure 34 Structures optimisées de AC interagissant avec les ions métalliques Zn^{2+} , Ag^+ , Pd^{2+} et Cu^{2+}	93
Figure 35 développement de l'approche in silico avec les essais in vivo et in vitro au cours du temps.	96
Figure 36 les étapes typiques d'un amarrage.	98
Figure 37 Schéma d'une grille de potentiel englobant le site actif d'une macromolécule[100].	102
Figure 38 Visualisation de l'analyse d'amarrage des trois complexes 1HNJ-AC-ions par pymol[103].	107
Figure 39 Visualisation de l'analyse d'amarrage des trois complexes 3WT0-AC-ions	109

Figure 40 coton avec 95% de cellulose	112
Figure 41 Formule semi développé de l'anhydride acétique.....	112
Figure 42 Formule semi développé d'acide acétique	113
Figure 43 Exemples de valeurs des vibrations de valence (ν C=O ou C-O) de carbonyles, carboxyles et dérivés divers.	114
Figure 44 Spectres FTIR de la cellulose et de l'acétate de cellulose	115
Figure 45 les trois échantillons AC-Pd ²⁺ , AC-Cu ²⁺ et AC-Zn ²⁺	116
Figure 46 Principe de la diffraction de rayons X (DRX) par un réseau cristallin.	117
Figure 47 Schémas XRD des complexes de l'acétate de cellulose et des ions Zn ²⁺ , Cu ²⁺ et Pd ²⁺	118
Figure 48 Spectres FTIR de des complexes AC-ions.....	119
Figure 49 Images MEB des trois complexes AC-Zn ²⁺ , AC-Cu ²⁺ et AC-Pd ²⁺	121

Liste d'abréviation

Ψ :fonction d'onde
 $\nabla^2\rho(r)$: *Laplacien de la densité électronique*
ADN : *acide désoxyribonucléique*
Ag : *L'argent*
B3LYP :Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr Becke
BCP : *chemin de liaison*
Ca : *Le calcium*
CA : *acétate de cellulose*
CC : *Coupled-Cluster*
CCP :cage critical point
CFDA : *diacétate carboxyfluorescéine*
Ch : *chitosane*
CI: l'interaction de configuration
CM : *milieu de culture normal*
CNF : *aérogels des nanofibres de cellulose*
Cu : *Le cuivre*
DA : *degré d'acétylation*
DFT : *la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité*
E: l'énergie
E. coli : *Escherichia coli*
EDTA : *éthylènediaminetetracétate*
EFSA : European Food Safety Authority
Eint :interaction électronique
ELF : *la fonction de localisation des électrons*
FC : *cytométrie en flux*
FMO : *les orbitales moléculaires ou frontières*
G(r) : *l'énergie cinétique*
GGA: L'approximation du gradient généralisé
H :l'opérateur Hamiltonien
H (r) : *l'énergie électronique totale*
HF :Hartree Fock
HOMO :Highest Occupied Molecular Orbital
HS : *saliva humain*
HSAB: Hard and Soft Acids and Bases
IgA : *Les immunoglobulines A*
K : *Le potassium*
LAB : *souches de bactéries lactiques*
LB279: L.plantarum
LDA: L'approximation de la densité locale
LOL : *le localisateur orbital localisé*
LSD : *Local Spin Density*
LUMO : *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*
MBPT : *perturbation Many-Body*
MCC : *cellulose microcristalline*
MEP potentiel électrostatique moléculaire, : φ *le potentiel électrostatique moléculaire*
MOF-NPs : *metal organic framework nanoparticles*
MP :Møller-Plesset
Mt : *montmorillonite*
NCI : *Les interactions non covalentes*

Ni : *Nickel*
NPs : *Les nanoparticules*
P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*
PCM : *Polarizable Continuum Model*
Pd : *Le palladium*
QTAIM : *La théorie quantique des atomes dans les molécules*
rBMSCs : *cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse de rat*
RCP: *ring critical point*
RDG : *reduced density gradient*
Roxb : *biomasse de Cheesman d'Ensete glaucum*
S : *mollesse chimique*
S. aureus : *Staphylococcus aureus*
SCF : *méthode à champ auto-cohérent*
SVWN : *Slater ; corrélation : Vosko. Wilk. Nusair*
TCP : *poudre a base de phosphate de calcuim auto-durcissantes*
u.a : *unité atomique*
UAG : *unités D-anhydroglucose*
V(r) : *l'énergie potentielle*
WS4174: *Lactobacillus plantarum*
Z : *zéolite*
Zn : *Le zinc*
 ΔG : *l'énergie de Gibbs*
 η : *dureté chimique*
 μ : *l'électronégativité*
 ρ (r) : *la densité électronique*
 ω : *l'électrophilicité*

Introduction

Au cours de ces dernières années les biomatériaux sont mentionnés comme faisant partie de la nouvelle révolution technologique et leurs utilisations envahissent de nombreux aspects de nos vies quotidiennes. Comme par exemple la santé.

Les biomatériaux offrent une infinité de possibilités pour améliorer et innover les diagnostics, les soins et les traitements dans des domaines de la médecine et de la pharmacie actuelles, comme la régénération des tissus complexes, l'édition des gènes, le diagnostic prédictif ou le transport et le contrôle des espèces actives.

L'élaboration des systèmes complexes thérapeutiques nécessite l'utilisation des matériaux avec des propriétés favorables au contact avec le corps humain. Les polymères sont des composés macromoléculaires caractérisés par leurs propriétés de biocompatibilité et d'antigénicité, ils sont des candidats idéaux à l'élaboration des matrices pour le transport et la libération des médicaments.

Le rôle du polymère n'est pas seulement celui de support pour l'inclusion du médicament, il assure dans le même temps la libération et la protection du principe actif jusqu'à la "cible".

Les polysaccharides naturels, comme la cellulose et le chitosane sont parmi les polymères les plus abondants dans la nature. En outre, ils présentent une activité hémostatique, et une action contre les biofilms formés par les champignons aussi ils sont biocompatibles, antivirales, antibactériennes et biodégradables. Des possibilités variées en ce qui concerne les modifications chimiques peuvent avoir lieu sur ces biopolymères, en générant des nouvelles propriétés, fonctions et applications exploitées en particulier dans le domaine biomédical. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux biomatériaux à effet antibactérien à base des polysaccharides (polymères) et des ions tels que Zn^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Pd^{2+} , Ca^{2+} et K^+ .

L'objectif principal de la thèse de doctorat intitulée « Étude de nouveaux biomatériaux à base de polysaccharides » consiste évidemment sur la compréhension de l'interaction polymère - ions et l'interaction polymère – ions – bactérie, afin d'obtenir des nouveaux systèmes qui permettent l'élaboration des médicaments à base des ions ou des éléments-traces.

Afin de réaliser notre objectif général un certain nombre des étapes doivent être suivre. La première étape est la modélisation des systèmes polymères –ions par la chimie quantique

et l'étude des différents liaisons créées lors de la complexation des polysaccharides (cellulose acétate ou chitosane) avec les ions Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+ , Pd^{2+} , Ca^{2+} et K^+ .

La deuxième étape est l'amarrage de ces complexes (ligands) avec les protéines des bactéries *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* par le program AUTODOCK tools afin de localiser les acides aminés qui réagissent avec les ligands utilisés.

Et la dernier étape c'est l'élaboration et la caractérisation des complexes polymères-ions par la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, la diffractions des rayons X et la microscopie électronique à balayage.

Chapitre 1 : bibliographie

1.1 Les Biomatériaux

En 1986 et à l'occasion de la conférence de consensus à Chester, la Société Européenne des Biomateriaux a définis Les biomateriaux comme « des matériaux non vivants, qui sont conçus pour interagir avec des systèmes biologiques et qu'ils participent à la constitution d'un dispositif à visée diagnostique ou à celle d'un substitut de tissu ou d'organe ou encore à celle d'un dispositif de suppléance (ou d'assistance) fonctionnelle » [1] en effet, les biomateriaux ont diverses applications biomédicales ils sont destinées à corriger la forme du corps (jambe en bois, œil de verre), utilisées en médecine régénérative comme par exemple la structure de type "cristal liquide" dans laquelle les micro-fibrilles peuvent glisser afin de permettre l'extension pariétale , dans l'ingénierie tissulaire et aussi dans l'administration des médicament. L'utilisation médicale de ce type de matériaux exige qu'ils soient biocompatibles, non toxiques et non inflammatoires.

Les biomateriaux regroupent aussi bien des matériaux issus de l'ingénierie (métaux, alliages métalliques, céramiques, matières plastiques) que des matériaux d'origine naturelle (collagène et cellulose), ou bien des matériaux d'un nouveau type associer à une matrice biologique.

On peut distinguer Trois grandes catégories de biomateriaux:

- les métaux et alliages métalliques.
- les céramiques au sens large.
- les polymères.

Pour qu'un matériau sera biologiquement utilisable il doit répondre à un certains nombre de critères qui peuvent avoir une influence sur la santé et la vie du patient selon le domaine d'utilisation. Par exemple, les biomateriaux utilisés dans la prothèse ou l'implant ne doivent pas susciter d'infection, de réaction inflammatoire ni de rejet (tolérance immunitaire), aussi ils ne doivent pas rejeter dans l'organisme des substances toxiques ou cancérogènes. Pour cela un biomatériau doit être stérilisé avant usage et doit par conséquent, résister à certaines interventions physiques (radiations ionisantes), chimiques (oxyde d'éthylène par exemple) ou thermiques (autoclave)[2].

1.1.1 Domaines d'applications des biomateriaux

Les biomateriaux ont pour but de produire l'intégrité et le confort de la vie des personnes ayant des déficiences fonctionnelles graves ou victimes de blessures ou de brûlures ou d'autres déficiences fonctionnelles moins graves figure 1.

Les biomateriaux sont utilisés dans différents domaines médicaux comme :

- ✓ Cardiovasculaire: Les valves cardiaques, le matériel pour circulation extracorporelle, cœur artificiel, assistance ventriculaire, stimulateurs cardiaques, prothèses et endoprothèses vasculaires.
- ✓ Chirurgie plastique et reconstructive: Matériaux et implants pour chirurgie esthétique, drains de chirurgie, colles tissulaires, peau artificielle, sutures résorbables.
- ✓ Chirurgie orthopédique: Prothèses articulaires (hanche, coude, genou, poignet), orthèses, ligaments et tendons artificiels, cartilage, matériel de remplacement ou comblement osseux, chirurgie du rachis, réparation de fractures (vis, plaques, clous, broches).
- ✓ Endocrinologie: Pancréas artificiel, pompes portables et implantables.

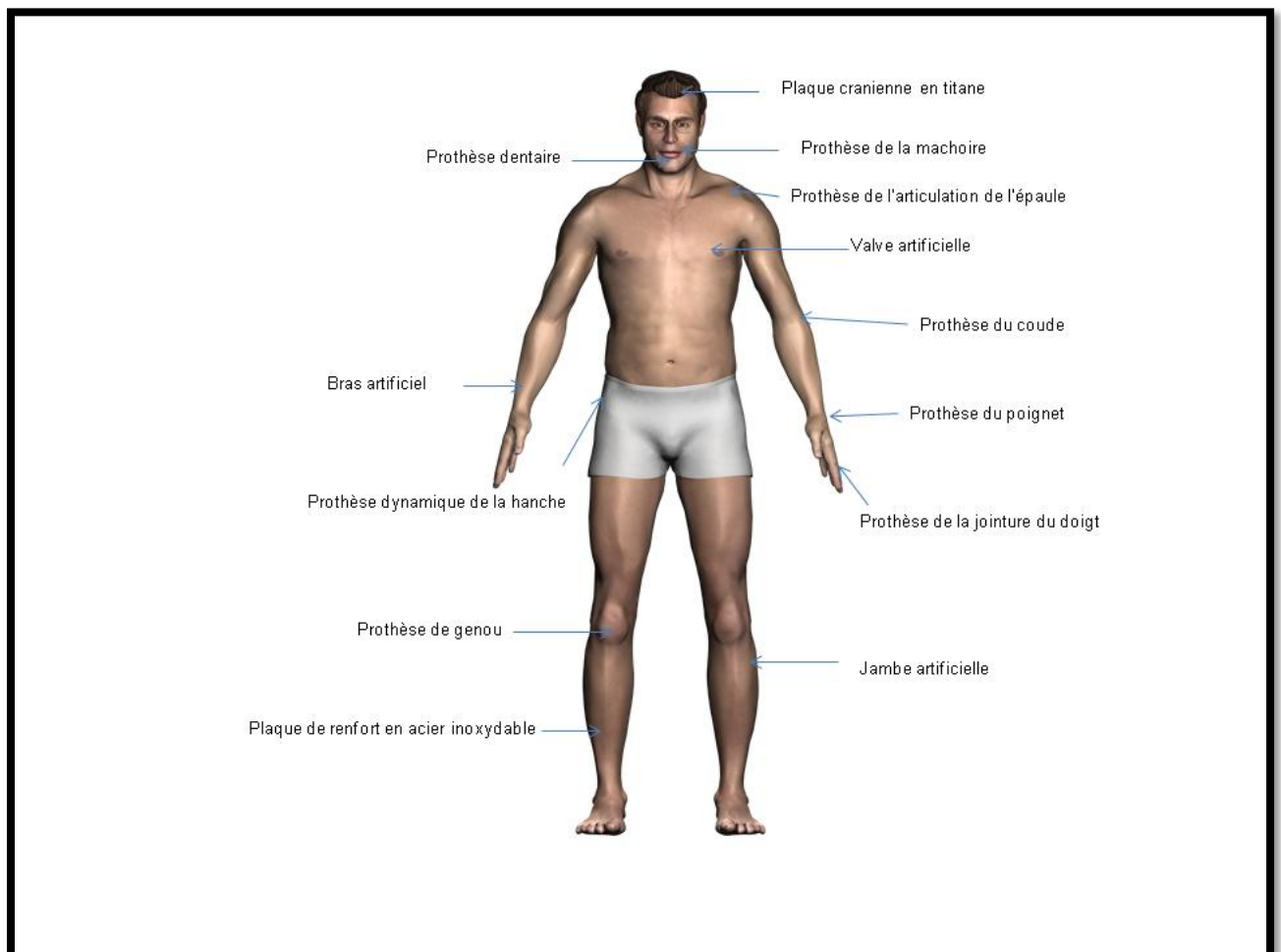


Figure 1 les organes qui peuvent être remplacés par des biomatériaux[3]

1.1.2 Des biomatériaux nanométriques

Les nanosciences sont les sciences fondamentales consacrées à l'étude des phénomènes observés dans les structures et les systèmes à l'échelle atomique, subatomique, moléculaire et macromoléculaire. La nanotechnologie est un domaine en évolution rapide qui concerne les structures matérielles à une échelle de taille typiquement 100 nm ou moins. Selon l'Autorité européenne de sécurité des aliments, (European Food Safety Authority ou EFSA) la nanotechnologie est un « domaine des sciences appliquées et des technologies impliquant le contrôle de la matière à l'échelle atomique et moléculaire, normalement moins que 100 nanomètres »[4]. Des nouveaux domaines d'application des biomatériaux peuvent se développer en utilisant des matériaux ou des dispositifs à l'échelle nanométrique. Par exemple, les méthodes d'administration des médicaments ont fait appel à une technique d'encapsulation par microsphères. Les nanotechnologies peuvent contribuer à la conception de médicaments dont le dosage est plus précis, orientés vers des cibles spécifiques ou avec des interactions programmées. Les nanotechnologies peuvent également contribuer à réduire la taille des capteurs et des sondes de diagnostic[1]. Mritunjai singh et al [5] ont étudié l'effet antibactériens des nanoparticules d'argent sur des biosystèmes à l'échelle nanométrique afin d'améliorer les domaines de biologie, de biotechnologie et de médecine, ils ont découvert que l'intégration du nanomatériau avec la biologie a conduit au développement de dispositifs de diagnostic, d'outils analytiques, d'applications de physiothérapie et de médicaments.

1.1.3 Les biomatériaux à base des polysaccharides

De nombreux polymères ont été étudiés pour des applications médicales, ils partagent certaines propriétés qui sont fondamentales pour leurs utilisations en tant que biomatériaux. L'application dans l'ingénierie sanitaire par exemple exige que ces matériaux soient biocompatibles, non toxiques, non inflammatoires et biodégradables[6].

1.1.3.1 Les Biomatériaux à base de cellulose

Les biomatériaux doivent être biocompatibles et présentent des propriétés mécaniques, biochimiques et physiques spécifiques. En tant que polymère de sous-unités de glucose la cellulose est un candidat idéal pour la fabrication des biomatériaux en raison de ses propriétés chimiques, physiques et mécaniques accordables. Le matériau source est abondant dans la

nature et est facilement produit ; par conséquent, les matériaux à base de cellulose constituent une plateforme à faible coût pour le génie sanitaire.

La biocompatibilité, la bioactivité et la biomécanique sont trois exigences intégrales de tout biomatériau ; les biomatériaux à base de cellulose satisfont chacun de ces critères[7]. Jyoti Bhandari et al[8] ont étudié des aérogels des nanofibres de cellulose en tant que biomatériau prometteur pour l'administration orale personnalisée des médicaments, la préparation des aérogels des nanofibres de cellulose (CNF) avec une flottabilité favorable et des propriétés mucoadhésives a été effectuée par la méthode de lyophilisation. Ils ont trouvé que Les aérogels CNF offrent une grande possibilité pour un système d'administration de médicament gastrorétentif avec une biodisponibilité améliorée. Laldusanga Pachau et al[9] ont évolué une nouvelle cellulose microcristalline (MCC) issue de la biomasse de Cheesman d'Ensete glaucum (Roxb) comme biomatériau durable pour l'administration des médicaments et ils ont trouvé que cette MCC préparé présente des propriétés comparables a la MCC standard disponible dans le commerce aussi ils ont observé que les nouvelles MCC se consolident mieux que les MCC standards. Le test d'efficacité de désintégration indique également que les nouvelles MCC fonctionnent comme un meilleur désintégrant de comprimés par rapport a les MCC standards, alors les nouvelles MCC peuvent être considérer comme ressource verte pour la préparation du polymère glucidique fonctionnel et durable à faible coût.

1.1.3.2 Les Biomatériaux à base de chitosane

Les activités biologiques et uniques du chitosane, son origine naturelle, sa fonctionnalité et sa disponibilité sont les principales raisons de ses multiples applications. D'une façon générale, les applications les plus courantes du chitosane incluent: l'administration et la libération contrôlée des médicaments en pharmaceutique, les échafaudages et cultures de cellules en ingénierie tissulaire et cellulaire, les pansements antibactériens dans le domaine biomédical, le traitement des eaux, la cosmétologie, l'agriculture, l'industrie agroalimentaire et aussi l'emballage alimentaire. S. Bhaskara Rao et Chandra P. Sharma[10] ont traité la surface du chitosane avec du glutaraldéhyde, du carbodiimide et une décharge lumineuse au plasma pour provoquer les effets de la dégradation enzymatique et d'étudier sa sécurité et son potentiel hémostatique Parmi les sept enzymes utilisées, ils ont trouvé que la leucine amino peptidase a provoqué une dégradation maximale aussi les tests in vivo ont indiqué que le chitosane n'est pas toxique, et les films stérilisés étaient exempts de pyrogènes.

À l'état brut le chitosane a été largement utilisé comme additif en raison de son non toxicité, comme émulsifiant ou stabilisant, comme épaississant et comme agent gélifiant pour stabiliser les aliments. On connaît également que les hydrogels et les pansements cicatrisants à base de chitosane ont trouvé un grand marché dans le domaine de la médecine. Plus récemment, le chitosane a connu une utilisation en tant que molécule de matrice pour l'administration de médicaments, l'application dans le domaine de la dentisterie et dans les constructions d'ingénierie tissulaire[11].

1.2 Les polysaccharides

1.2.1 Définition

Les polysaccharides sont des polymères de la famille des glucides constitués de plusieurs oses liés entre eux par des liaisons chimiques covalentes, ils sont des polymères condensés composés d'une longue chaîne d'unités mono-saccharidiques.

Les polysaccharides de la biomasse végétale sont considérés comme une source de carburant durable, on note par exemple l'éthanol, l'alcool potable, les protéines unicellulaires et d'autres produits chimiques importants pour l'industrie[12]. Parmi Les polysaccharides naturels les plus abondants sur terre on trouve la cellulose, le chitosan, l'alginate, l'extrane, l'acide hyaluronique et d'autres encore[13]. Les polysaccharides et leurs dérivés modifiés sont utilisés dans des différentes applications comme par exemple les revêtements, l'administration des médicaments, la fabrication des matériaux biomédicaux et l'emballage alimentaire[14].

On peut distinguer différents types des polysaccharides par leurs unités monosaccharidiques répétées, la longueur de leurs chaînes, le degré de ramification et leurs hydrolyses complètes en utilisant des acides ou des enzymes spécifiques, et aussi par la libération de leurs monosaccharides ou oligosaccharides constitutifs.

Les polysaccharides peuvent être linéaires (cellulose), substitués (galactomannanes) ou ramifiés (gomme arabique) [15]. Les polysaccharides ramifiés peuvent posséder différents degrés de ramification, avec des ramifications régulièrement ou irrégulièrement espacées, courtes ou longues.

Afin de déduire l'impact sur l'environnement et les êtres humains, l'utilisation des matériaux à base de polysaccharides naturels comme alternative à la raréfaction des ressources fossiles

commence à croître. De nombreux travaux ont permis le développement de nouveaux procédés, produits et matériaux d'origine végétale.

1.2.2 La cellulose

La cellulose est l'un des polymères naturels les plus abondants dans la nature, la cellulose existe dans différents produits naturels comme le bois, le bambou, le coton, la fibre de banane, l'enveloppe de noix de coco et autre, elle est composée de chaînes d'unités D-anhydroglucose (UAG) liées par des liaisons β -(1 $\rightarrow$ 4)-glycosidiques.

La cellulose peut être d'origine végétale comme le bois, les parois cellulaires des plantes ou bien d'origine animale avec la biosynthétise par certaines bactéries comme acetobacter xylinum. La teneur en cellulose dans ces différents organismes vivants est variable selon leur origine est représentée dans (Tableau 1).

Tableau 1 pourcentage de cellulose dans des différents éléments naturel

Origine cellulose	% matière sèche de cellulose
Coton	95-99
Bactérienne	> 90
Lin	70-75
Bambou. bouleau. blé	40-50
Algale	20-30
Mais	17-20

L'homopolymère de la cellulose a une structure chimique simple à base d'unité de D-anhydroglucoses, l'organisation de ces unités engendres des structures complexes, extrêmement organisée et avec une grande stabilité au niveau thermique et mécanique.

F. J. Kolpak and J. Blackwell[16] ont déterminé la structure de la cellulose régénérée, la diffraction des rayons X a montré que la structure étant constituée d'un réseau de molécules à chaîne antiparallèle avec des chaînes qui possèdent une liaison hydrogène intramoléculaire. Cette liaison est considérée comme une différence majeure entre les structures natives et régénérées et peut expliquer la stabilité de cette dernière forme.

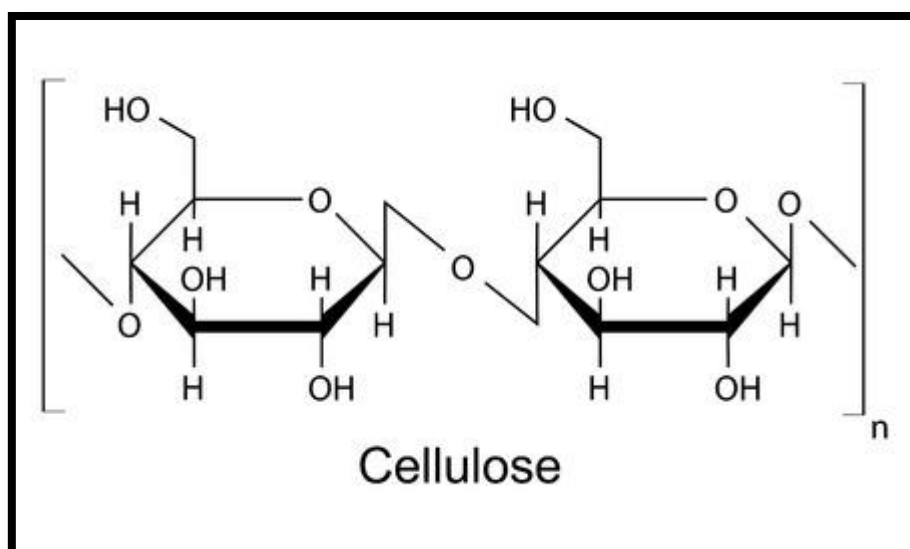


Figure 2 la structure de cellulose en deux dimensions

1.2.2.1 Les structures de cellulose

On peut distinguer trois structures pour la cellulose [17] la structure primaire, secondaire et tertiaire.

la figure 3 représente la structure primaire de la cellulose responsable de la réactivité de cette dernière par (estérification, étherification ou carboxylation), les unités anhydroglucoses constituant le polymère de cellulose contiennent trois groupements hydroxyles libres avec deux fonctions alcools secondaires pour les carbones 2 et 3 et un alcool primaire avec le carbone 6 plus deux atomes d'oxygène engagés dans des liaisons osidiques en carbone 1 et carbone 4.

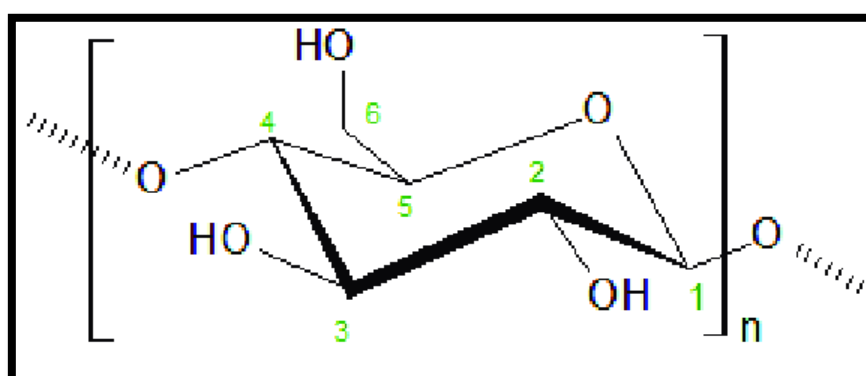


Figure 3 unité anhydroglucose (UAG)

Pour la structure secondaire de la cellulose, elle contient deux extrémités avec deux fonctions différentes situées à la fin de la chaîne une non réductrice avec (des fonctions hydroxyles) et une autre réductrice avec (fonction aldéhyde) facilement oxydable (en acide Carboxylique), aussi elle contient une unité composée d'un nombre variable n d'unités AGU en conformation chaise (plus stable énergétiquement), avec les groupements hydroxyles en position équatoriale appelé unité cellobiose au centre de la chaîne.

La figure 4 représente la structure secondaire de la cellulose.

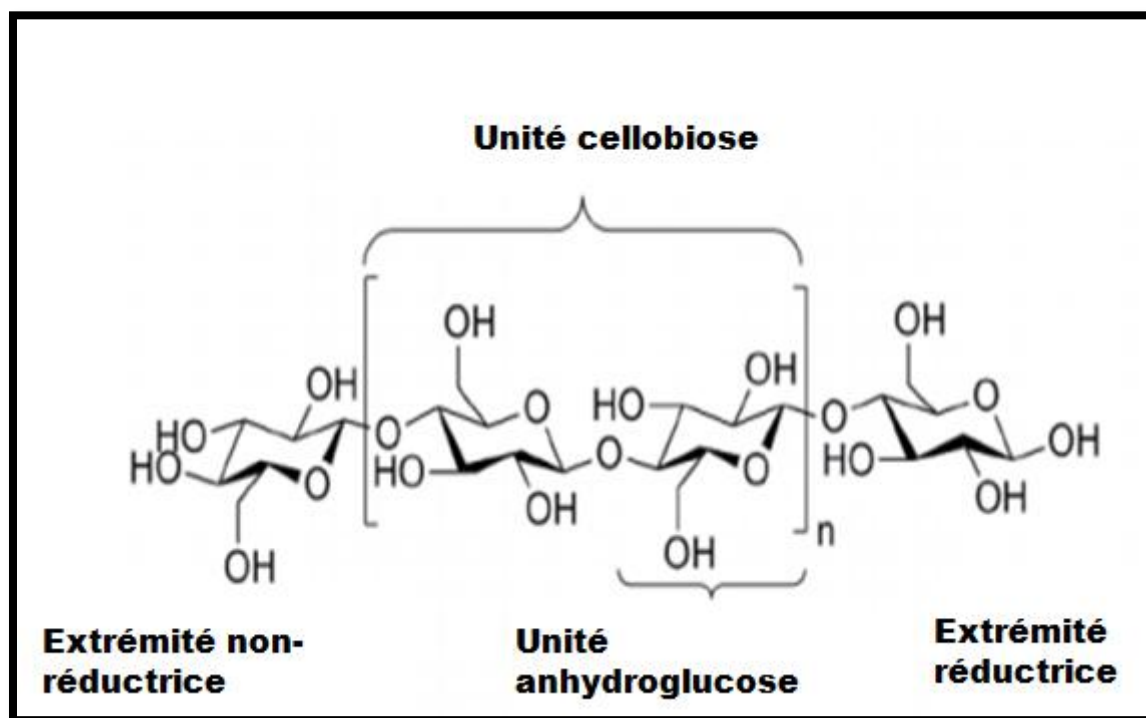


Figure 4 Représentation schématique de la cellulose[18]

Des liaisons d'hydrogène inter et intra moléculaire assemblent plusieurs molécules de cellulose et autorisent la formation de feuillets rigides et résistants. L'homogénéité des feuillets entre eux dépend ensuite des liaisons hydrophobes de type Van der Waals. Cette association de nombreuses molécules de cellulose permet la formation d'une micro-fibrille avec des propriétés de résistance remarquables c'est la structure tertiaire de la cellulose.

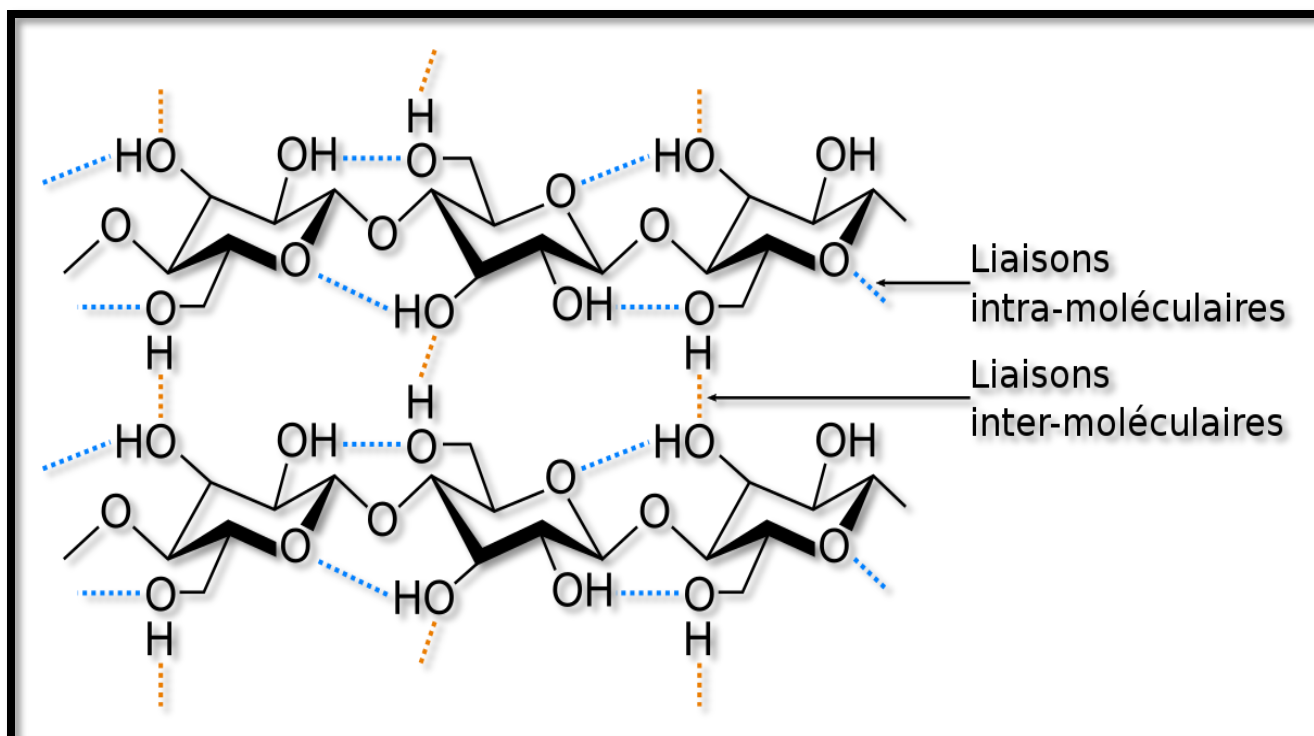


Figure 5 Représentation schématique des liaisons hydrogène intramoléculaire (bleu) et intermoléculaire (rouges) des chaînes de cellulose^[17]

Les interactions inter et intra moléculaires de la cellulose conduisent à l'apparition de différentes zones d'organisation au sein de la même structure polymérique de cellulose. La cellulose présente une structure semi-cristalline, c'est-à-dire une partie de la géométrie aléatoire et désorganisée dite para cristalline ou amorphe et une autre de géométrie parfaite et bien organisée dite cristalline ; le taux de cristallinité varie selon l'origine de la cellulose, les traitements appliqués sur la cellulose permettent d'observer différentes conformations de cristallinité appelées allomorphes on distingue : I α , I β , II, III, IIII, IVI et IVII.

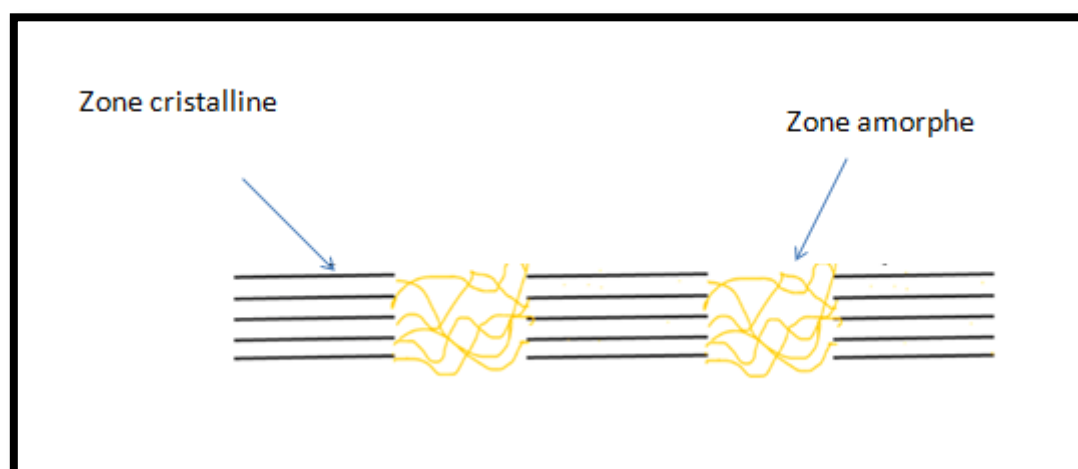


Figure 6 Représentation schématique de la structure semi-cristalline cellulosique

1.2.3 Le chitosane

Le chitosane est un polysaccharide linéaire composé de molécules D-glucosamine liée en β -(1-4) et N-acétyl-D-glucosamine distribuées aléatoirement. Sa composition chimique est présentée sur la Figure 7.

La seule différence structurelle entre le chitosane et la chitine est le degré d'acétylation (DA) défini comme la fraction molaire des unités N-acétyl glucosamine. En règle générale, le polymère est appelé chitosane si son degré d'acétylation est inférieur à 60 %. Cette valeur de DA est en fait plus rigoureusement liée au comportement de solubilité des polymères dans les solutions aqueuses. Le chitosane est soluble en milieu aqueux faiblement acide alors que la chitine ne l'est pas[19].

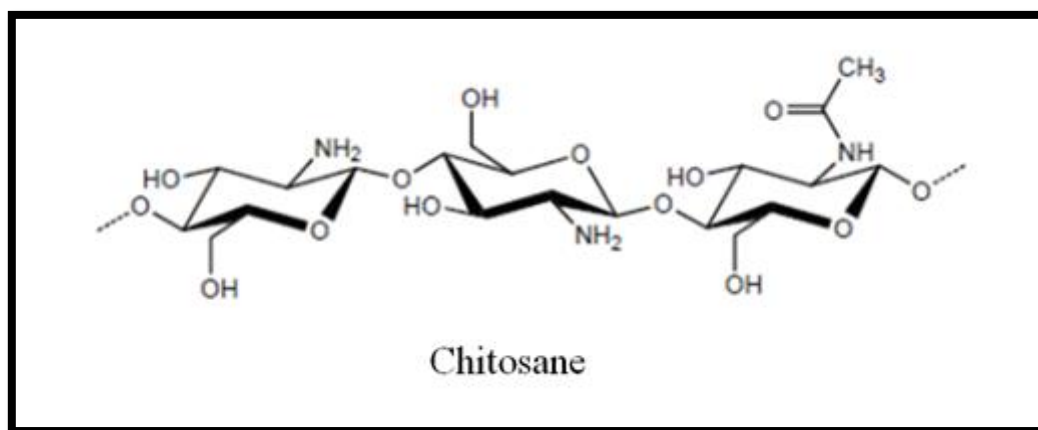


Figure 7 la structure de chitosane en deux dimensions[20]

Le chitosane est produit par le traitement de la chitine provenant des crevettes et autres crustacés possédant une substance alcaline comme l'hydroxyde de sodium.

Durant le chauffage de la chitine et le potasse, Rouget a découvert la formation d'un nouveau polymère et a qui il a donné le nom du chitosane (1859), cet élément est soluble dans des solutions aqueuses est rarement présent dans la nature , et en peut le retrouver dans la cuticule de certains insectes, dans le mycélium de certains classes de champignons microscopiques, dans les zygomycètes, dans certaines algues (*Chlorella* sp), dans les protozoaires et dans des bactéries et levures.

Le chitosane est considéré comme un matériau biocompatible car sa présence et son interaction dans les tissus et cellules des organismes vivants entraînent de très faibles réactions inflammatoires et rejet. Ses propriétés immunologiques sont donc très limitées car le chitosane est reconnu par les organismes comme un élément du soi, un agent non étranger, non immunogène, n'ayant pas de pouvoir antigénique. Le chitosane est donc très bien toléré par les tissus vivants incluant l'épiderme, les tissus osseux, l'épithélium nasal, les membranes oculaires, les systèmes neurologique, respiratoire, cardiovasculaire, hépatique, urinaire, digestif et génétique (acide désoxyribonucléique (ADN))[21].

Dernièrement une grande attention a été consacrée pour étudier et développer l'extraction de ce polymère, Berger et al [22] ont également obtenu du chitosane à partir de la bioconversion des déchets agroindustriels en utilisant les souches *Rhizopus arrhizus* et *Cunninghamella elegans*. Cependant, la production industrielle de chitosane est majoritairement issue de la valorisation des sous-produits de l'industrie de la pêche.

On peut résumer le procédé industriel de production du chitosane à partir de la chitine comme suit :

- Les coquilles de crustacés sont d'abord broyées puis les protéines et les pigments naturels sont extraits avec une solution d'hydroxyde de sodium.
- La déprotéinisation peut également être effectuée par voie enzymatique de l'acide chlorhydrique est ensuite utilisé pour déminéraliser (décalcifier) les coquilles et éliminer le carbonate de calcium complexé à la chitine.
- De l'hydroxyde de sodium ou de potassium chauffé est utilisé pour la déacétylation de la chitine. Du chitosane est alors obtenu.

La durée et la température de la réaction chimique de déacétylation déterminent la pureté ainsi que la distribution du poids moléculaire du chitosane résultant[23].

1.3 Les ions antibactériens et thérapeutiques

1.3.1 Les éléments traces

Le terme éléments traces désigne les éléments chimiques présents dans une matière naturelle en très petites quantités.

En chimie analytique, un élément à l'état de trace est un élément présent dans un échantillon dont la concentration moyenne est <100 parties par million (ppm) mesurée en nombre atomique ou <100 µg/g.

En biochimie, un oligoélément est un minéral alimentaire qui est nécessaire en très petites quantités pour la croissance, le développement et la physiologie de l'organisme[24].

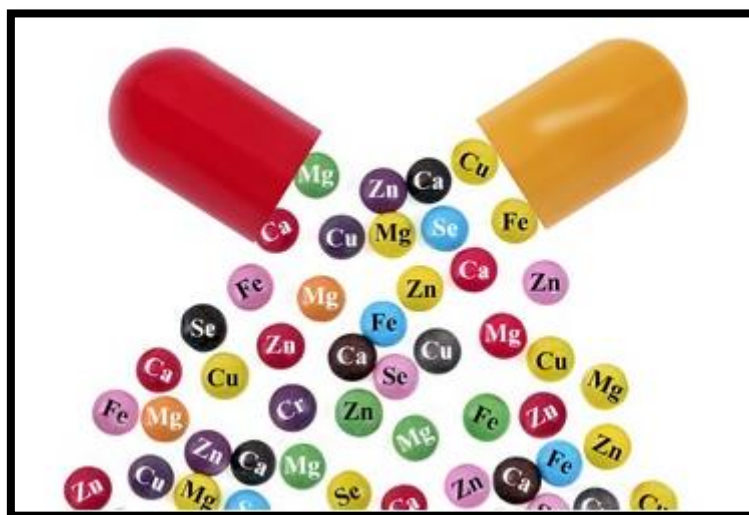


Figure 8 les éléments traces

Les éléments traces ont un rôle majeur dans les processus biologiques, certains sont essentiels aux réactions enzymatiques où ils attirent et facilitent la conversion des molécules de substrat en produits finaux spécifiques comme le Zn^{2+} , Cu^{2+} , K^+ et Ca^{2+} . En outre, certains d'entre eux donnent ou acceptent des électrons dans des réactions d'oxydoréduction qui sont d'une grande importance dans la production et l'utilisation de l'énergie métabolique. Notons que certains de ces éléments traces permettent d'aborder aussi les processus d'inflammation, les relations entre tissus et infections virales, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, les mélanomes ou encore l'asthme[25].

L'avantage de la combinaison d'un polymère naturel organique et d'un oligoélément inorganique (les éléments traces) c'est la possibilité d'obtenir un matériau composite qui intègre les propriétés biologiques de la cellulose et du chitosane (bio résorbable, antigénique, bactériostatique, fongistatique) et les propriétés biologiques des ions (antibactérien, antifongique, bio résorbable).

1.3.2 L'argent

L'argent est l'élément chimique de numéro atomique 47 et de symbole Ag. Entre le cuivre et l'or, l'argent appartient à la colonne de la classification périodique appelée "colonne des métaux à frapper". Ce sont en effet les trois métaux, peu ou pas oxydable à l'air, utilisés pour frapper la monnaie. L'argent est utilisé en confiserie, principalement en Extrême-Orient.

Il a une action germicide et bactéricide. Il était employé dans des ustensiles destinés aux enfants afin de les protéger contre des maladies dont l'origine n'était pas connue à ces époques. L'argent est aussi un additif alimentaire industriel sous le code E174.

En 2008 Jung et al[26] ont étudié l'effet des solutions d'ions d'argent avec différentes concentrations sur deux types de bactéries pathogènes qui sont *E.coli* et *S.aureus* et à l'aide des méthodes suivantes : le comptage de CFU/mL en fonction du temps conventionnel, l'analyse de cytométrie en flux (FC) couplée avec BacLight (kit de viabilité bactérienne) et l'analyse FC couplée avec une coloration au diacétate carboxyfluorescéine (CFDA). Les résultats de cette étude montrent que les ions d'argent ont une efficacité antibactérienne plus importante contre *E.coli* que sur *S.aureus*. Alors ils ont supposé que ceci est dû à l'épaisseur de la couche de peptidoglycane qui peut empêcher l'action des ions d'argent à travers la membrane cellulaire aussi les résultats obtenus par la méthode de comptage conventionnelle sont plutôt efficaces aux deux autres méthodes. En 2018 Rosemary J. Young et al [27] ont exploré l'utilisation de la structure et de l'incorporation des ions d'argent dans des polymères pour régler la libération et l'activité antibactérienne de ces ions, les résultats trouvés montrent que tous les matériaux préparés à base d'argent-polymère et qui ont été analysés par des essais de diffusion sur disque et de croissance bactérienne ont une activité antibactérienne contre le *Staphylococcus aureus*, aussi ils ont remarqué que le *S.aureus* Gram positif révèle une grande sensibilité à l'argent que la bactérie *S.aureus* Gram négatif et la bactérie *Escherichia coli* Gram négatif.

1.3.3 Le cuivre

Le cuivre est l'élément chimique de numéro atomique 29 et de symbole Cu. Le corps simple cuivre est un métal. À très faible dose, le cuivre agit comme un oligo-élément bien connu et vital pour les êtres vivants. Il est naturellement présent dans le corps humain (environ 150 mg de cuivre sous diverses formes, et les besoins quotidiens sont de l'ordre de 2 mg pour une personne de 75 kg). Et il est indispensable au bon fonctionnement de

nombreuses fonctions physiologiques : système nerveux et cardiovasculaire, absorption du fer, croissance osseuse, bonne marche des fonctions immunitaires et régulation du cholestérol. Les ions de cuivre Cu^{2+} sont solubles dans l'eau, ses solutions aqueuses sont un poison violent pour les micro-organismes et même à faible concentration. ils ont un effet bactériostatique et fongicide et c'est confirmé par de nombreuses études comme celle de Sheta M. Sheta et al[28] qu'y ont synthétisé des nouvelles nanoparticules à base de métal-organique de cuivre pour la bio-détection et l'application dans le domaine biologique et ils ont trouvé que les Cu-MOF-NPs (copper metal organic framework nanoparticles) (C1) présentent une activité biologique plus élevée contre divers pathogènes (cinq souches de bactéries : Gram positif et Gram négatif) par rapport à un agent antibactérien et que l'efficacité de ces Cu-MOF-NP augmente avec l'augmentation de la dose des nanoparticules.

L'activité antibactérienne du C1 a été examinée vis-à-vis des cinq souches de bactéries, deux à Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Candida spp.*) et trois bacilles Gram négatifs (*E. coli*, *Pseudomonas* et *Klebsiella Sp.*). Les résultats illustrés dans la figure 9 montrent que le C1 présente une activité égale ou supérieure à celle des médicaments antibactériens standards contre divers agents pathogènes.

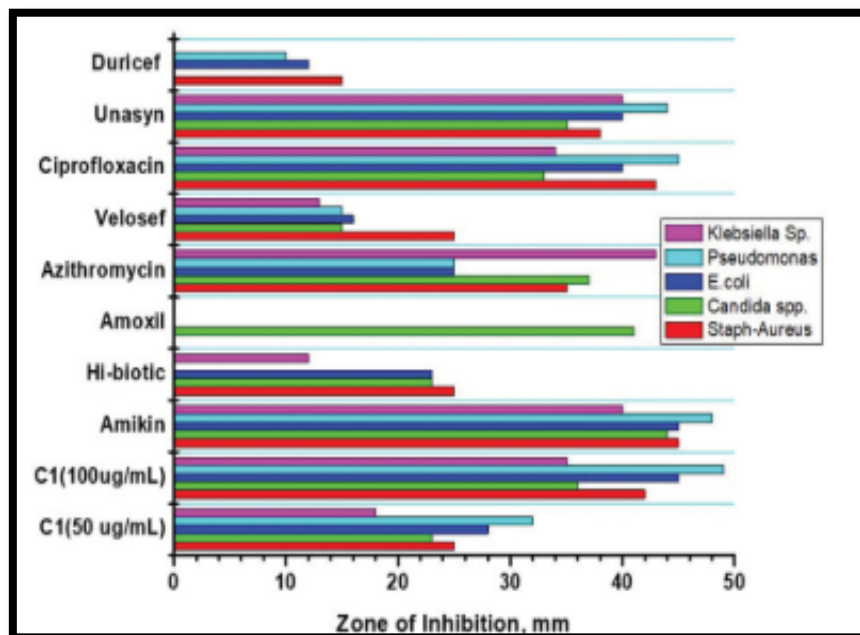


Figure 9 L'activité antibactérienne du C1 contre les médicaments antibactériens standards pour différents types de bactéries[28].

1.3.4 Le zinc

Le zinc est l'élément chimique de numéro atomique 30 et de symbole Zn. Le corps simple zinc est un métal. Le zinc est par certains aspects semblable au magnésium dans la mesure où son état d'oxydation courant est +2 donnant un cation de taille comparable à celle de Mg^{2+} . C'est le 24^{ème} élément le plus abondant dans l'écorce terrestre et il possède cinq isotopes naturels stables. Les ions de Zn^{2+} sont également des oligoéléments importants pour le métabolisme des micro-organismes. Ils sont présents dans les sites actifs de divers enzymes et participent à de nombreuses voies métaboliques importantes, comme la synthèse et la dégradation des sucres, des lipides et des protéines. En outre l'ion zinc est impliqué dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires, ainsi que dans le maintien de la structure membranaire des cellules. Selon l'étude de Christopher A. McDevitt et al[29] la concentration de Zn^{2+} est un facteur clé qui influence sur la croissance des bactéries à faible concentration, l'effet promoteur est prédominant, mais lorsque la concentration est trop élevée, un excès de Zn^{2+} inhibe la croissance bactérienne. Qian Ye et al[30] aussi ont démontré la puissance des ions de fer et de zinc contre les bactéries multi-résistantes ils ont conclu que les rôles physiologiques et les mécanismes bactéricides des ions de fer et de zinc présentent les progrès récents de la recherche sur l'utilisation conjointe des NPs métalliques avec différents antibiotiques, et mettent en évidence les perspectives prometteuses des NP métalliques comme agents antimicrobiens pour lutter contre les bactéries multi-résistantes.

Lefei Jiao et al [31] ont étudié l'effet de la taille des particules sur l'activité antimicrobienne de la montmorillonite (Mt) avec différents rapports Cu/Zn (Cu/Zn-Mt-1, Cu/Zn-Mt-2, Cu/Zn-Mt-3) préparées par une réaction d'échange d'ions, ils ont découvert que l'activité antimicrobienne a augmenté avec l'amélioration de la surface spécifique lorsque la taille des particules a diminué, ce qui suggère que l'effet antimicrobien global n'est pas seulement lié à la présence et à la quantité d'ions mais il est également affecté par les caractéristiques de surface des particules de la Mt modifié, figure 10.

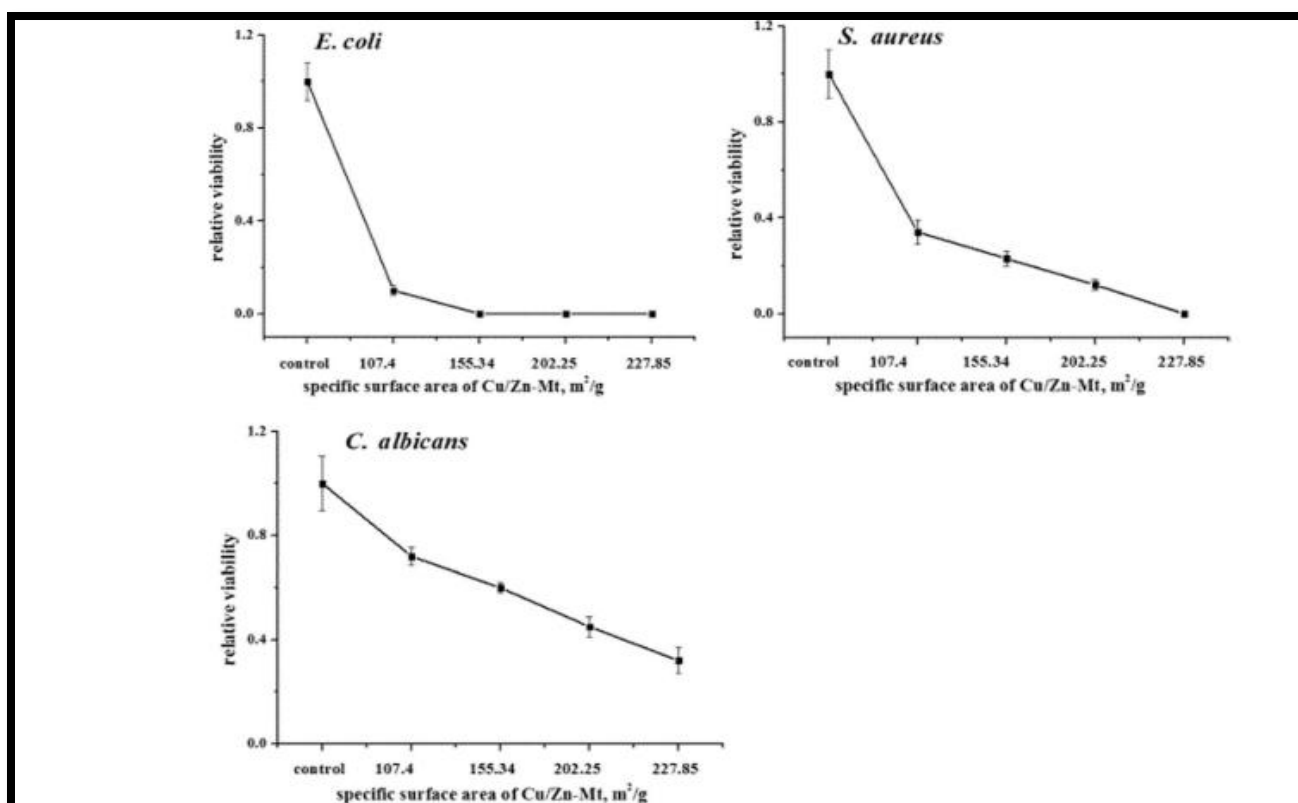
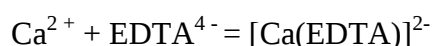


Figure 10 Activité antimicrobienne de Cu/Zn-Mt-2 avec différentes surfaces spécifiques.[31]

1.3.5 Le calcium

Le calcium est l'élément chimique de numéro atomique 20 et de symbole Ca. C'est un métal alcalino-terreux gris-blanc et assez dur. Il n'existe pas à l'état de corps pur dans la nature. C'est le cinquième élément le plus abondant de la croûte terrestre (plus de 3 %). Il est vital pour de nombreuses espèces : formation des os, des dents et des coquilles (il compose 1 à 2 % du poids du corps humain d'un adulte).

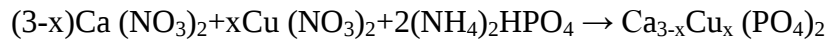
Des composés comme l'EDTA (éthylènediaminetetracétate) forment facilement des complexes en solution aqueuse alcaline, par exemple :



La complexation du calcium avec l'EDTA et également avec les polyphosphates a une grande importance, non seulement pour l'élimination des ions calcium de l'eau, mais aussi pour l'estimation volumétrique du calcium. Dans ces complexes, la liaison entre le ligand et le cation central est assurée par l'oxygène [32].

Julietta V. Rau et al [33] ont synthétisé un ciment bleu à base de phosphate de calcium présentant des propriétés auto-durcissantes optimales par dopage de la whitlockite (β -TCP)

avec des ions de cuivre. Les poudres de TCP pur et de TCP substitué par Cu^{2+} ont été obtenues par une technique de précipitation selon la réaction suivante :



Où $x = 0$ ou $0,1$.

Les ciments TCP et CuTCP durcis ont été testés pour leurs activités antibactériennes contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteritidis* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Le ciment a montré un effet antibactérien, mais exclusivement contre les bactéries gram-négatives : *E. coli*, *P. aeruginosa* et *S. enteritidis*. En revanche, *S. aureus* gram-positif, figure 11(a) montre que la concentration de cette bactérie a affiché une augmentation significative au voisinage du ciment par rapport au reste du plat.

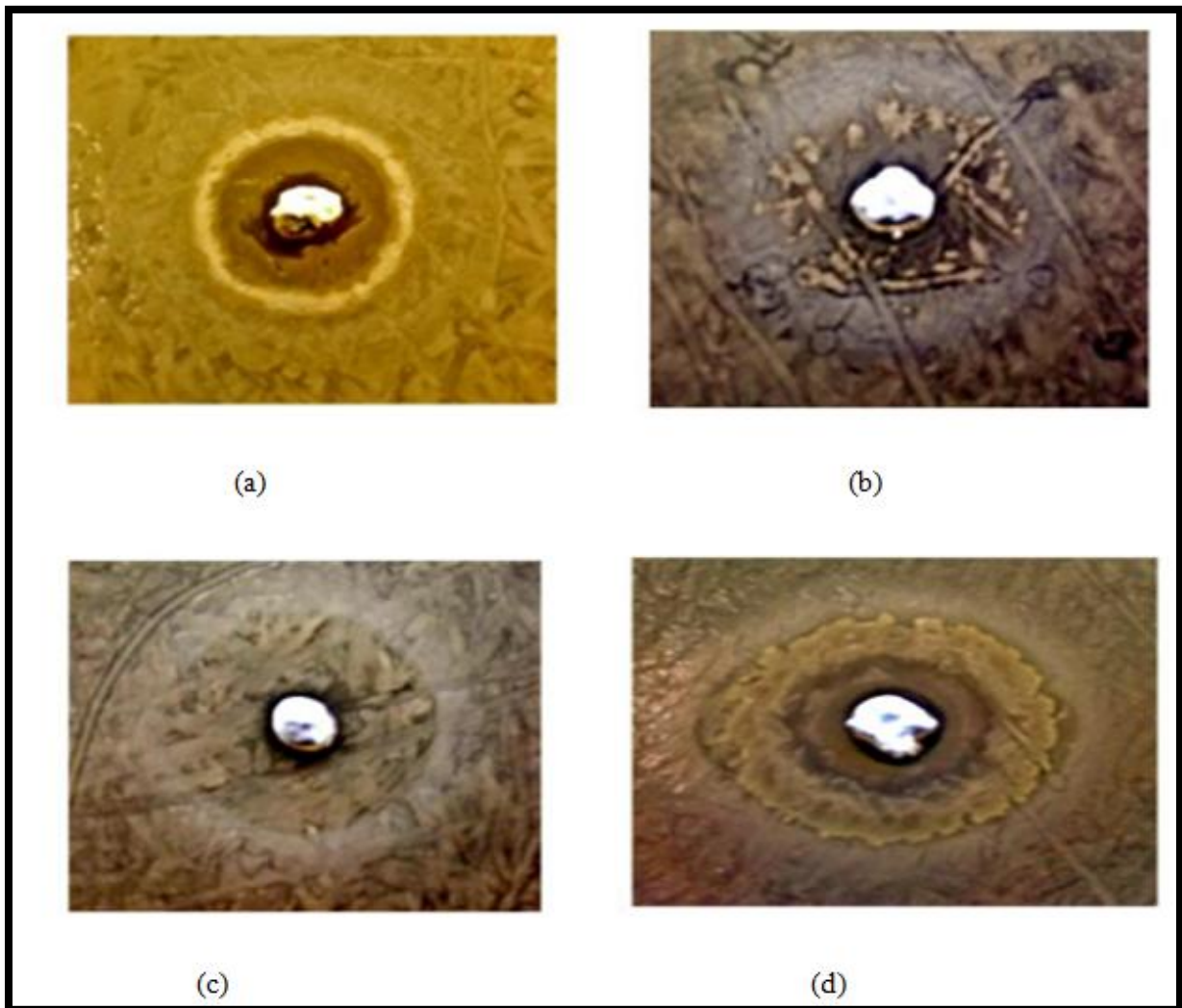


Figure 11 Résultats des tests de diffusion en gélose des ciments Cu-TCP contre *S. aureus* gram-positif (a) et *P. aeruginosa* (b) gram-négatif, *S. enteritidis* (c) et *E. coli* (d)[33].

1.3.6 Le potassium

Le potassium est l'élément chimique de numéro atomique 19, de symbole K. C'est un métal alcalin mou, d'aspect blanc métallique, légèrement bleuté, que l'on trouve naturellement lié à d'autres éléments dans l'eau de mer et dans de nombreux minéraux. Il s'oxyde rapidement au contact de l'air et réagit violemment avec l'eau. Il ressemble chimiquement au sodium.

En 2019, L'effet antibactérien des céramiques de niobate de potassium-sodium basé sur le contrôle des propriétés piézoélectriques a été étudié par Tiantian Yao et al [34] les résultats de cette étude ont montré que ces piézocéramiques sont capables de réduire les colonies de bactéries *staphylococcus aureus* (*S. aureus*), de favoriser la prolifération des cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse de rat (rBMSCs) et de promouvoir l'adhésion et la propagation des cellules. Les effets ci-dessus ont été étroitement liés aux charges positives de surface des piézocéramiques sur la base de ce travail on remarque qu'il est possible de développer des matériaux antibactériens biocompatibles en contrôlant les propriétés piézoélectriques.

1.3.7 Le palladium

Le palladium est l'élément chimique de numéro atomique 46 et de symbole Pd. C'est un métal blanc argenté ou de couleur acier brillant, parfois gris blanc, malléable et mou. Le corps simple du palladium est un platinoïde léger et rare, il est parfois considéré comme un métal noble. Le palladium a été à un moment prescrit comme traitement contre la tuberculose avec des doses orales de 65 mg/jour de PdCl₂ (environ un milligramme par kilogramme de masse corporelle ont été utilisées pour traiter la tuberculose dans les années 1940). Le palladium ne semble pas être hautement toxique sous toutes ses formes, mais l'approche prudente a été prise adoptée et les limites de palladium ont été fixées à des faibles valeurs pour toutes les substances pharmaceutiques[35]. Les nanoparticules de palladium (PdNPs) possèdent des caractéristiques intrinsèques, telles que des propriétés catalytiques, électroniques, physiques, mécaniques et optiques, ainsi qu'une diversité de formes et de tailles peuvent être préparé. Les premières recherches ont prouvé que les PdNPs ont un potentiel impressionnant pour le développement des nouveaux agents photothermiques, des agents photoacoustiques, des agents antimicrobiens et anti tumeur, des porteurs de gènes et de médicaments, des activateurs de pro-médicaments, et aussi des biocapteurs[36].

1.4 Interaction polymère-ions

Dû à sa perméabilité et à sa sélectivité, les polymères interagissent avec les ions d'une façon performante et ils attirent un large intérêt en raison de leur grand potentiel dans des nombreux domaines scientifiques et applications industrielles[37]. Notamment le traitement des eaux usées[38], le transport des médicaments [39] et aussi dans le stockage d'énergie[40].

Les applications industrielles et médicales des polymères sont des conséquences de ses capacités à établir des interactions avec lui-même et avec d'autres matériaux, par des liaisons hydrogène et des forces électrostatiques dues aux différentes parties présentes dans leurs chaînes. Fei Ji et al [41] ont préparé des fibres à base d'acétate de cellulose et zéolite (CA/Z) pour étudier son comportement d'adsorption des ions des métaux lourds en solution aqueuse. Les expériences de sorption ont été étudiées par une technique discontinue, 0.2g de fibre CA/Z a été ajouté à des solutions de 50 ml de Cu(II) et de Ni(II) de concentration variable pour les expériences d'adsorption. Chaque expérience a été menée sur un agitateur mécanique. Des échantillons ont été prélevés dans la solution à des intervalles de temps souhaités, et la concentration en ions de la solution a été déterminée à l'aide d'un spectrophotomètre d'absorption atomique (AAS) (ShimadzuAA6300C. Japon). Les résultats ont révélé que l'adsorption de Cu(II) et Ni(II) sur la fibre CA/Z était spontanée et endothermique. L'énergie libre d'adsorption pour l'isotherme D-R et le changement d'enthalpie standard ont montré que l'adsorption de Cu(II) et Ni(II) sur la fibre CA/Z était principalement attribuée au processus d'échange d'ions. La fibre CA/Z a pu être séparée facilement de la solution une fois l'expérience d'adsorption est terminée.

1.5 La Bactérie

Le terme bactérie est un nom vernaculaire qui désigne certain organisme vivant microscopique et des procaryotes présents dans tous les milieux. Le plus souvent unicellulaires, elles sont parfois pluricellulaires (généralement filamenteuses), la plupart des espèces bactériennes ne vivent pas individuellement en suspension, mais en communautés complexes adhérant à des surfaces au sein d'un gel muqueux (bio-film)[42].

En 1668 Antoine van Leeuwenhoek fut le premier à observer des bactéries, grâce à un microscope de sa fabrication il l'appela « les animalcules » et publia ses observations dans une série de lettres qu'il envoya à la Royal Society[43]. Les bactéries étant microscopiques

elles ne sont donc visibles qu'avec un microscope. Il y'a une diversité au niveau de la forme des bactéries mais la plupart de ces dernières sont soit sphériques appelées coques comme *Staphylococcus aureus* soit en forme de bâtonnets appelées bacilles , comme *Escherichia coli*. Il existe aussi des formes intermédiaires : les coccobacilles.

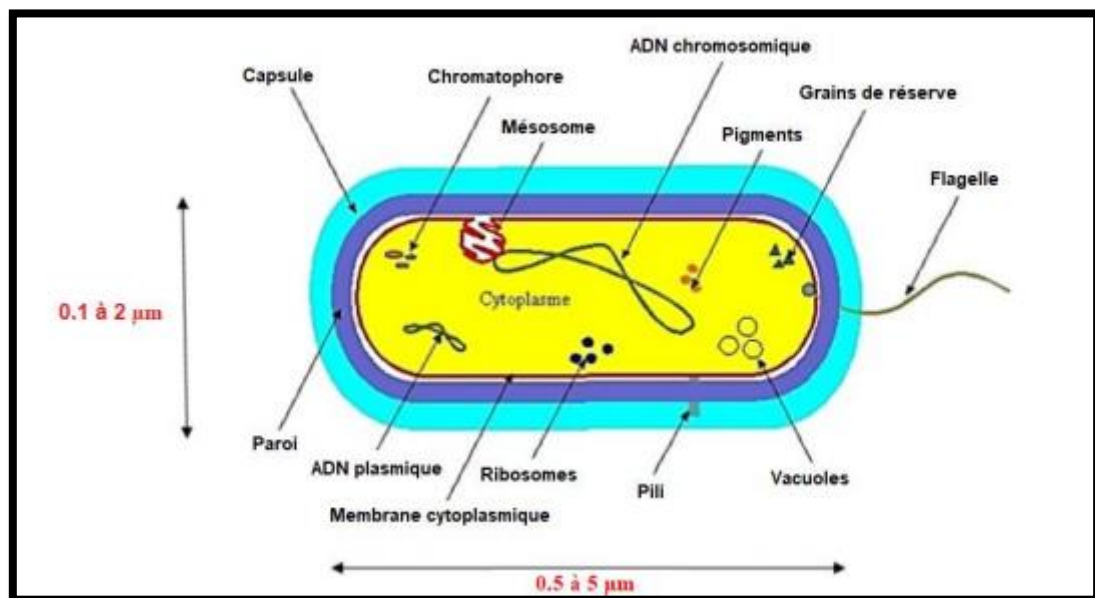


Figure 12 Exemple d'une structure bactérienne[44]

1.5.1 La bactérie *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus ou bien le staphylocoque doré est l'espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus*. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées et dans certains cas extrêmes d'infections potentiellement mortelles (patient immunodéprimé). *S. aureus* se représente comme une coque en amas (grappes de raisin), Gram positif et catalase positif. Sa teneur en caroténoïdes lui confère une couleur dorée à l'origine de son nom [45]

Environ 30 % des humains sont porteurs de cellules staphylococciques persistantes mais asymptomatiques dans leur nasopharynx et/ou d'autres sites corporels. Cela passe largement inaperçu pour l'hôte, ce qui montre que dans la situation naturelle, l'écosystème humain est hostile ou à la limite de l'hostilité. L'écosystème humain est hospitalier ou du moins réceptif à

la bactérie et que, par un processus de coévolution, cela a conduit à un état d'acceptation ou de tolérance mutuelle[46].

1.5.2 La bactérie *Escherichia coli*

Escherichia coli, une bactérie en forme de bacille. *Escherichia coli* est probablement l'espèce bactérienne la plus connue et l'un des organismes les plus fréquemment isolés des spécimens cliniques. Malgré cela, il existe une méconnaissance et des malentendus parmi les professionnels de la santé et le grand public concernant *E. coli* en tant qu'agent pathogène extra-intestinal qui peut élever le taux de la morbidité et de la mortalité. Selon Thomas A. Russo et James R. Johnson [47] des milliards de dollars de soins de santé, des millions de jours de travail et des centaines de milliers de vies sont perdues chaque année à cause d'infections extra-intestinales dues à *E. coli* alors de nouveaux traitements et de nouvelles mesures de prévention sont nécessaires pour améliorer les méthodes de préventions et réduire la morbidité.

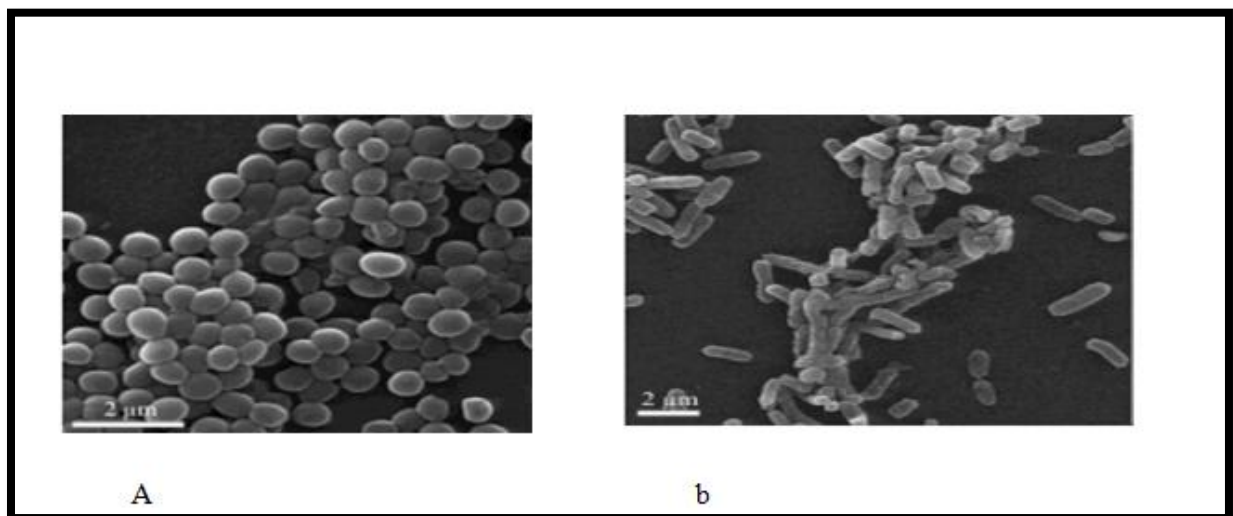


Figure 13 SEM images of *S. aureus* and *E. coli*. a) *S. aureus* ; b) *E. coli* a 2μm[48]

1.5.3 La coloration de Gram

La paroi cellulaire d'une bactérie est un élément important de sa structure. Elle peut être définie comme étant la structure rigide qui donne la forme à la cellule bactérienne et qui les

protège des variations de pression osmotique.

La coloration de Gram est très utilisée en bactériologie médicale, elle permet de colorer les bactéries et de les distinguer par leur aptitude à fixer le violet de gentiane (Gram +) ou la fuschine (Gram -). Les bactéries peuvent donc être groupées en 2 catégories selon la méthode de coloration de Gram.

- Les bactéries Gram négatif (Gram -) : Leur paroi possède un peptidoglycane fin localisé en-dessous d'une bicouche phospholipidique (Exemple : *Escherichia coli*).
- Les bactéries Gram positif (Gram +) : Leur paroi est composée essentiellement d'un peptidoglycane (Exemple : *Staphylococcus aureus*).

1.5.4 Les antibiotiques

L'arrivée des premiers antibiotiques il y a environ 70 ans a créé une période où il est devenu possible de traiter les maladies infectieuses bactériennes. L'ère des antibiotiques a commencé dans la première moitié du vingtième siècle, avec l'introduction par Paul Ehrlich de l'idée que les composés chimiques pouvaient cibler sélectivement les microorganismes pathogènes. La découverte de la pénicilline par Alexander Fleming et de la première sulfonamide par Gerhard Domagk et ses collaborateurs ont marqué le début de l'ère "dorée" des antibiotiques, entre les années 1940 et 1970, lorsque de nombreuses nouvelles classes d'antibiotiques ont été découvertes.

La découverte d'antibiotiques a été l'une des principales avancées médicales, contribuant de manière significative à l'amélioration de la santé publique (contrôle des maladies endémiques et épidémiques) et à la santé individuelle (réduction de la morbidité, de la mortalité et de l'augmentation de l'espérance de vie). Cependant, le taux de découverte de nouvelles classes d'antibiotiques a diminué depuis les années 1980, et très peu de nouveaux antibiotiques ont été découverts ou approuvés pour un usage clinique[49].

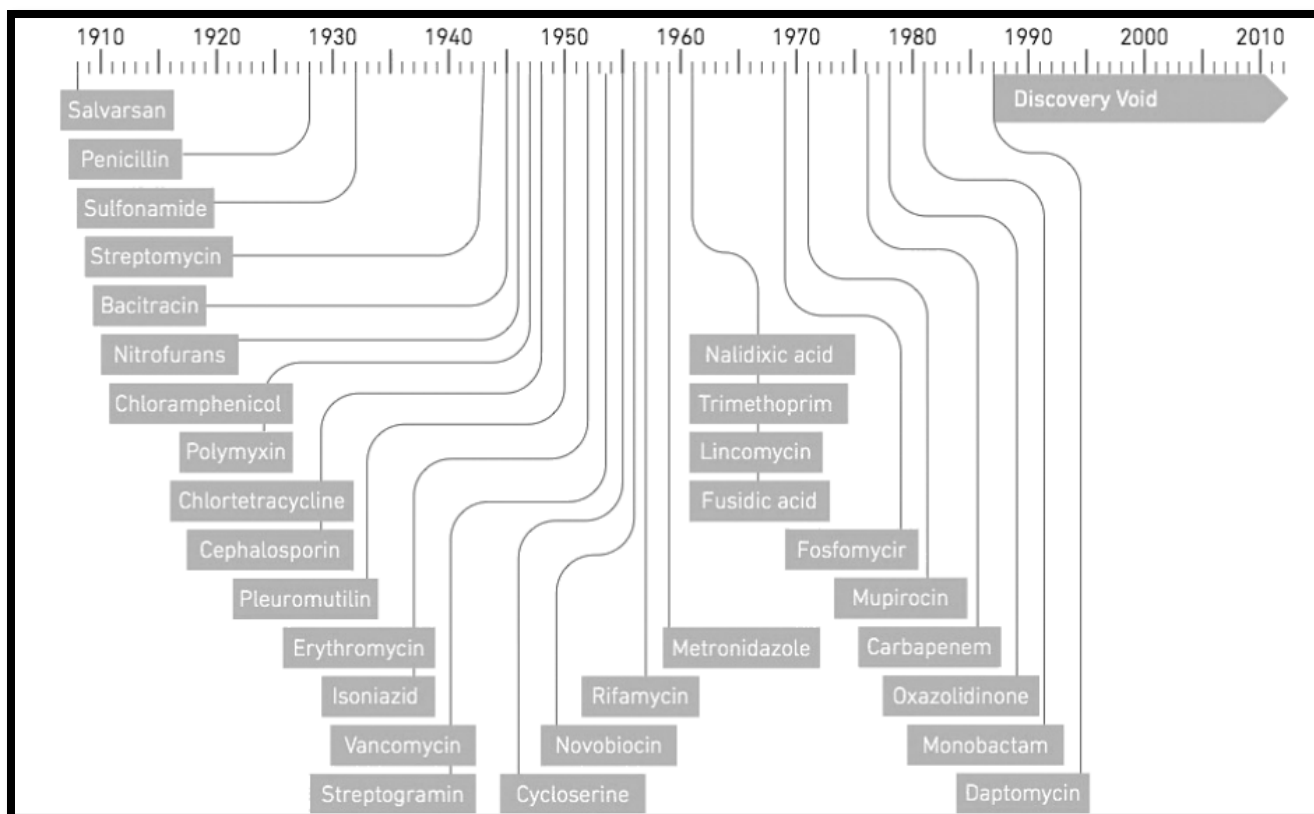


Figure 14 Dates de découverte des médicaments antibactériens entre 1940 et 2010

1.6 Interaction polymère –ion –bactérie

1.6.1 La contamination des surfaces :

Malgré la fixation de l'application des consignes sanitaires et des règles d'hygiène dans les milieux publics du monde entier (désinfection et stérilisation). Les matériaux sont sujets à des contaminations conduisant à la formation des biofilms. De nombreux traitements existent déjà, mais l'apparition de la résistance bactérienne à certains traitements a orienté les travaux de recherche vers le développement des matériaux bioactifs comme traitement préventif. Dans cette optique, de nombreux chercheurs ont mis au point des supports antibactériens. L'objectif est de limiter l'adhésion ou la croissance microbienne par modification chimique ou physique des surfaces grâce au dépôt ou au greffage des molécules biocides.

1.6.1.1 Formation de bio-films

Les bactéries ont le pouvoir d'adhérer et de se multiplier sur divers supports inertes (sol, métal, plastique, tissus...). L'adhésion bactérienne sur une surface solide représente la première étape de la formation d'un bio-film. En effet, lorsque les conditions environnementales sont propices, les bactéries attachées à une surface sont organisées en communautés structurées et enrobées dans une matrice d'exopolymères. Cette forme de vie est appelée bio-film (figure 15). La surface d'un matériau non stérilisé et humide peut être contaminée par des composés organiques ou minéraux environnants après un temps relativement court. Ce mélange entre la surface minérale et la matière organique va former un film primaire ou film conditionnant puis des microorganismes vont se déplacer à proximité de la surface et adhérer avec le film formé. Après ces micro-organismes vont se multiplier pour former les premières micro-colonies. Ces dernières produisent des substances exopolymériques essentiellement constituées de polysaccharides et de protéines. Ces substances seront les constituants essentiels de la matrice protectrice. L'étape suivante concerne la maturation du bio-film, selon F.J. Pérez Elortondo et al [50] le développement du bio-films dans les environnements de transformation des aliments peut détruire ces derniers et aussi transmettre des maladies. Dans leur travail ils ont décrit la formation des bio-films microbiens sur les surfaces en contact avec les aliments et ils ont trouvé que ces bio-films devenaient macroscopiques. La dernière étape est celle de la dispersion. En effet, sous l'effet du vieillissement du bio-film ou de certains stress, les microorganismes peuvent se séparer du bio-film et coloniser sur d'autres surfaces.

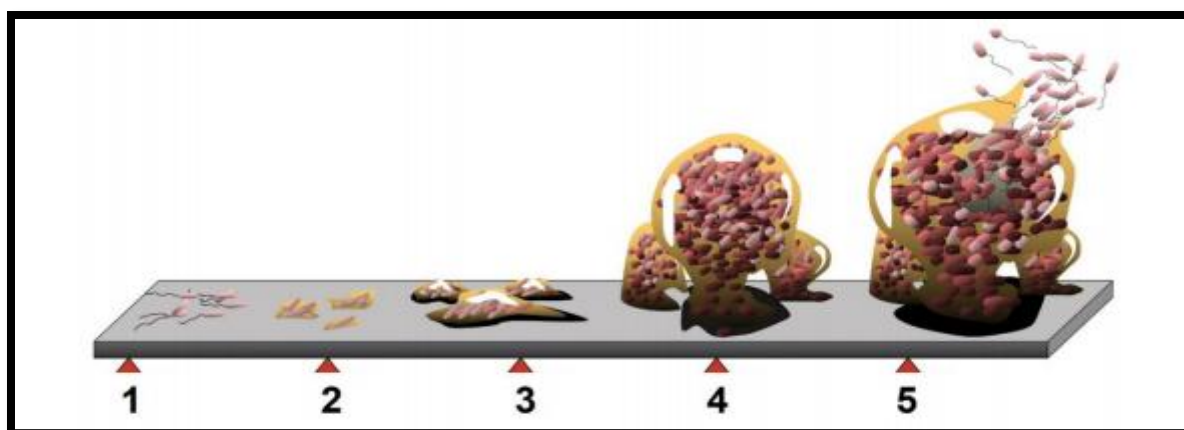


Figure 15 Modèle représentant les étapes de la formation d'un bio-film bactérien 1 d'adhésion réversible 2 adhésion irréversible 3 et 4 bio-film macroscopique 5 la dispersion[51]

Pour étudier l'adhésion bactérienne sur un matériau, il est important de prendre en compte sa nature chimique, sa géométrie, son hydrophobie, ainsi que la rugosité et la température de sa surface.

1.6.1.2 La nature chimique des matériaux

Dans la littérature, des comportements bactériens différents ont été établis selon la nature chimique du matériau et sa surface. Almaguer-Flores et al [52] ont étudié l'influence de la topographie et d'hydrophilicité sur la formation initiale du biofilm oral sur des surfaces microstructures en titane. Ils ont également testé l'influence des différents milieux d'incubation en cultivant ces biofilms avec du CM (milieu de culture normal) ou du HS (Saliva humain). Le modèle de biofilm utilisé contient neuf espèces bactériennes. Les résultats trouvés ont montré qu'un plus grand nombre de bactéries attachées à toutes les surfaces lorsque le CM a été utilisé. L'explication possible pourrait être que la salive contient certaines substances antimicrobiennes, comme le lysozyme, la lactoferrine, la lactoperoxydase et les IgA sécrétoires qui empêchent l'attachement des bactéries sur la surface. La présence des molécules organiques comme les protéines, adsorbées au préalable sur une surface, influence l'adhésion des microorganismes. Ils peuvent favoriser ou non cette adhésion. En effet, ces protéines peuvent servir à la nutrition ou bien à la réception des bactéries, comme elles peuvent également limiter l'interaction entre la surface et les cellules bactériennes et modifier la charge, la rugosité ainsi que l'hydrophobie de la surface.

1.6.1.3 La géométrie des matériaux

La géométrie du matériau détermine la localisation de l'adhésion bactérienne. Des études ont montré que les bactéries se mettaient préférentiellement dans les régions difficiles d'accès. Mencucci et al [53] ont étudié l'adhésion d'une bactérie *P. aeruginosa* sur des lentilles intraoculaires acryliques pliées et non pliées. Les résultats de l'étude ont montré que les bactéries adhèrent préférentiellement aux zones irrégulières et aux zones des rayures provoquées par le pliage.

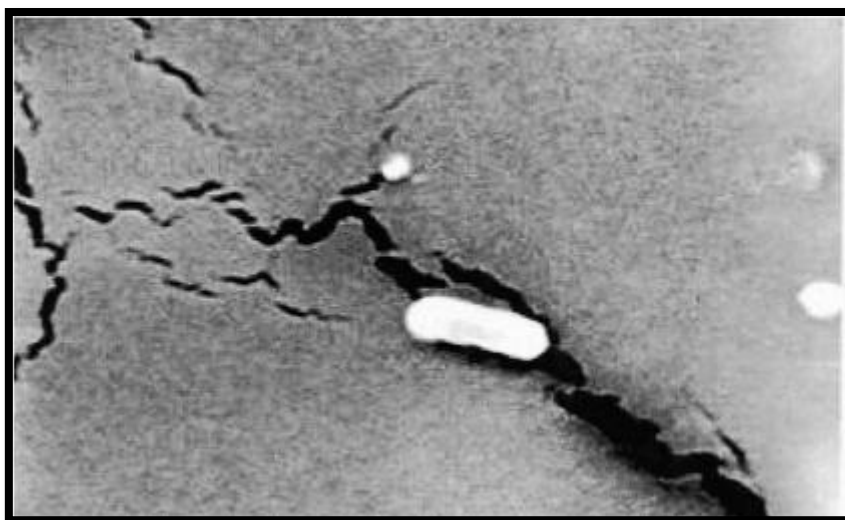


Figure 16 Micrographies électroniques à balayage de *P. aeruginosa* absorbée sur la surface des lentilles pliées à la pince après une incubation de 30 minutes (x10000).

1.6.1.4 La rugosité de la surface du matériau

Des études réalisées par Wilson-Nieuwenhuis et al [54] sur l'acétate de polyvinyle et l'alcool polyvinylique ont montré que plus la surface est rugueuse plus l'adhésion bactérienne est favorisée. En effet, une surface rugueuse augmente la surface de contact entre le matériau et les cellules bactériennes. De plus, les irrégularités du matériau constituent des sites d'implantation bactérienne plus favorables, car ces surfaces sont moins soumises aux facteurs exogènes tels que (courant d'air, d'eau...).

1.6.1.5 La température

Fletcher et al [55] ont étudié l'effet de la température sur l'adhésion de quatre souches bactériennes, qui sont *Pseudomonas fluorescens*, *Enterobacter cloacae*, *Chromobacterium sp* et *Flexibacter sp* sur le polystyrène. Ils ont trouvé que l'augmentation de la température influence l'adhésion et la multiplication bactérienne en diminuant leur viscosité. C. Aguilar and B. Klotz [56] ont aussi étudié l'effet de la température sur la dynamique des populations bactériennes en cultures pures et en cocultures sur deux souches de bactéries lactiques (LAB). *Lactobacillus plantarum* WS4174 et *L.plantarum* LB279, avec une production auto- et co-inductible de substance inhibitrice de type bactériocine respectivement, contre des souches modèles d'*Escherichia coli* et de *Listeria monocytogene*, ils ont remarqué que la température a eu un effet sur le niveau d'inhibition et de la croissance des pathogènes par les LAB et sur le spectre d'action. C'est à dire que les températures basses et sub-optimales ont réduit de

manière significative l'activité inhibition des deux souches de LAB contre les bactéries pathogènes.

1.6.2 Les méthodes de substitution

L'adhésion bactérienne sur une surface est multifactorielle et les mécanismes mis en jeu sont complexes. La compréhension des différents paramètres permet de mettre en place des stratégies pour résoudre les problèmes d'adhésion et de croissance bactérienne.

Les méthodes de substitution peuvent être classées selon quatre groupes :

- Les méthodes ex vivo qui reposent sur l'utilisation des tissus ou des portions de tissus prélevés chez l'animal ou l'homme en dehors de l'organisme.
- Les méthodes in vitro permettent d'améliorer la reproductibilité et la répétabilité des expériences, et d'en augmenter le nombre. Ainsi, les modèles in vitro permettent un criblage à haut débit rapide et robuste.
- Les méthodes in vivo font référence à une expérimentation réalisée à l'intérieur ou dans le tissu vivant d'un organisme vivant, par opposition à un tissu partiel ou mort (ex vivo).
- Les méthodes in silico reposent sur des modèles mathématiques par l'extrapolation des données expérimentales obtenues in vivo ; ex vivo et in vitro permettent de prédire la cinétique et les potentiels d'une molécule donnée.

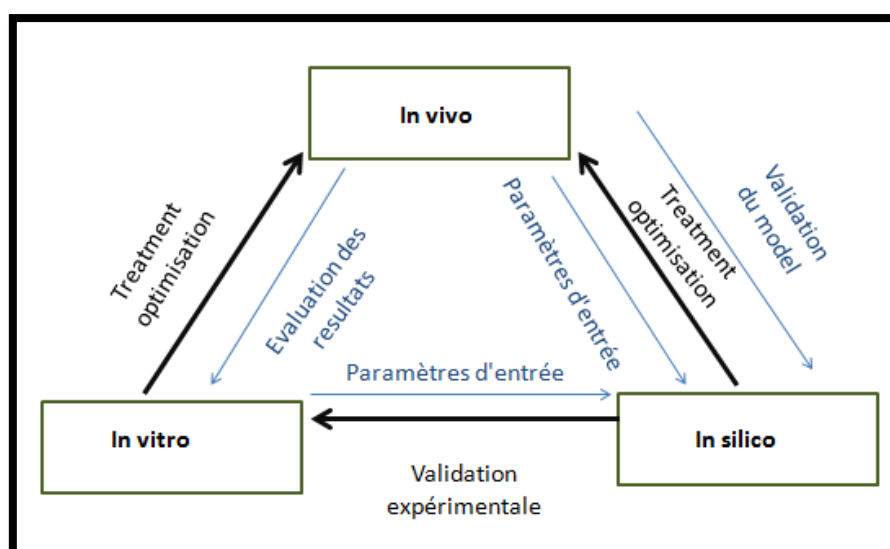


Figure 17 La chaîne in silico-in vitro-in vivo, Les flèches pleines illustrent l'entrée des données tandis que les flèches en bleu représentent les données de retour utilisées pour la validation du modèle.

Chapitre 2 étude théorique des complexes polymère-ions : DFT et QTAIM

1.7 Chimie quantique

L'interaction entre la matière organique et le métal ne se limite pas uniquement à l'observation expérimentale de celle-ci, mais également à la prévision de leurs structures et caractères électroniques. Les méthodes de chimie quantique permettent de déterminer la structure électronique des systèmes tels que les atomes, les ions et les clusters d'atomes etc. A l'aide, des algorithmes de calculs, on peut minimiser l'énergie totale de la structure et prédire la conformation géométrique la plus stable. Les différentes méthodes de la chimie quantique permettent également la prédiction des propriétés des réactions expérimentalement irréalisable, aussi à l'aide des fonctions d'ondes obtenues des propriétés électroniques, magnétiques, et également des paramètres spectroscopiques peuvent être déterminés, ces méthodes sont utilisées dans de nombreux domaines (photovoltaïque ; pharmaceutique ; thermique etc....).

1.7.1 Principes généraux

1.7.1.1 L'équation de Schrödinger

Le principe de la chimie quantique est basé sur l'utilisation des méthodes permettant la résolution de l'équation de Schrödinger (Eq. 1) qui était conçue par le physicien autrichien Erwin Schrödinger en 1925 et qui décrit l'évolution dans le temps d'une particule massive non-relativiste. Cette équation devient fondamentale pour la dynamique en mécanique classique.

L'un des postulats fondamentaux de la mécanique quantique est qu'une fonction d'onde Ψ existe pour n'importe quel système chimique et des opérateurs permettent d'agir sur cette fonction afin d'extraire les propriétés [57]. Tout particulièrement, l'opérateur Hamiltonien H qui permet d'extraire l'énergie du système.

Équation 1

$$\hat{H}.\Psi = E . \Psi$$

Avec E est l'énergie totale et Ψ la fonction d'onde du système.

Afin d'accéder à l'ensemble des propriétés du système étudié, la résolution de l'équation de Schrödinger est nécessaire. Parmi les propriétés qui pouvant être calculées, on note la

géométrie moléculaire, les spectres de vibrations, les moments dipolaires et quadripolaires ou les charges atomiques.

Cette équation ne peut cependant pas être résolue de manière exacte pour des systèmes polyélectroniques et l'introduction des approximations vont entraîner une possible diminution de la précision de ces propriétés[58].

Équation 2

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_i \frac{\nabla_{\vec{R}_i}^2}{M_i} - \frac{\hbar^2}{2} \sum_i \frac{\nabla_{\vec{r}_i}^2}{m_e} - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i,j} \frac{Z_i e^2}{|\vec{R}_i - \vec{r}_j|} + \frac{1}{8\pi\epsilon_0} \sum_{i \neq j} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \frac{1}{8\pi\epsilon_0} \sum_{i \neq j} \frac{Z_i Z_j e^2}{|\vec{R}_i - \vec{R}_j|}$$

Où R_i sont les coordonnées des noyaux et r_i les coordonnées des électrons, Z est la charge de noyau, M_i est la masse du noyau à R_i , m_e est la masse de l'électron à r_i . Le premier terme est l'opérateur d'énergie cinétique pour les noyaux, le second pour les électrons et les trois derniers termes décrivent l'interaction électrostatique entre les électrons et les noyaux, les électrons et les autres électrons, et les noyaux et les autres noyaux[59].

La résolution de l'équation de Schrödinger (1) ne peut être exacte que pour les systèmes simples à un seul électron comme l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes.

Dans le cas d'un système à plusieurs électrons, sa résolution est impossible à cause des différentes interactions telles que les interactions électroniques et les interactions nucléaires. Pour cela, on a besoin des approximations.

1.7.1.2 Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer [60] décompose l'équation de Schrödinger d'un système en deux parties une correspondante aux électrons et l'autre aux noyaux afin de faciliter le calcul du mouvement des électrons et des noyaux séparément, dans un système les électrons peuvent être considérés comme des mouvements sous les forces externes générées par des noyaux fixes. L'Hamiltonien électronique fera donc intervenir trois termes : l'énergie cinétique des électrons, l'attraction électrostatique des électrons par les noyaux et la répulsion entre chaque paire d'électrons.

L'approximation de Born-Oppenheimer trouve son origine dans le fait que les noyaux possèdent une masse beaucoup plus importante que celle des électrons et qu'il est alors possible de considérer leur mouvement comme étant très lent par rapport à celui des électrons. On peut donc supposer que les électrons se déplacent dans un champ de noyaux fixe. Cette description suppose que la fonction d'onde électronique peut s'adapter instantanément aux changements des positions des noyaux. Cette approximation est considérée comme une solution de l'équation de Schrödinger pour un Hamiltonien électronique et elle dépend des paramètres (les coordonnées des noyaux) maintenus fixes au cours du calcul [61].

1.7.1.3 L'approximation orbitale

L'approximation orbitale est une simplification de l'écriture des solutions de l'équation de Schrödinger, alors si les électrons « orbitent » autour du noyau indépendamment les uns des autres cette approximation suggère d'écrire la fonction d'onde électronique à n électrons comme un produit de n orbitales à un électron.

Le principe d'exclusion de Pauli propose que les électrons qui appartenant au même système ne peuvent pas se trouver simultanément dans le même état quantique, ce principe est généralisé à tout fermion ou particule de spin demi-entier. Il impose en outre le changement de signe de la fonction d'onde lorsque deux électrons sont échangés ce qu'on appelle les solutions antisymétriques:

Équation 3

$$(1. \dots k. \dots n) = - (k. \dots 1. \dots n)$$

Cette propriété est vérifiée en écrivant la fonction d'onde (approchée) comme un déterminant de Slater afin de satisfaire la condition d'antisymétrie lors de l'échange de deux fermions. Le déterminant de Slater[62][63] construit sur la base de n spin-orbitales (qui sont des produits d'une fonction spatiale et d'une fonction de spin) aussi, il change de signe lors de la permutation de deux indices quelconques de ses colonnes ou lignes. Il est également nul si deux lignes ou colonnes sont identiques, donc physiquement si deux fermions sont dans le même état, conformément au principe de Pauli.

Équation 4

$$\Psi(X_1, X_2, X_3 \dots \dots X_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(X_1) & \varphi_2(X_1) & \dots & \varphi_{2n}(X_1) \\ \varphi_1(X_2) & \varphi_2(X_2) & \dots & \varphi_{2n}(X_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(X_n) & \varphi_2(X_n) & \dots & \varphi_n(X_n) \end{vmatrix}$$

Où X_i correspond aux coordonnées d'espace et de spin. $1/\sqrt{n!}$ est le facteur de normalisation pour un système à n électrons. Cette forme de la fonction d'onde respecte l'indiscernabilité des électrons et le principe d'antisymétrie de Pauli.

1.7.2 La méthode de Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock est basée sur l'application du principe variationnel, c'est-à-dire la minimisation de l'énergie, et elle peut être approximativement écrite sous la forme d'un déterminant de Slater. Le principe variationnel s'exprime en effet qu'avec une fonction d'onde dite d'essai (choisie ici normée à 1) $\tilde{Y}$, on a toujours

Équation 5

$$\tilde{E} = \langle \tilde{Y} | \hat{H} | \tilde{Y} \rangle \geq E_0$$

Avec E_0 l'énergie exacte de l'état fondamental qui est égale à $\langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle$.

La fonction d'onde finale sera donc obtenue par variation des orbitales jusqu'à l'arrivage à une solution de la fonction avec la plus basse énergie. Les équations de Hartree-Fock sont constituées d'un nombre des équations intégral-différentielles couplées et résolues en général par une méthode répétitive. Pour cela, les orbitales de départ sont choisies d'une façon conduisant à une construction de l'opérateur de Fock qui permette l'obtention d'un nouveau jeu d'orbitales. Ce processus est dit « méthode à champ auto-cohérent » (ou SCF pour Self Consistent Field) puisque les itérations continuent jusqu'à la convergence.

La limitation principale de la méthode HF résulte de la négligence de la corrélation électronique. Mais ils existent d'autres méthodes qui permettent l'évaluation de l'énergie de corrélation définie comme la différence entre l'énergie exacte et l'énergie HF dans une base infinie. Ainsi des traitements post-Hartree Fock, tels que l'interaction de configuration (CI), la

théorie de perturbation Many-Body (MBPT) ou encore la méthode Coupled-Cluster (CC), permettent l'amélioration de la méthode HF.

Les méthodes post-HF sont efficaces dans la détermination de l'énergie de corrélation, mais restent trop lourdes pour des systèmes comptant de nombreux atomes. Un modèle alternatif a ainsi été développé afin de permettre une plus grande facilité dans l'étude des systèmes de grandes tailles, avec des effets de corrélation satisfaisants : c'est la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).

1.7.3 La théorie de la fonctionnelle de densité : DFT

La théorie de la fonctionnelle de la densité connue sous l'acronyme DFT (pour Density Functional Theory) forme la base d'un ensemble d'approches ab-initio utilisées actuellement pour l'explication et la prédiction des différents paramètres tels que, les structures négatoniques et ionique et les propriétés électroniques et magnétiques des matériaux et des systèmes physico-chimiques à l'aide de l'utilisation des lois de base de la physique quantique et de l'électromagnétisme et la détermination de quelques paramètres comme les numéros atomiques des atomes constitutifs. L'application des méthodes ab-initio, comme celles basées sur la DFT, nécessitent en général des méthodes numériques avec des ressources informatiques adéquates. Ces méthodes peuvent donc être considérées comme étant dans le cadre de la physique numérique.

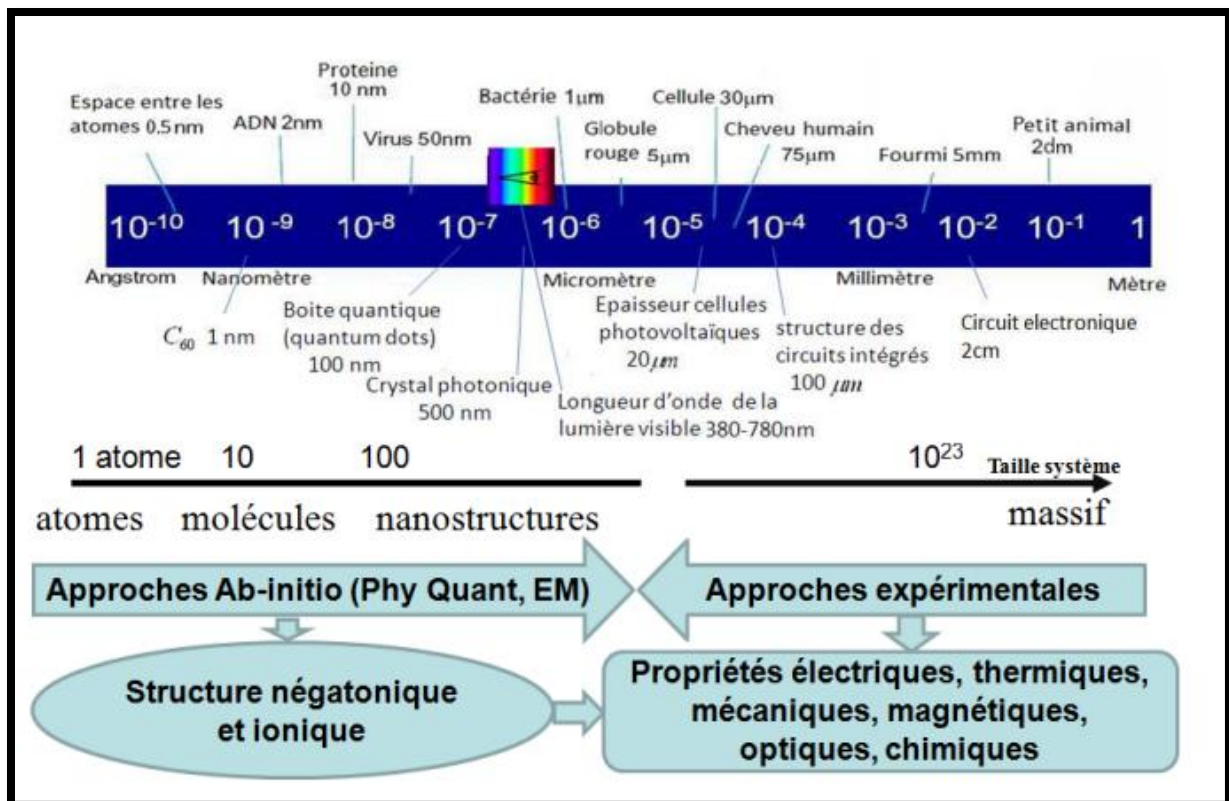


Figure 18 Echelles caractéristiques de différents systèmes physico-chimiques et comparaison des approches expérimentales et ab-initio[64].

La DFT est issue d'un travail de Hohenberg et Kohn, suivi de celui de Kohn et Sham W. Kohn qui a reçu le prix Nobel en 1998.

1.7.3.1 Les théorèmes d'Hohenberg-Kohn

La fonction de densité de Hohenberg-Kohn [65] permet d'obtenir des informations sur un système multi-électronique à partir de l'énergie totale E et de la densité électronique $n(r)$ du système. Hohenberg et Kohn ont suggéré que l'énergie totale E peut être exprimée comme une fonction universelle de la densité électronique $n(r)$, et que E a une valeur minimale dans l'état fondamental.

Dans le cadre de la théorie de Hohenberg-Kohn, il suffit de considérer la densité électronique $n(r)$ en trois dimensions, plutôt que la fonction d'onde du système multi-électronique lorsqu'il s'agit d'un problème à plusieurs corps. En général, la fonctionnelle totale $E[n]$ des électrons en interaction peut être donnée comme suit[58]:

Équation 6

$$E[n] = F[n] + \int d\vec{r} \vartheta_{ext}(\vec{r})n(\vec{r})$$

où $F[n]$ est une fonction universelle indépendante du potentiel externe ϑ_{ext} .

1.7.3.2 La méthode de Kohn-Sham

La fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contient une composante d'énergie cinétique ainsi qu'une composante d'énergie potentielle. Alors que Kohn et Sham[66] ont proposé l'introduction d'orbitales pour déterminer une énergie cinétique approchée en considérant un système imaginaire d'électrons sans interactions et qui génère la même densité électronique que le système d'électrons en interactions.

En pratique, on utilise le principe variationnel qui permet d'obtenir un ensemble d'équations de type HF résolus par un processus interactif. Les orbitales d'essai de Kohn-Sham (avec la densité électronique) permettent de calculer un potentiel effectif. Ce potentiel permet par la suite de déterminer des nouvelles orbitales (et la densité électronique associée) qui seront utilisées dans la prochaine répétition. Ce processus continue ainsi jusqu'à l'obtention d'un potentiel réel ou ce qu'on appelle un potentiel effectif stable.

Ces équations analogues à celles de HF contiennent cependant un potentiel local plus général qui permet de tenir compte de la corrélation électronique. La grandeur de l'approche de Kohn-Sham est une énergie d'échange-corrélation cette approche et plus qualifiée que celle du théorème d'Hohenberg-Kohn. Elle est définie de façon à avoir exactement :

Équation 7

$$E = T_s[\rho] + \int \rho(r) \vartheta(r) dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{\|r - r'\|} dr dr' + E_{xc}[\rho]$$

Elle inclut la différence d'énergie cinétique entre le système réel et celle du système fictif (T_s) (qui s'exprime également comme une fonctionnelle des orbitales de Kohn-Sham) et la différence entre l'énergie totale de répulsion entre électrons et son approximation coulombienne classique.

Il existe de nombreuses approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation pour les méthodes de la DFT et qui sont désignées dans le logiciel **Gaussian** par un groupe de lettres (souvent les premières lettres des noms des auteurs). Pour faire des calculs à l'aide de ce logiciel l'icône de la méthode contient deux parties essentielles : la première partie désigne la méthode de calcul de l'échange alors que la deuxième est celle de la corrélation.

1.7.3.3 L'approximation de la densité locale LDA (Local Density Approximation)

Cette approximation est utilisée dans un seul cas modèle celui du gaz uniforme d'électrons (correspondant assez bien aux électrons de la bande de conduction d'un métal) on connaît les expressions exactes ou avec une excellente approximation des termes d'échange et de corrélation respectivement. Dans cette approximation LDA (Local Density Approximation), la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

Équation 8

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r})) dv$$

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

Équation 9

$$E_{xc}^{LDA}[\rho_{\alpha}, \rho_{\beta}] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho_{\alpha}(\vec{r}), \rho_{\beta}(\vec{r})) dv$$

Les mots-clés correspondant dans **Gaussian** sont SVWN (échange : Slater ; corrélation : Vosko. Wilk. Nusair) et SVWN5. Ces méthodes fournissent souvent des bonnes propriétés moléculaires (géométrie, fréquences) mais conduisent généralement à de très mauvaises données énergétiques telles que les énergies de liaison etc...

1.7.3.4 Approximation du gradient généralisé (GGA) et fonctionnelles hybrides

L'approximation du gradient généralisé (GGA) considère que les fonctions d'échange-corrélation dépendent non seulement de la densité en chaque point mais aussi de son gradient est elle s'écrit sous la forme générale suivante :

Équation 10

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

La partie d'échange est en générale la fonctionnelle de Becke (B) la partie de corrélation soit celle de Lee Yang et Parr (LYP) ou bien celle de Perdew-Wang (PW) avec les variantes 86 et 91 d'où les mots-clés BLYP, BPW86 et BPW91.

La méthode la plus répandue est celle de « Becke à trois paramètres » (B3) ; avec la fonctionnelle B3LYP qui utilise la LYP pour la partie GGA. Durant le calcul les paramètres ont été ajustés pour reproduire les valeurs des énergies d'atomisation. La partie GGA peut être également contienne des fonctionnelles telles que PW91 et PW86.

1.7.3.5 Méthodes DFT et méthodes SCF-CI

Les méthodes DFT ont connu un succès rapide. On estime généralement que leur qualité est équivalent à la méthode de la perturbation Møller-Plesset (MP2) qui été utilisée pour améliorer la méthode de Hartree-Fock . En particulier, la méthode B3LYP est très efficace pour un grand nombre de systèmes organiques et inorganiques mais elle souffre cependant d'un certain nombre de faiblesses. La méthode de Hartree-Fock (HF) avec la méthode du champ auto-consistant (SCF pour self consistent field) et l'interaction de configuration (CI) :HF-SCF-CI permettent de tendre vers l'énergie exacte: par l'augmentation de la base et le nombre des configurations pour améliorer la fonction d'onde puisqu'on opère avec un hamiltonien exact. Il n'en est pas le même cas avec les méthodes DFT limitées par l'approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation. Pour la DFT si les performances augmentent avec la taille de la base, leur limite est atteinte plus rapidement qu'avec les méthodes HF-CI.

1.7.3.6 Méthodes de solvation

La majorité des réactions chimiques organiques et biologiques qui ont eu lieu en solution s'affectent aux différents types de solvants qui jouent un rôle majeur dans ces processus, et qui nécessitant une description de celui-ci afin de tenir compte un ensemble de facteurs. L'intégration des effets de solvant aux calculs des propriétés d'un système est difficile en chimie théorique. Mais une approche possible de ce problème c'est de réaliser une modélisation des interactions électrostatiques en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie. Dans cette approche, le soluté est décrit de manière quantique et il est au sein d'une cavité entourée d'un milieu continu représentant le solvant. Celui-ci est donc caractérisé implicitement, uniquement par certaines propriétés, comme la constante diélectrique par exemple.

Les particules chargées (comprenant le soluté) interagissent alors avec ce continuum produisant une polarisation et se reflétant sur les fonctions d'ondes du soluté. C'est le principe du « Polarizable Continuum Model » (PCM). L'utilisation d'une cavité sphérique, voire ellipsoïdale permet de déterminer une solution analytique pour le calcul des énergies d'interactions entre les multipôles du soluté et ceux du milieu, mais ce modèle de cavité entraîne des soucis de précision. Dans les méthodes plus sophistiquées, la cavité est constituée de petits polygones (souvent « appuyés » sur des sphères) formant une sorte de mosaïque. L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est ainsi décrit non plus dans son ensemble, mais par un groupe de charges ponctuelles est polarisables placées au centre de chaque polygone. Ce modèle, plus réaliste permet une meilleure modélisation des effets réels du solvant et donc de l'énergie d'interaction électrostatique entre le soluté et le milieu environnant. Sur la base de différentes études, la taille des sphères est considérée comme ayant un volume équivalent à 1.2 fois le rayon de Van der Waals.

1.8 Étude théorique de l'interaction polysaccharide -ions

Le but de ce chapitre est d'investiguer les types des activités d'interaction entre l'acétate de cellulose (AC) et les ions ; en particulier Ca^{2+} , K^+ , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Pd^{2+} et Ag^+ , après on détermine les ions qui interagissent les plus avec l'acétate de cellulose, puis pour les ions qui ne réagissent pas, la matrice d'(AC) va t'être remplacer par la matrice du chitosane (Ch) . Ensuite, les types des liaisons créées pendant l'interaction par la méthode de la théorie fonctionnelle de densité (DFT) vont être déterminés.

L'AC et Ch sont deux polymères biocompatibles et biodégradables, et possèdent un grand intérêt dans les domaines de la chimie, de la bio-organique et du pharmaceutique. En outre, **Le travail de recherche de cette thèse à une finalité applicative dans le domaine pharmaceutique. La formation de ces complexes peut être exploitée dans des médicaments destinés aux patients présentant une déficience ionique ou bien une infection bactérienne du système digestif.**

1.8.1 Méthodes et détails computationnels

L'étude théorique de toutes les molécules est réalisée en utilisant la méthode (DFT) avec la fonctionnelle Lee-Yang-Parr à trois paramètres de Becke (B3LYP), combinée avec l'ensemble de base 6-31G(d,p) pour les atomes (C, H. et O) et LANL2DZ pour les ions métalliques . Le calcul été effectué à l'énergie minimale et en tenant compte l'effet de l'eau comme solvant par le modèle de continuum polarisable (PCM) en utilisant la variante du formalisme d'équations intégrales (IEFPCM) Cette étude permet d'explorer un ensemble de paramètres tels que

- ✓ les orbitales moléculaires ou frontières (FMO).
- ✓ le potentiel électrostatique moléculaire (MEP).
- ✓ les indices de réactivités, les propriétés structurales et l'énergie de Gibbs.
- ✓ l'analyse des propriétés topologiques des atomes de la théorie quantique dans les molécules (QTAIM). Toutes les analyses QTAIM avec l'interaction non covalente NCI [67] ont été réalisées à l'aide du programme MULTIWFN [68].

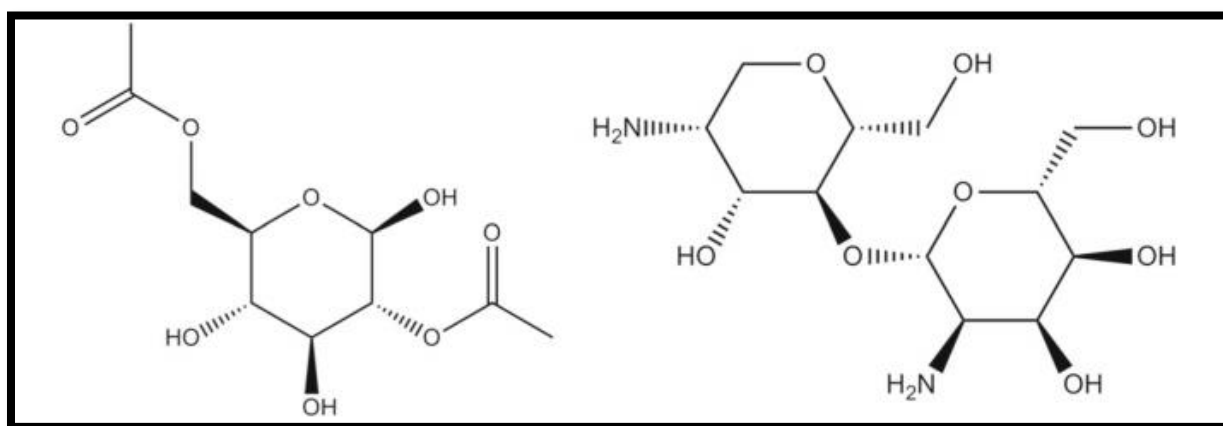


Figure 19 Les structures chimiques d'acétate de cellulose (AC) et du chitosane (Ch) utilisées lors du calcul DFT dessinées par ChemDraw[69].

1.8.2 Interaction des ions Ag^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pd^{2+} , Ca^{2+} et K^+ avec l'acétate de cellulose.

Après l'optimisation de la structure d'acétate de cellulose figure 20 par la méthode DFT/B3LYP/6-31g(d,p) différents paramètres comme la géométrie, la stabilité, la réactivité et les propriétés de la structure électronique ont été trouvées.

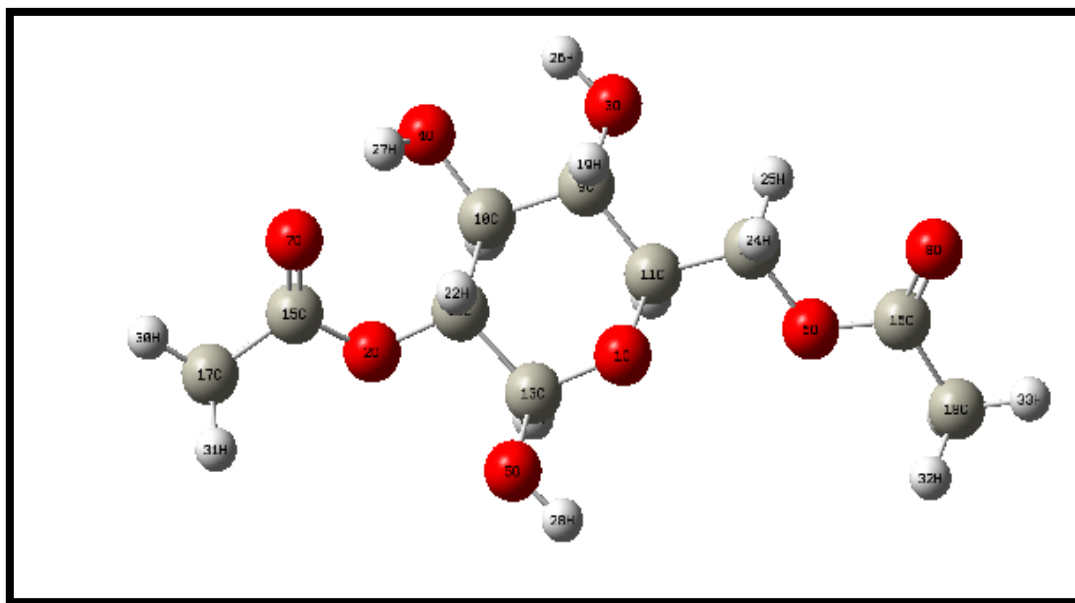


Figure 20 géométrie et structure d'un monomère d'acétate de cellulose après optimisation par la méthode DFT/B3LYP/6-31g (d,p).

1.8.2.1 Les orbitales moléculaires frontières (FMO) pour les complexes à base d'acétate de cellulose et des ions

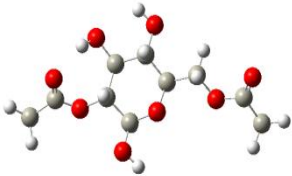
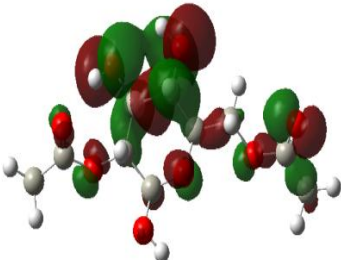
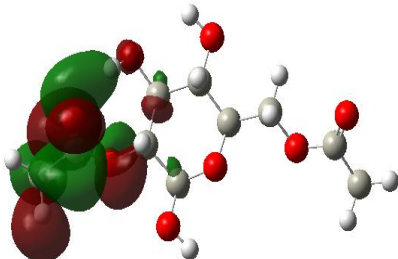
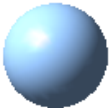
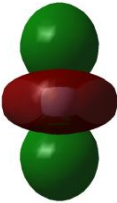
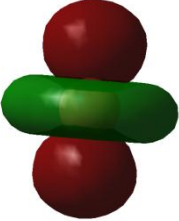
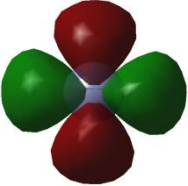
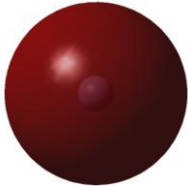
Selon le théorème de Koopman [70], l'orbitale moléculaire non occupée la plus basse (LUMO), et l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) ou les FMO sont deux paramètres qui indiquent le comportement électronique et le mécanisme d'interaction des différents composés.

- ✓ HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) Traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.

- ✓ LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) Traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons.

Ces deux orbitales jouent un rôle particulier dans les mécanismes réactionnels.

La figure 21 représente les contours des différentes orbitales moléculaires frontières (FMO). Le comportement électronique des ions métalliques et des matrices AC étudiées permet de comprendre la distribution des énergies donc la réactivité et la complexation entre les ions métalliques et la matrice (AC).

Éléments	Homo	Lumo
AC 		
Ag ⁺ 		
Cu ²⁺ 		
Zn ²⁺ 		

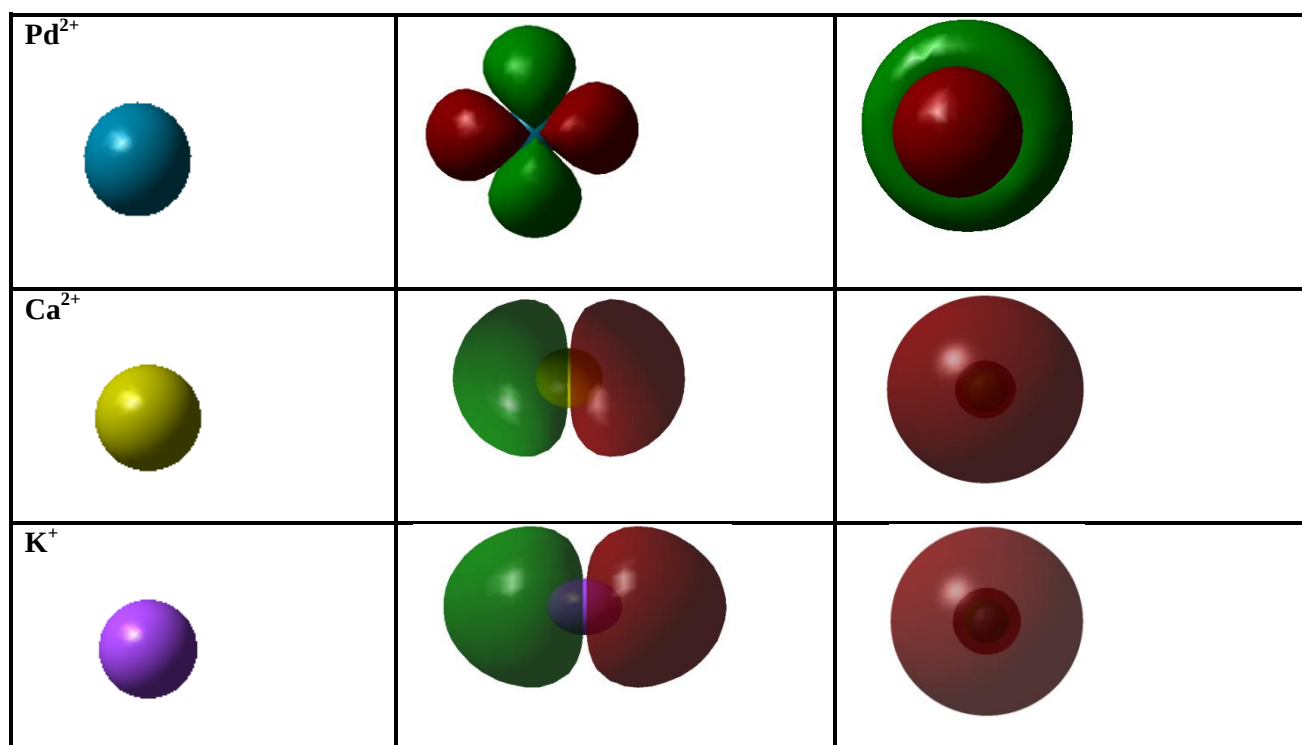


Figure 21 les contours des FMO pour l'acétate de cellulose et les ions[71][69].

1.8.2.1.1 Les paramètres de réactivités chimiques

Dans le concept de la méthode DFT, la différence d'énergie entre l'HOMO et le LUMO se définit comme l'énergie de gap (ΔE_{gap}) calculée à l'aide de l'équation ci-dessous.

Équation 11

$$\Delta E_{\text{gap}} = E(\text{HOMO}) - E(\text{LUMO})$$

Les paramètres de réactivité chimique de la molécule étudiée tels que la mollesse chimique (S), l'électronégativité (μ), l'électrophilicité (ω) et la dureté chimique (η) sont aussi calculées à partir des valeurs de l'énergie HOMO et d'énergie LUMO.

Le principe de Pearson HSAB (acronyme de Hard and Soft Acids and Bases) a pour but d'expliquer la stabilité des composés et d'indiquer les groupes fonctionnels, tel ion ou telle molécule réagit préférentiellement avec tel autre partenaire dans la réaction, aussi il aide à comprendre les facteurs prédominants dirigeant les réactions et les propriétés chimiques.

La dureté chimique (η) et la mollesse chimique (S) ont été calculées à partir des énergies HOMO et LUMO en utilisant les équations (12) et (13).

Équation 12

$$\eta = -\frac{(E_{HOMO} - E_{LUMO})}{2}$$

Équation 13

$$S = \frac{1}{2\eta}$$

Et pour calculer l'électronégativité (μ) et l'électrophilicité (ω) en utilise les équations (14) et (15). Ces propriétés chimiques mentionnées permettent de prédire quels sont les ions qui ont le plus grand pouvoir d'interaction avec la matrice d'acétate de cellulose (AC)[67],[72],[73] le tableau 2 regroupe les valeurs obtenues à partir des calculs de ces équations.

Équation 14

$$\mu = -\frac{(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2}$$

Équation 15

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

Tableau 2 les valeurs du FMO et des indices de réactivité chimique pour l'acétate de cellulose et les ions métalliques

Éléments	HOMO (kcal/mol)	LUMO (kcal/mol)	Gap (kcal/mol)	η (kcal/mol)	S (mol/kcal)	μ (kcal/mol)	ω (kcal/mol)
CA	-165.920	-7.247	-158.672	79.336	0.006	86.583	47.246
Zn ²⁺	-402.610	-72.113	-330.497	165.248	0.003	237.361	170.471
Ag ⁺	-207.605	-64.056	-143.549	71.774	0.006	135.830	128.526
Cu ²⁺	-404.743	-133.095	-271.648	135.824	0.003	268.919	266.217
Pd ²⁺	-245.205	-211.326	-33.879	16.939	0.029	228.265	1538.01
Ca ²⁺	-695.130	-16.158	-678.972	339.486	0.001	355.644	186.28

K⁺	-460.661	-7.247	-453.412	226.706	0.002	233.954	102.612
----------------------	----------	--------	----------	---------	-------	---------	---------

Les petites valeurs des énergies HOMO et LUMO trouvées ont montré que les molécules étudiées ont une réactivité chimique élevée. De plus, l'ion Ca^{2+} a montré le plus grand écart énergétique ($\Delta E_{\text{gap}} = -678.972 \text{ kcal mol}^{-1}$), ce qui indique sa plus grande stabilité et sa moindre réactivité. Alors que l'ion métallique qui a le plus faible écart énergétique est celui de l'ion Pd^{2+} ($\Delta E_{\text{gap}} = -33.879 \text{ kcal mol}^{-1}$), ce qui indique sa plus faible stabilité et sa forte réactivité.

D'après les résultats obtenus dans le tableau 2, l'Acétate de cellulose est un polymère très mou avec une valeur de mollesse de $0.006 \text{ mol kcal}^{-1}$, selon le concept de Pearson, il peut interagir plus fortement avec les ions mous aussi.

Pour les ions métalliques, l'ion Ca^{2+} a une grande valeur de dureté que les autres ions suivi par le K^+ , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+ et Pd^{2+} . De plus on remarque que l'ion Ag^+ a des valeurs de mollesse et de dureté très proches à celles d'acétate de cellulose.

En accord avec le principe de Sanderson [74] les électronégativités des atomes impliqués dans une liaison tendent à être égales (principe d'égalisation des électronégativités de Sanderson, 1951). L'égalisation des électronégativités est réalisée par le transfert de densité électronique vers l'atome le plus électronégatif. On peut également déduire à partir du potentiel chimique électronique μ que les ions (cation) sont les moins électronégatifs et ils agissent comme des accepteurs d'électrons, c'est-à-dire des électrophiles, aussi, ils interagissent fortement avec l'atome d'oxygène de l'acétate de cellulose le plus électronégatif et qui agit comme donneur d'électrons, c'est-à-dire un nucléophile.

1.8.2.2 Potentiel électrostatique moléculaire MEP d'acétate de cellulose

La carte du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) met en évidence les sites réactifs d'une molécule avec la prédiction possible de la zone la plus réactive.

La carte (MEP) sur une surface d'iso-densité permet de déterminer les régions nucléophiles et les régions électrophiles avec :

- La Région rouge représente le site riche en électrons
- La Région bleu représente le site pauvre en électrons

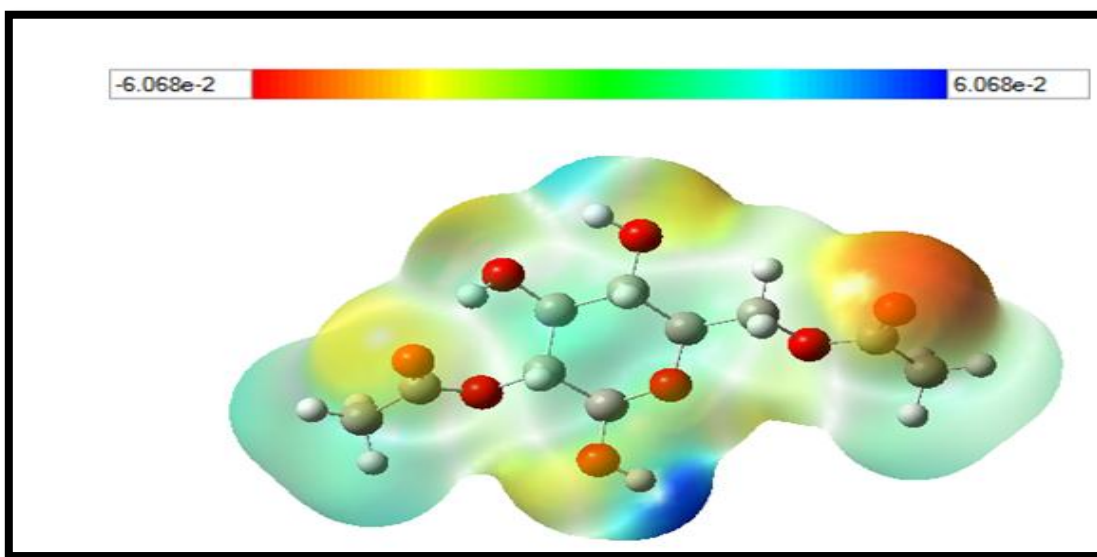
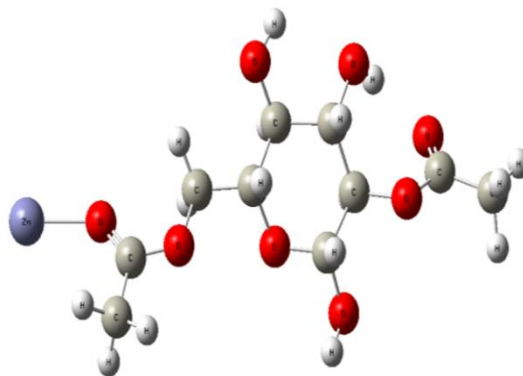


Figure 22 Potentiel électrostatique moléculaire MEP d'acétate de cellulose (AC)[71].

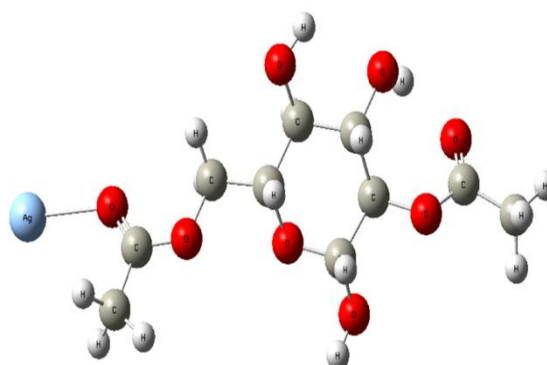
Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) fournit des informations précieuses sur l'interaction électrostatique entre les différentes molécules étudiées[75]. La carte MEP de l'Acétate de cellulose illustrée dans la figure 22, indique que la région bleue peut recevoir des ions chargés négativement, alors que pour la région rouge, l'Acétate de cellulose est plus réactif avec les ions chargés positivement. D'après la carte MEP on remarque que l'AC contient un seul site d'interaction c'est le groupe carbonyle.

Les analyses de FMO et MEP révèlent que les ions métalliques interagissent avec le groupe carbonyle ($-C=O$) d'Acétate de cellulose en raison de l'électronégativité attribuée à l'atome d'oxygène et à ses deux paires d'électrons libres. Selon les différents résultats obtenus de la FMO et la MEP nous avons effectué notre calcul cette fois-ci en complexant l'acétate de cellulose avec les six ions métalliques (voir figure23).

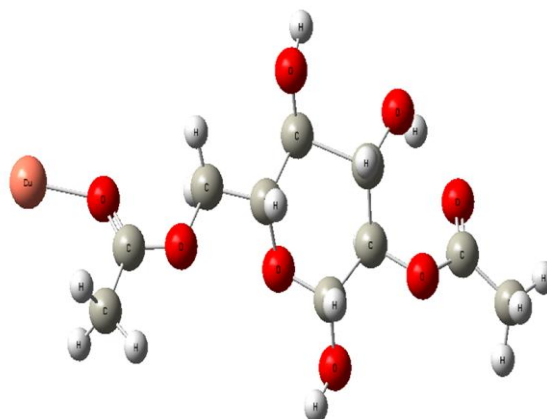
Acétate de cellulose-Zn²⁺



Acétate de cellulose-Ag⁺



Acétate de cellulose-Cu²⁺



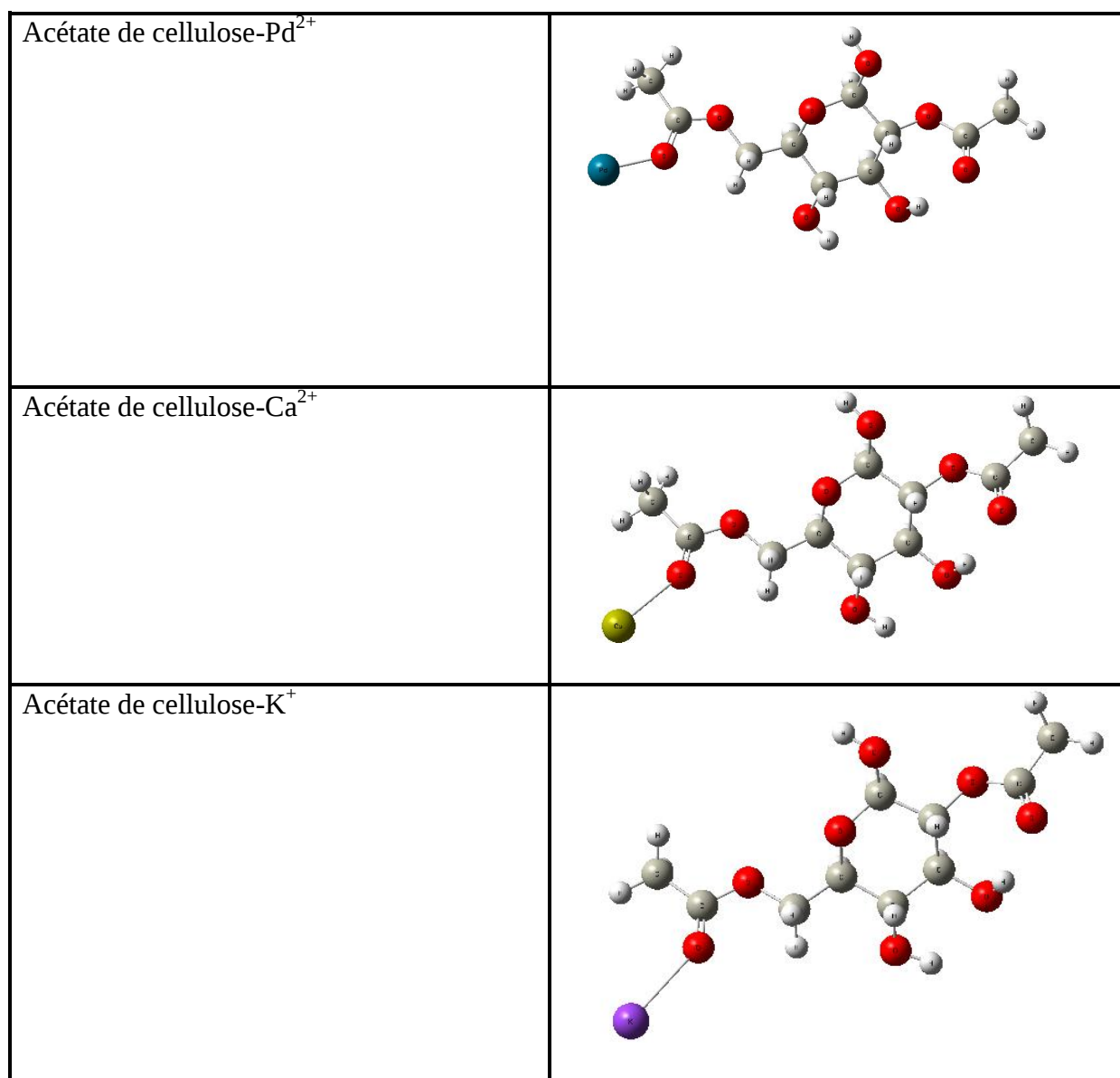


Figure 23 Structures optimisées de L'acétate de cellulose interagissent avec les ions métalliques Zn²⁺, Ag⁺, Cu²⁺, Pd²⁺, Ca²⁺ et K⁺.

1.8.2.3 Paramètres vibrationnel et thermochimique des complexes à base d'acétate de cellulose et des ions

Cette complexation permet de trouver les fréquences de vibratoins, les énergies d'interaction électronique et l'énergie de Gibbs relative aux interactions, les résultats sont regroupés dans le tableau 3.

Afin d'étudier la possibilité d'avoir une interaction entre les ions et l'AC les paramètres thermochimiques tels que l'énergie de Gibbs (ΔG) et les énergies d'interactions électroniques (Eint) sont calculées en utilisant les équations suivantes :

Équation 16

$$\Delta G = \sum GP - \sum GR$$

Avec : GP : l'énergie de Gibbs des produits

GR : l'énergie de Gibbs des réactifs

Équation 17

$$E_{int} = E_{complex} - (E_{molecule} + E_{ion})$$

Tableau 3 distances d'interaction calculées, fréquences vibrationnelles, énergies d'interaction électronique (Eint) à 0 K et énergie de Gibbs (ΔG) à 298 K de l'acétate de cellulose et des complexes étudiés[71][69].

Molecule/complexes	Distance (Å)	(C=O) fréquence (cm ⁻¹)	ΔG (kcal/mol)	E _{int} (kcal/mol)
AC	----	1797.33	---	---
AC-Zn ²⁺	3.063	1667.73	-15.998	-27.479
AC-Ag ⁺	8.710	1713.25	-14.197	-21.286
AC-Cu ²⁺	9.547	1686.91	-96.318	-103.468
AC-Pd ²⁺	1.935	1501.81	-69.091	-77.3726
AC-Ca ²⁺	3.064	1748.63	0.473	-5.949
AC-K ⁺	3.006	1781.47	0.443	-4.458

-La fréquence de vibration de la liaison (C=O) pour l'acétate de cellulose est (1797.33cm⁻¹), cette fréquence diminue lors de l'interaction avec les ions métalliques. L'influence de l'ion Pd²⁺ sur le C=O est plus grande que celle des ions Ag⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Ca²⁺ et K⁺. On remarque aussi que la distance entre les ions métalliques et l'oxygène du (C=O) pour tous les complexes varie de 1.935 à 9.547 Å. Les valeurs de cette distance ont montré que le Pd²⁺ est le métal le plus proche du site actif d'interaction de la matrice AC que les autres métaux avec une valeur de 1.935 Å.

- Les valeurs de l'énergie de Gibbs des complexes AC-Zn²⁺ ; AC-Ag⁺, AC-Cu²⁺ et AC-Pd²⁺ sont négatives $\Delta G < 0$. Ce qui confirme que ces réactions ont lieu spontanément. De plus les petites valeurs de ΔG ont indiqué que la physisorption est le mécanisme dominant d'adsorption des ions par l'Acétate de cellulose. Les valeurs de E_{int} ont montré que la capacité et l'efficacité de l'interaction des ions métalliques avec l'acétate de cellulose se produisent dans l'ordre suivant : Cu²⁺ > Pd²⁺ > Zn²⁺ > Ag⁺.

Cependant, pour les ions Ca^{2+} et K^+ il est remarquable que l'interaction ne se produise pas spontanément dans les conditions standards. L'interaction entre l'AC et ces deux ions nécessite donc plus d'énergie, pour cela, on a étudié l'interaction de Ca^{2+} et de K^+ avec une autres matrices celle du chitosane (Ch).

1.8.3 Interaction des ions Ca^{2+} et K^+ avec le chitosane.

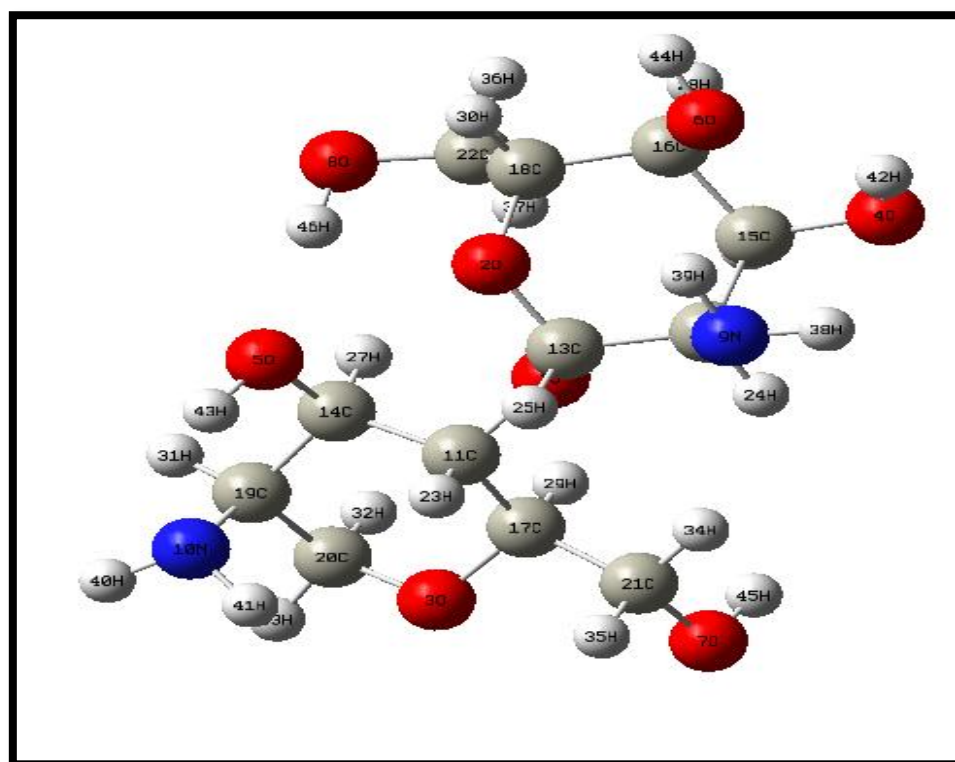


Figure 24 géométrie et structure d'un monomère du chitosane (Ch) après optimisation par la méthode DFT/B3LYP/6-31g (d,p).

1.8.3.1 Les orbitales moléculaires frontières (FMO) pour les complexes à base du chitosane et des ions Ca^{2+} et K^+

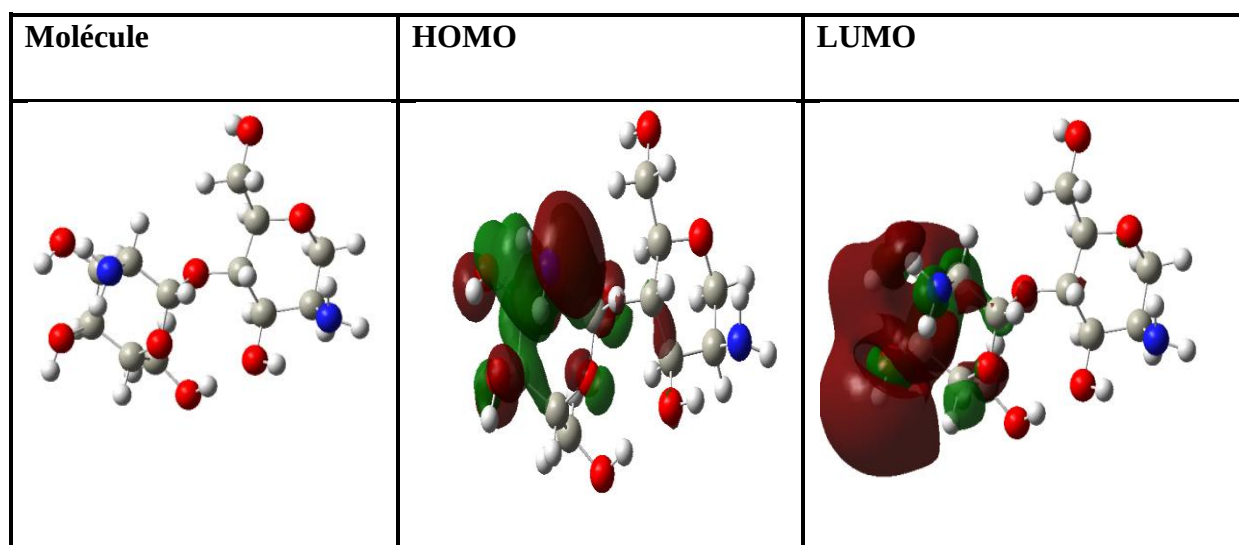


Figure 25 Les contours des orbitales HOMO et LUMO de la molécule du chitosane optimisée b3lyp/6-31g(d,p)

- pour le Ch, on remarque à partir de la figure 25 que l'HOMO recouvre la partie de l'oxygène et de l'azote et ceci est dû à l'électronégativité de ces deux atomes alors on peut estimer que le chitosane a deux sites d'interactions.

1.8.3.1.1 Les paramètres de réactivités chimiques :

Tableau 4 les valeurs du FMO et des indices de réactivité chimique pour le chitosane et les ions Ca^{2+} et K^+ .

Molécules	HOMO	LUMO	Gap(Kcal/mol)	η (Kcal/mol)	S(mol/Kcal)	μ (Kcal/mol)	ω (Kcal/mol)
Chitosan(Ch)	-141.057	29.756	-170.814	85.407	0.005	55.650	18.130
Ca^{2+}	-695.130	-16.158	-678.972	339.486	0.001	355.644	186.280
K^+	-460.661	-7.247	-453.412	226.706	0.002	233.954	102.612

Le tableau 4 représente les différentes valeurs des paramètres de réactivité calculée à partir des équations (11-15), les deux ions Ca^{2+} et K^+ ont des valeurs de mollesse proche à celle de chitosane que l'acétate de cellulose.

1.8.3.2 Potentiel électrostatique moléculaire MEP de chitosane

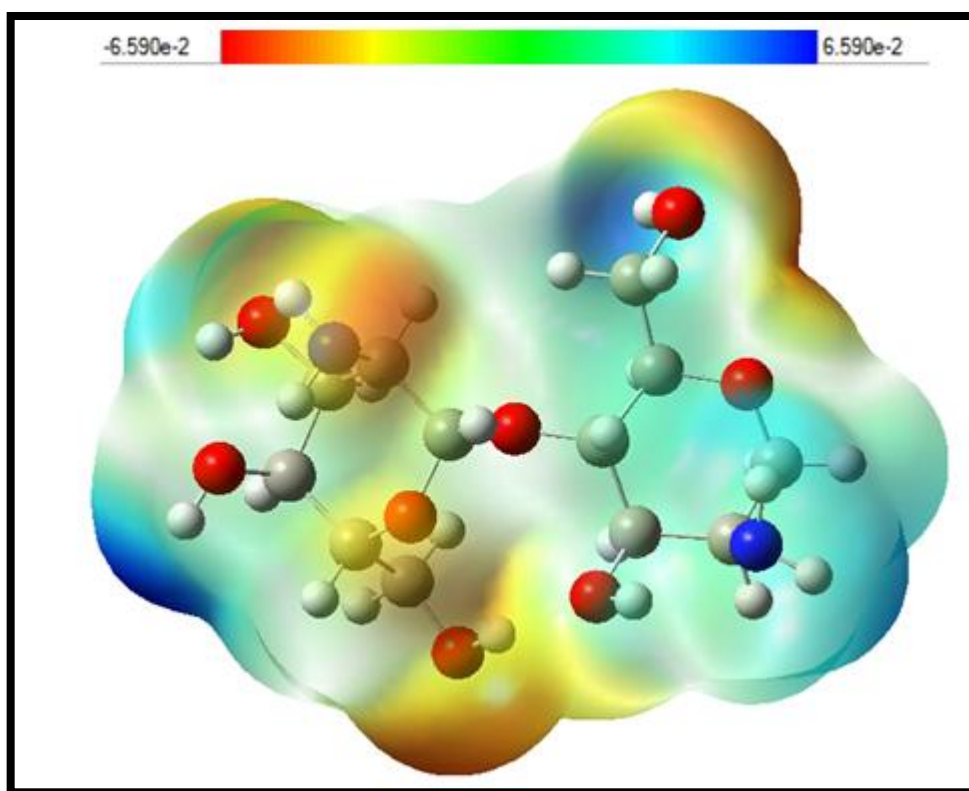


Figure 26 Potentiel électrostatique moléculaire MEP de Chitosan (Ch)

La carte du potentiel électrostatique MEP figure 26 de (Ch) indique que les électrons ou les charges négatives sont localisés dans deux parties de la matrice et donc que le Ch a deux sites d'interaction. Le premier est le site de l'oxygène et le deuxième est le site de l'azote à cause de l'électronégativité de ces deux parties de la matrice (Ch) (voir parties rouges sur la figure 26).

La complexation des ions de Ca^{2+} et de K^{+} va être effectuée selon la figure ci-dessous (figure 27)

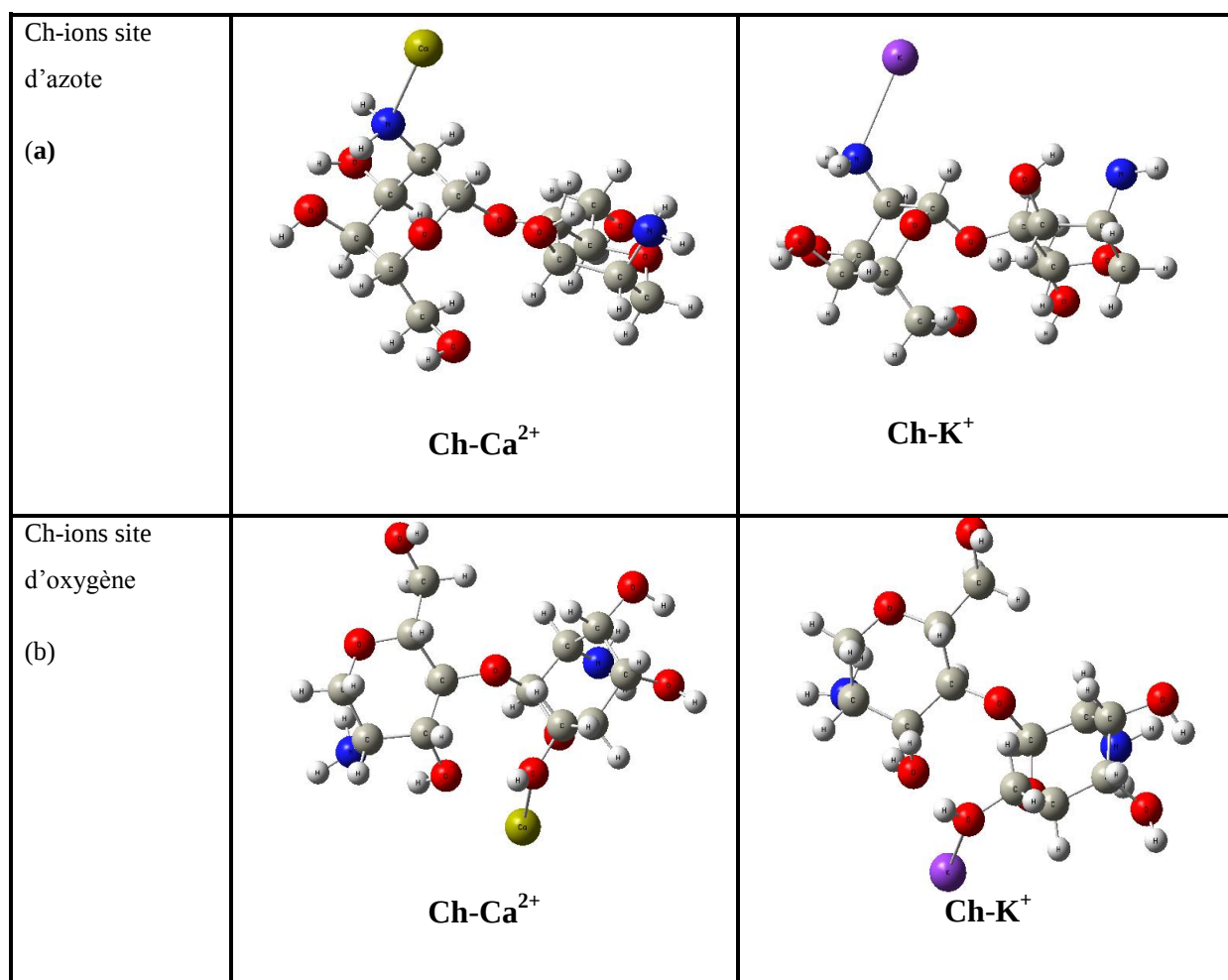


Figure 27 Structures optimisées du chitosane interagissent avec les ions Ca^{2+} et K^{+} avec (a) : site d'interaction avec l'azote et (b) : site d'interaction avec l'oxygène.

1.8.3.3 Paramètres vibrationnel et thermochimique des complexes à base de chitosan et des ions Ca^{2+} et K^{+}

Tableau 5 distances d'interaction calculées, fréquences vibrationnelles, énergies d'interaction électronique (Eint) à 0 K et énergie de Gibbs (ΔG) à 298 K de chitosane et des complexes Ch-ions.

Complexes	Site d'interaction	Distance (Å)	fréquence (cm^{-1})	ΔG (kcal/mol)	Eint (kcal/mol)
Chitosan	b	-----	(C-O) 1531.32	-----	
Chitosan	a	-----	(C-N) 1695.00	-----	
Ch-Ca²⁺	b	7.986	(C-O) 1171.99	-6.390	-22.503
Ch-Ca²⁺	a	4.575	(C-N) 1480.02	-6.390	-22.503
Ch-K⁺	b	6.609	(C-O) 1138.70	-2.629	-17.181
Ch-K⁺	a	3.449	(C-N) 1480.02	-2.629	-17.181

Le tableau 5 regroupe les résultats de la complexation chitosane-ions et il montre que :

- L'existence d'un effet sur les liaisons (-C-N) et (-C-O) par les ions Ca^{2+} et K^+ . La fréquence des liaisons de tous les complexes diminue avec l'ajout des ions à la matrice du chitosane ce qui indique que les interactions ont été faites.
- Le signe de l'énergie libre (ΔG) calculée via l'équation (16) définit la nature de l'interaction. Les valeurs ΔG des réactions Ch-ions sont négatives ce qui indique que les interactions cette fois-ci sont effectuées spontanément **(les deux sites de Ch ont les mêmes valeurs de ΔG)**.

1.9 Applications du QTAIM sur les complexes

1.9.1 Définition du QTAIM

La théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) est un modèle de systèmes électroniques moléculaires et de matière condensée (tels que les cristaux) dans lequel les principaux objets de la structure moléculaire (atomes et liaisons) sont des expressions naturelles de la fonction de distribution de la densité électronique observable pour le système.

En 1990 le professeur RICHARD F. W. BADER [76] et son groupe de recherche à l'Université McMaster ont développé la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM). Ils ont commencé par des analyses de densités électroniques des molécules simples calculées théoriquement au début des années 1960 et ils ont terminé par des analyses de densités électroniques des cristaux mesurées théoriquement et expérimentalement dans les années 1990.

Le rôle de la QTAIM est de définir la liaison chimique et la structure d'un système chimique basées sur la topologie de la densité électronique. En plus de la liaison, la QTAIM permet le calcul de certaines propriétés physiques d'un atome. En divisant l'espace en volumes atomiques contenant exactement un noyau qui agit comme un attracteur local de la densité électronique. Dans la QTAIM un atome est défini comme un système ouvert propre c'est-à-dire un système qui peut partager de l'énergie et de la densité électronique localisée dans l'espace en 3D. L'étude mathématique de ces caractéristiques est généralement appelée topologie de la densité de charge.

La QTAIM est appliquée à la description de certains cristaux organiques présentant des distances inhabituellement courtes entre les molécules voisines, telles que les molécules observées par diffraction des rayons X. Par exemple dans la structure cristalline du chlore moléculaire la distance expérimentale Cl...Cl entre deux molécules est de 327 pico-mètres ce qui est inférieur à la somme des rayons de van der Waals de 350 pico-mètres alors que dans un résultat de la QTAIM 12 chemins de liaison partent de chaque atome de chlore vers d'autres atomes de chlore y compris l'autre atome de chlore de la molécule. La théorie vise également à expliquer les propriétés métalliques de l'hydrogène métallique de la même manière.

La QTAIM (Quantum Theory of Atoms In Molecule) considère que la densité électronique ($\rho(r)$) est une fonction locale du système moléculaire. L'analyse topologique de cette fonction permet de segmenter l'espace moléculaire en bassin atomique[77]. Les bassins atomiques sont séparés par des surfaces de flux nul qui satisfont l'équation suivante :

Équation 18

$$\nabla\rho(r) * K(r) = 0$$

Où $k(r)$ représente un vecteur normal à la surface du bassin.

On peut faire la distinction entre un minimum local, un maximum local et un point local en considérant les dérivées secondes. La densité électronique possède neuf dérivées secondes qui peuvent être arrangées dans la matrice "Hessienne". Lorsque cette matrice est évaluée sur un point critique situé à r_c elle peut s'écrire de manière suivante :

Équation 19

$$A(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\delta^2 n}{\delta x^2} & \frac{\delta^2 n}{\delta x \delta y} & \frac{\delta^2 n}{\delta x \delta z} \\ \frac{\delta^2 n}{\delta y \delta x} & \frac{\delta^2 n}{\delta y^2} & \frac{\delta^2 n}{\delta y \delta z} \\ \frac{\delta^2 n}{\delta z \delta x} & \frac{\delta^2 n}{\delta z \delta y} & \frac{\delta^2 n}{\delta z^2} \end{pmatrix}$$

La matrice Hessienne de l'équation 18 peut être diagonalisée parce qu'elle est réelle et symétrique. Nous obtenons la matrice suivante :

Équation 20

$$A_{diag}(r_c) = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

La détermination des valeurs propres λ_1 , λ_2 et λ_3 permet une classification des points critiques. Il existe quatre types de points critiques stables ayant trois valeurs propres non nulles :

Avec le rang (ω) de la matrice hessienne correspond au nombre de valeurs propres non nulles et la signature (ζ) de la matrice hessienne est l'excès (ou le défaut) de valeurs propres positives par rapport aux valeurs propres négatives.

Tableau 6 Points critiques de rang 3

(ω, ζ)	nombres des valeurs propres positives ou négatives	Caractéristique du point stationnaire	nom du point critique
(3,+3)	3 valeurs propres >0	Minimum local	cage critical point (CCP)
(3,+1)	2 valeurs propres >0	point selle	ring critical point (RCP)
(3,-1)	2 valeurs propres <0	point selle	bond critical point (BCP)
(3,-3)	3 valeurs propres <0	maximum local	Attracteur nucléaire (NCP)

Le nombre nb et le type des points critiques coexister dans une molécule et il doit suivre la relation topologique générale dite de Poincaré-Hopf qui été un important résultat en géométrie différentielle : $nbNCP - nbBCP + nbRCP - nbCCP = 1$.

Le théorème de Poincaré-Hopf a été prouvé en 2 dimensions par Henri Poincaré et généralisé ultérieurement par Heinz Hopf

Soient M une variété différentielle compacte et $\mathfrak{V}$ un champ vectoriel sur M avec des zéros isolés. Si M a un bord, $\mathfrak{V}$ doit pointer dans la direction normale extérieure le long du bord. Nous avons alors la formule suivante :

Équation 21

$$\sum_i \text{index}_\vartheta(x_i) = \chi(M)$$

Où la somme est celle des indices de tous les zéros isolés de ϑ et $\chi(M)$ est la caractéristique d'Euler de M .

Un "BCP" connecte deux points caractérisés par (3,-3). Selon la théorie QTAIM une telle connexion forme un "chemin de liaison" (ou « bond-path»). La présence de ce dernier (ou un BCP) entre deux atomes est la condition nécessaire et suffisante pour l'existence de la liaison covalente ou non-covalente entre ces deux atomes en question[78].

Les liaisons chimiques sont classées en deux catégories :

- ✓ les interactions à partage d'électrons (shared interactions) : le laplacien de la densité $\nabla^2 n(r)$ est négatif au point critique de la liaison (3,-1). Ce type d'interaction traduit souvent une liaison covalente. Lorsque $\nabla^2 n(r) < 0$ on observe une concentration locale de la densité électronique au BCP.
- ✓ les interactions dites à couche fermée (closed Shell interactions) : le laplacien de la densité est positive au point BCP : $\nabla^2 n(r) > 0$. Ce type d'interaction correspond aux interactions "ioniques" ou "van der Waals". Lorsque $\nabla^2 n(r) > 0$ on observe une diminution locale de la densité électronique au BCP.

Des informations complémentaires sont fournies par les valeurs propres négatives de la matrice hessienne au point critique de liaison λ_1 et λ_2 . En considérant la convention $|\lambda_1| > |\lambda_2|$. On peut définir l'ellipticité de la liaison comme suit :

Équation 22

$$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - 1}$$

L'ellipticité fournit une mesure quantitative de l'anisotropie de la densité électronique au BCP.

L'ensemble des trois critères (densité électronique, le laplacien de la densité électronique et l'ellipticité) concernant un point critique décrit la liaison chimique d'un point d'une vue topologique. L'application de cette théorie aux systèmes à liaison hydrogène a conduit à la

proposition d'un certain nombre de traits caractéristiques qui peuvent être résumés comme suit :

- ✓ Il existe un chemin de liaison ("bond-path") entre l'hydrogène (A-H) et l'accepteur d'hydrogène (B) autrement dit un BCP "B... H" reliant ces deux atomes avec B étant l'accepteur de proton dans la liaison hydrogène.
- ✓ La densité électronique au BCP "B... H" est comprise dans l'intervalle [0.002-0.034] u.a.
- ✓ Le laplacien de la densité électronique au BCP "B... H" devrait être compris dans l'intervalle [0.024-0.139] u.a.
- ✓ La pénétration mutuelle des atomes d'hydrogène et d'accepteur doit être observée lors de la formation d'une liaison hydrogène : la distance caractéristique de la liaison hydrogène " $r(B...H)$ " est inférieure à la somme des rayons de van der Waals.
- ✓ Il y a une perte de charge électronique de l'atome d'hydrogène.
- ✓ On peut mettre en évidence une déstabilisation énergétique de l'atome d'hydrogène car il existe une différence positive entre l'énergie totale de l'atome d'hydrogène dans le complexe et l'énergie de l'atome H non impliqué dans la liaison hydrogène.
- ✓ La polarisation dipolaire diminue lors de la complexation de l'atome d'hydrogène.
- ✓ Il y a une diminution du volume de l'atome d'hydrogène après formation d'une liaison hydrogène.

Il est intéressant de noter que la densité électronique au point critique d'une liaison hydrogène peut être corrélée à l'énergie d'interaction d'une part et à la variation de la distance A-H d'autre part[78][79].

1.9.2 Les interactions non covalentes NCI

NCI est un descripteur basé sur la densité électronique (ρ) permettant la visualisation des interactions non-covalentes. Les interactions non-covalentes sont identifiées par des valeurs réduites de (ρ) et de (RDG : the reduced density gradient) qui est un champ scalaire de la densité électronique (ρ) et qui engendre des piques dans un graph ($\text{sign}(\lambda_2 \rho)$) et il peut être défini comme[80] :

Équation 23

$$RDG = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} * \left(\frac{|\nabla \rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}} \right)$$

La visualisation en 3D des points associés aux valeurs évoquées précédemment donne lieu à des iso surfaces qui révèlent les interactions non-covalentes, ainsi, le NCI facilite l'identification des liaisons hydrogènes mais également des liaisons halogène et des liaisons de van der Waals etc...

QTAIM est un outil puissant basé sur l'analyse topologique pour étudier les interactions inter et intramoléculaires [78]. La QTAI M permet d'étudier les paramètres topologiques comme le Laplacien de la densité électronique ($\nabla^2\rho(r)$), l'énergie potentielle ($V(r)$), la densité électronique ($\rho(r)$), l'énergie cinétique ($G(r)$), la fonction de localisation des électrons (ELF) et le localisateur orbital localisé (LOL).

On note aussi que la somme de $G(r)$ et $V(r)$ est égale à l'énergie électronique totale ($H(r)$) calculée à partir du BCP.

Équation 24

$$H(r) = G(r) + V(r)$$

L'énergie d'interaction peut être calculée selon l'équation 25 donnée par

Équation 25

$$E_{int} = \frac{V(r)}{2}$$

Les valeurs plus élevées de $\rho(r)$ indiquent que l'interaction a une grande intensité. Si les valeurs de $\nabla^2\rho(r)$ et $H(r)$ sont positives la nature de l'interaction est électrostatique. En revanche si $\nabla^2\rho(r)$ est positive et $H(r)$ est négative les interactions dans ce cas sont partiellement covalentes.

1.9.3 Applications du QTAIM sur les complexes à base d'acétate de cellulose et des ions

Une liaison de type BP a été créée entre les atomes des sites actifs des matrices et les ions métalliques. Ce chemin a formé un gradient de densité provenant d'un point entre deux atomes et il est appelé (BCP) le point de liaison critique. L'analyse de ce point critique BCP permet de découvrir le type et la nature de l'interaction entre les sites actifs des matrices utilisées et les ions métalliques.

Tableau 7 Les paramètres topologiques des différentes interactions observées dans les complexes AC-Zn²⁺, AC-Cu²⁺, AC-Ag⁺, AC-Ca²⁺ et AC-K⁺ en (u.a)

Complexes	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	G(r)	V(r)	H(r)	ELF	LOL
AC-Zn ²⁺	0.068	0.424	0.087	-0.091	-0.003	0.107	0.256
AC-Ag ⁺	0.047	0.256	0.063	-0.063	0.0004	0.075	0.222
AC-Cu ²⁺	0.079	0.632	0.151	-0.145	0.006	0.070	0.216
AC-Pd ²⁺	0.113	0.638	0.167	-0.175	-0.008	0.170	0.311
AC-Ca ²⁺	0.024	0.138	0.029	-0.025	0.004	0.037	0.165
AC-K ⁺	0.015	0.070	0.015	-0.013	0.001	0.027	0.145

Plus les valeurs de la densité électronique ($\rho(r)$) du BCP sont élevées plus l'efficacité de l'interaction AC-ions est élevée. Les valeurs obtenues de la densité électronique ($\rho(r)$) pour les différents complexes sont de l'ordre suivant AC-Pd²⁺ > AC-Cu²⁺ > AC-Zn²⁺ > AC-Ag⁺ > AC-Ca²⁺ > AC-K⁺. On peut conclure que le Pd²⁺ est l'ion métallique qui peut mieux interagir avec l'AC.

Aussi on remarque que les valeurs de $\nabla^2\rho(r)$ indiquent que les interactions pour tous les complexes étudiés sont non covalentes ($\nabla^2\rho(r) > 0$). Et pour les types des interactions on a trouvé une énergie électronique totale H(r) positive pour les complexes AC-Ag⁺, AC-Cu²⁺, AC-Ca²⁺ et AC-K⁺ ce qui montre une liaison à caractère électrostatique, tandis que AC-Zn²⁺ et AC-Pd²⁺ ont des valeurs de $\nabla^2\rho(r)$ positives et des valeurs de H(r) négatives ce qui signifie que les interactions sont partiellement covalentes.

1.9.3.1 La Fonction de localisation des électrons (ELF) et carte de champ vectoriel pour les complexes à base d'acétate de cellulose et des ions

La toute première définition de la fonction ELF a été proposée par Becke et Edgecombe [81] comme étant la probabilité de trouver en r' un électron de spin σ sachant qu'un électron de même spin se trouve en r . elle peut être exprimée par l'équation de la probabilité conditionnelle de paires suivantes :

Équation 26

$$p_{cond}^{\sigma\sigma}(r, r') = \frac{\pi^{\sigma\sigma}(r, r')}{\rho^{\sigma}(r)}$$

Becke et Edgecombe ont utilisé une expression approchée de $D_{\delta}(r)$ obtenue en considérant le premier terme non nul du développement de Taylor de la probabilité conditionnelle dans l'approximation de Hartree-Fock et que le volume de la sphère étant arbitraire.

L'expression approchée de $D_{\delta}(r)$ est divisée par son équivalent et calculée pour un système de référence avec un gaz homogène d'électron de même densité $D_{\delta}^0(r)$

Le rapport obtenu est finalement réécrit sous une forme lorentzienne :

Équation 27

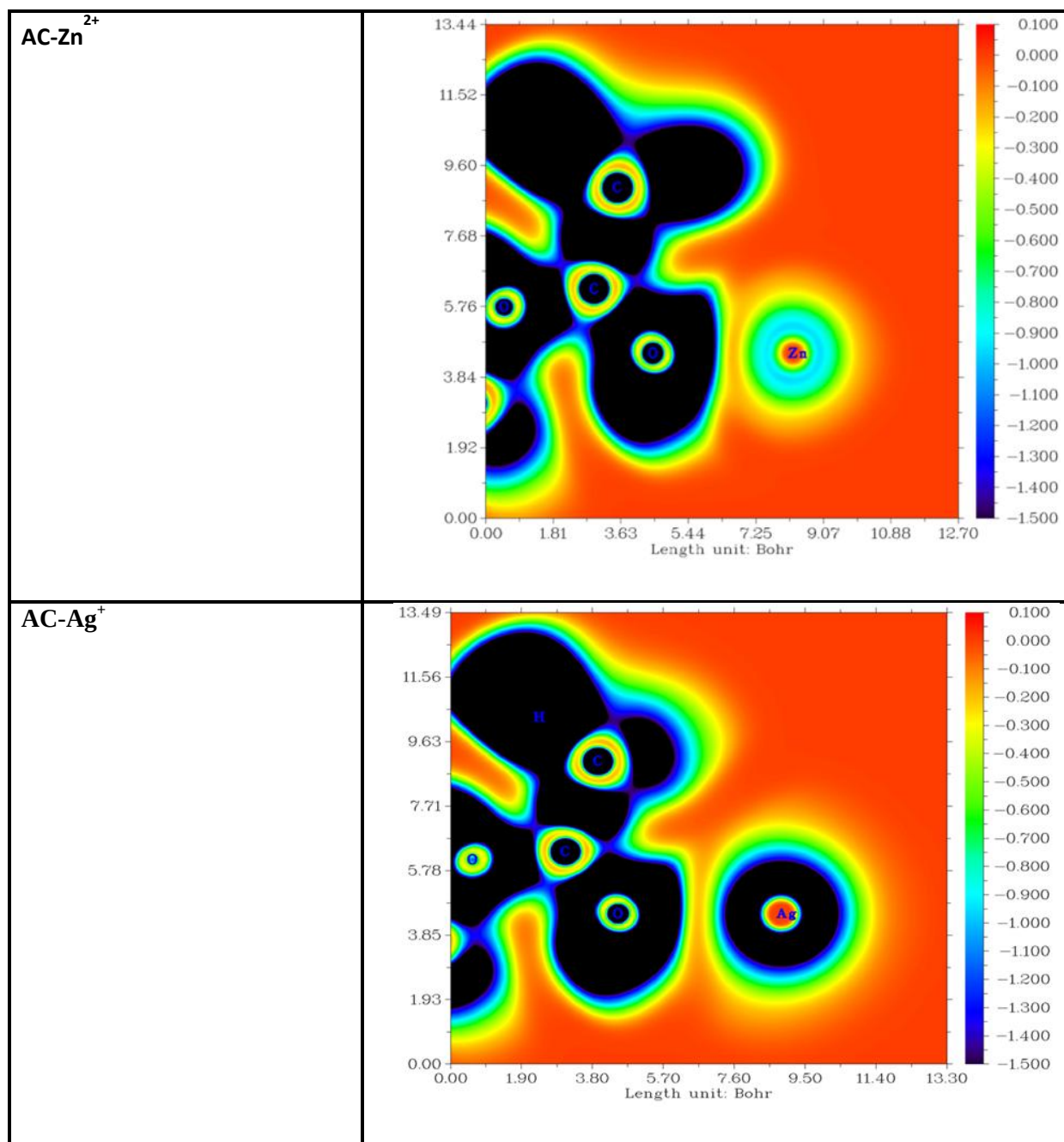
$$ELF(r) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_{\sigma}(r)}{D_{\delta}^0(r)}\right)^2}$$

Les valeurs de ELF sont comprises entre 0 et 1. Les valeurs élevées de ELF correspondantes aux régions de «forte localisation».

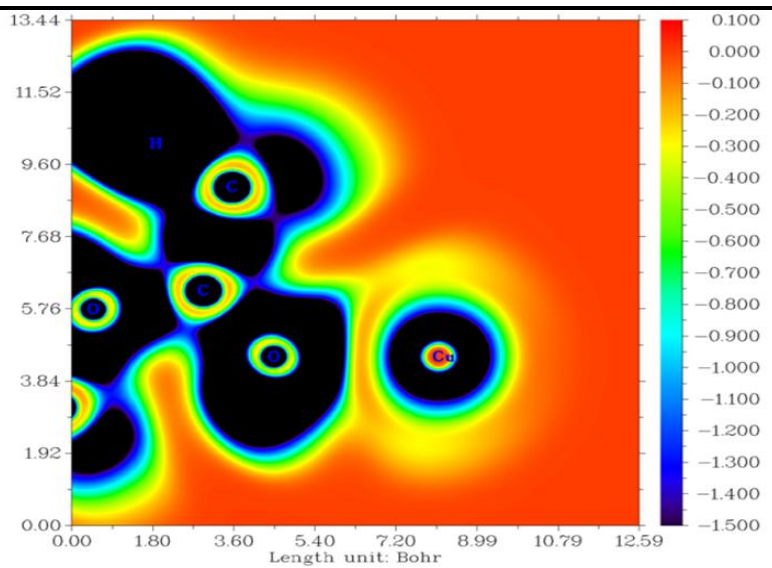
Afin d'examiner plus en détail les informations chimiques obtenues à partir du calcul de ELF les ombres et les couleurs des cartes de contour de ELF des six complexes sont représentées dans la figure 28 qui est obtenue par le programme Multiwfn.

La figure 28 montre que les régions covalentes ont des valeurs de ELF élevées (régions rouges) tandis que les cercles bleus autour des noyaux des ions métalliques ont une valeur plus faible alors c'est là où les électrons sont censés être délocalisés et ce qui indique aussi

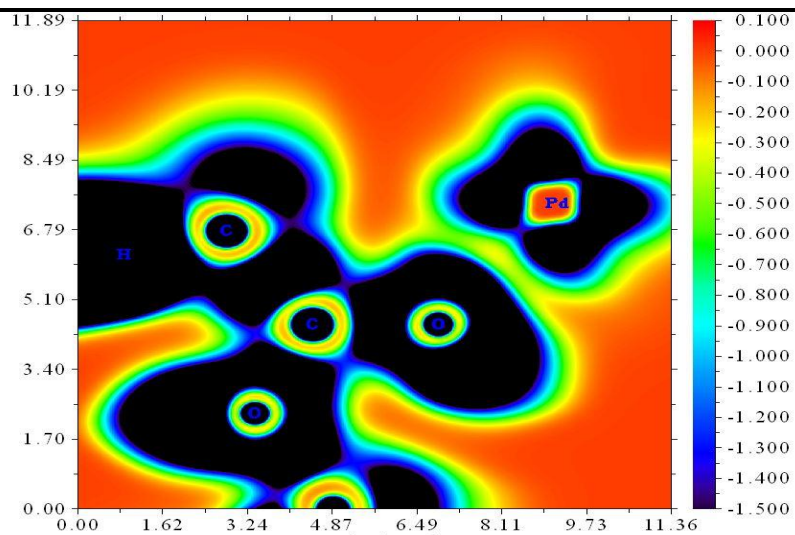
que les électrons diminuent dans ces régions en raison de la création d'une liaison intermoléculaire pendant la complexation AC-ions.



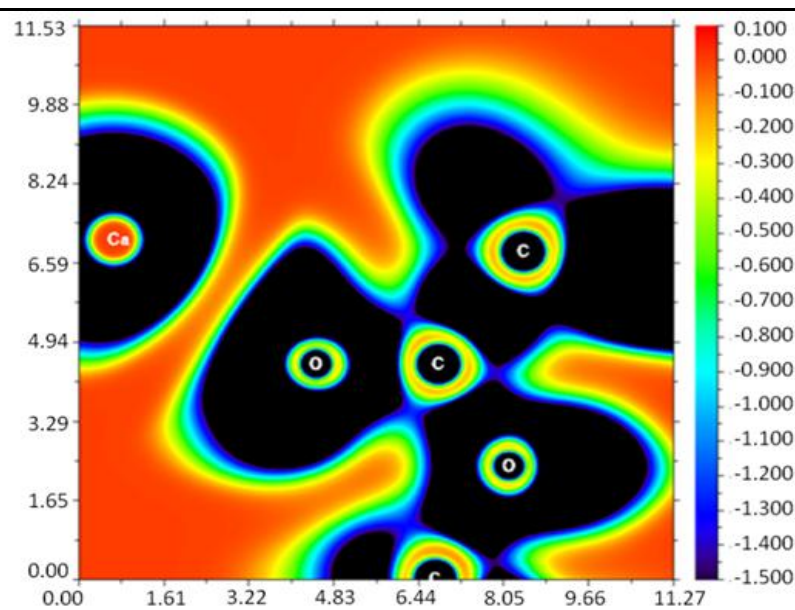
AC-Cu²⁺



AC-Pd²⁺



AC-Ca²⁺



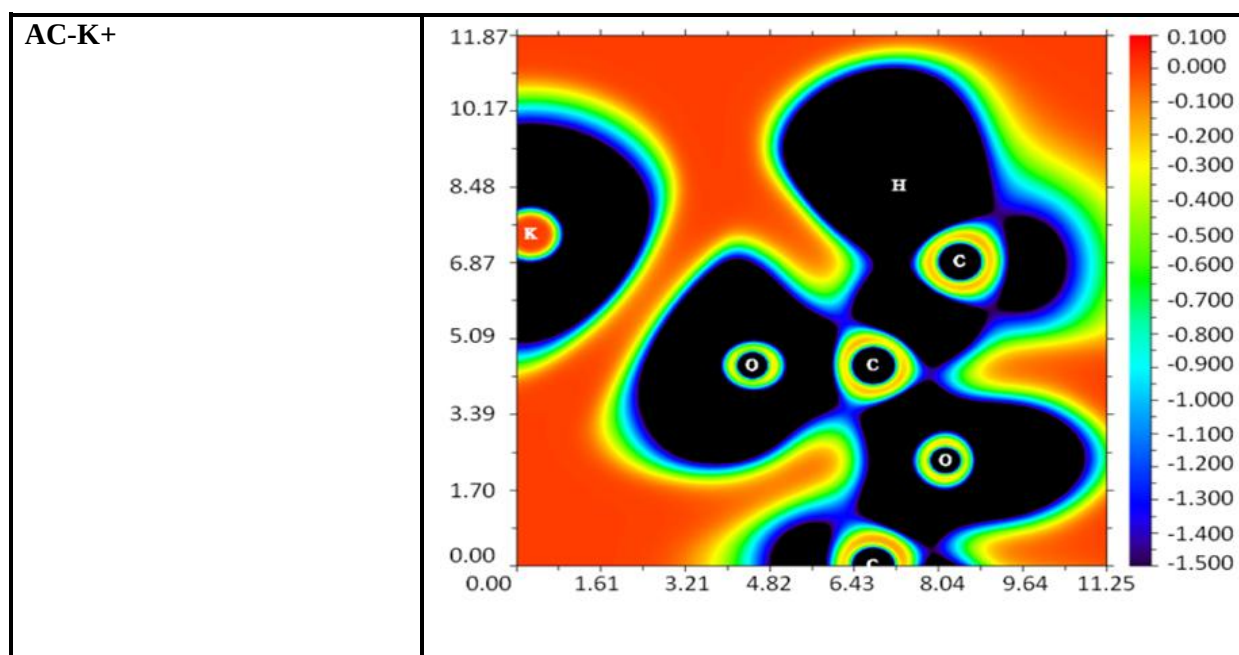
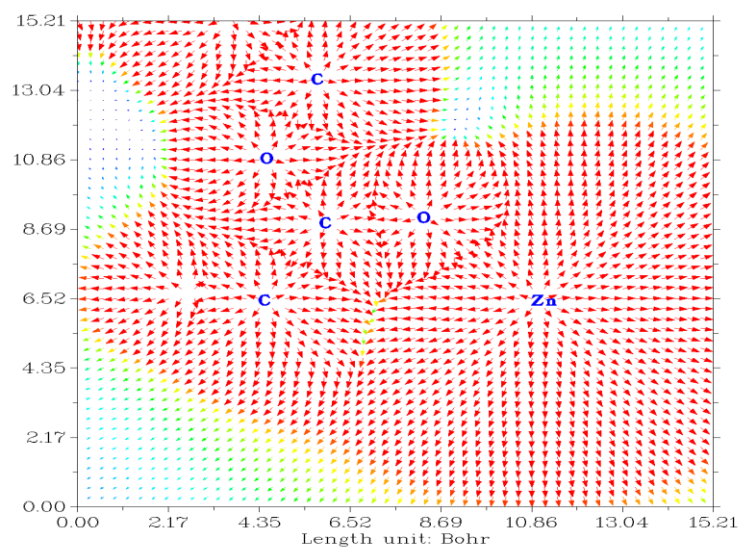


Figure 28 Carte de surface ombrée avec effet de projection de la fonction de localisation des électrons (ELF) pour l'acétate de cellulose et les ions.

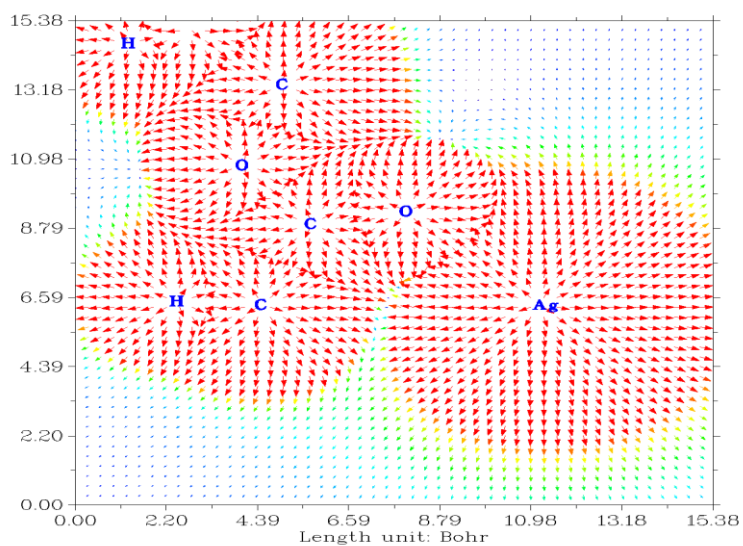
1.9.3.2 La carte du champ électrique pour les complexes à base d'acétate de cellulose et des ions

La carte du champ électrique autour des six complexes a été également abordée. La figure 29 illustre les champs électriques qui sont produits par un potentiel électrique avec les flèches rouges représentent un champ électrique plus fort dont l'intensité diminue en passant par le jaune, le vert et le bleu. Ainsi, on remarque que le champ électrique part du noyau des ions Zn^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Pd^{2+} , Ca^{2+} et K^+ vers l'atome d'oxygène du site actif de l'AC afin de créer une forme circulaire qui indique la fin des champs électriques moléculaires et représente les valeurs négatives du potentiel électrostatique.

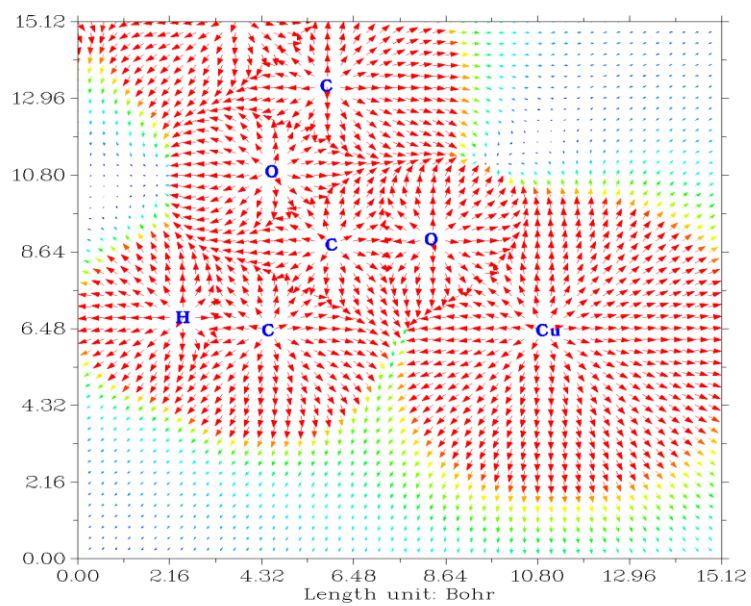
AC-Zn²⁺



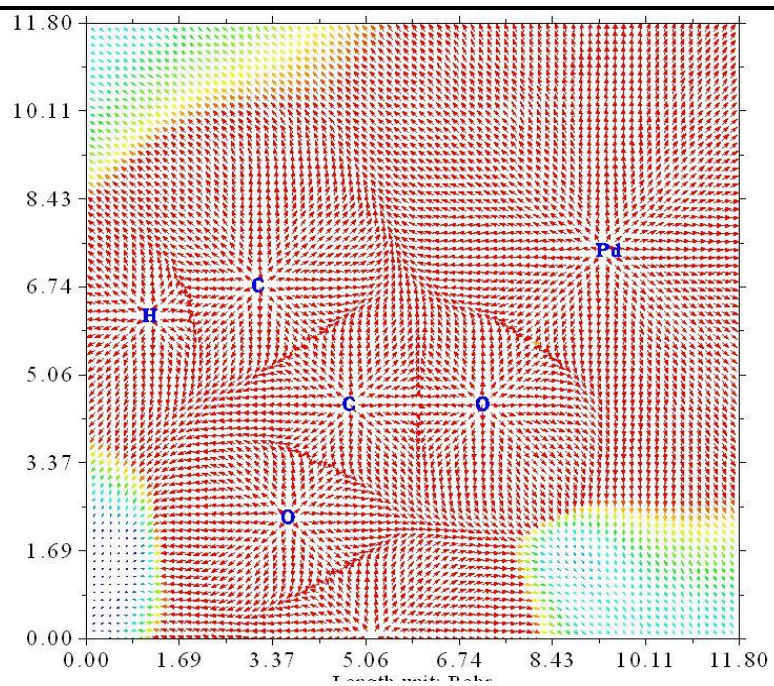
AC-Ag⁺



AC-Cu²⁺



AC-Pd²⁺



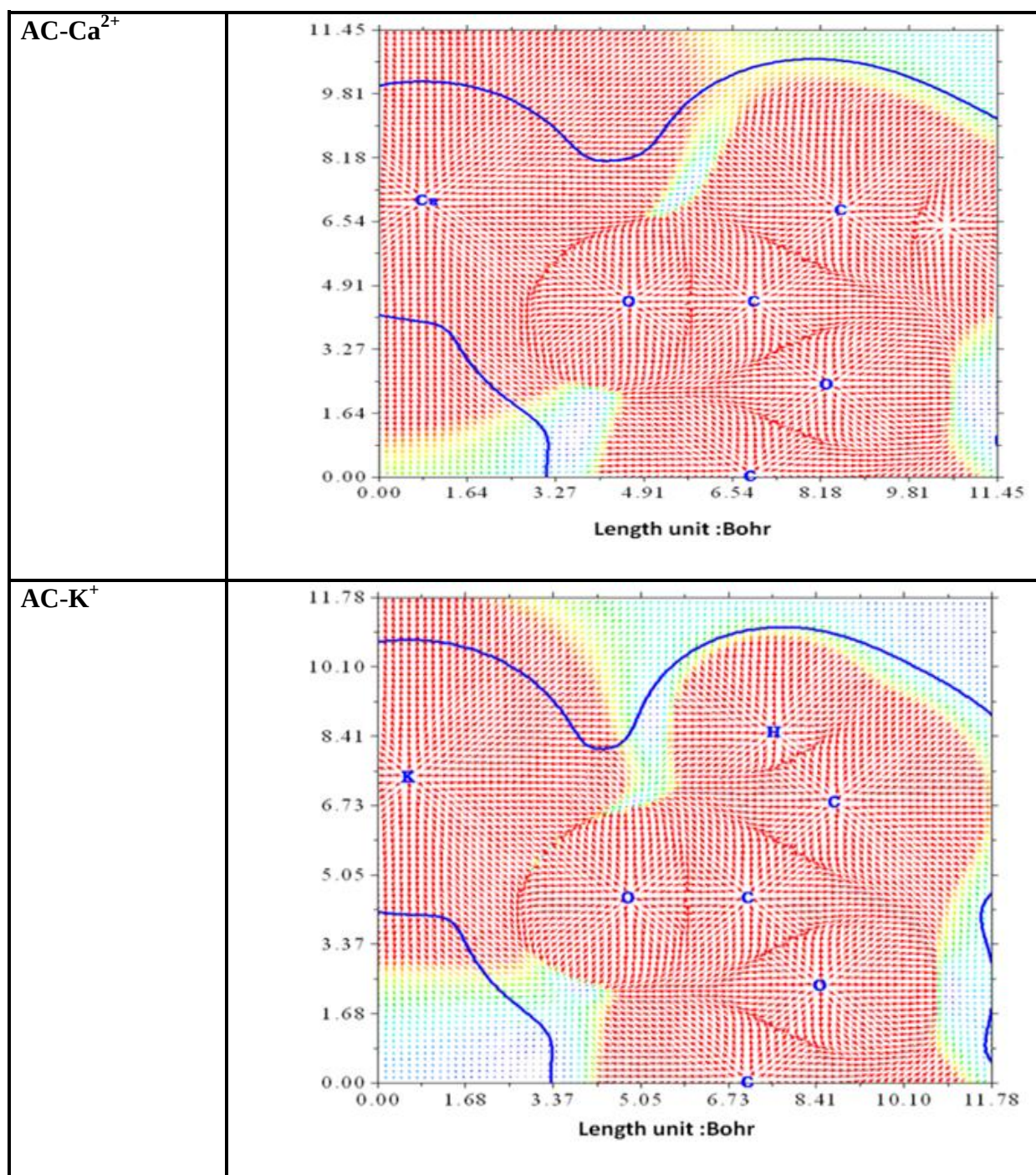
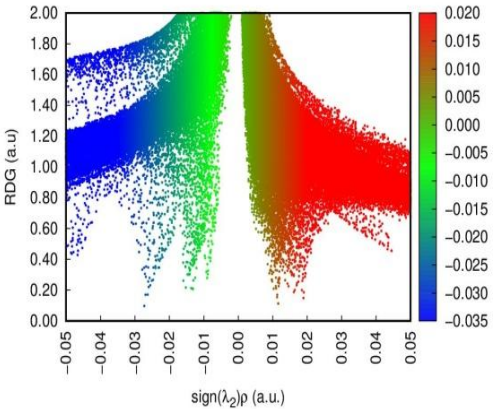
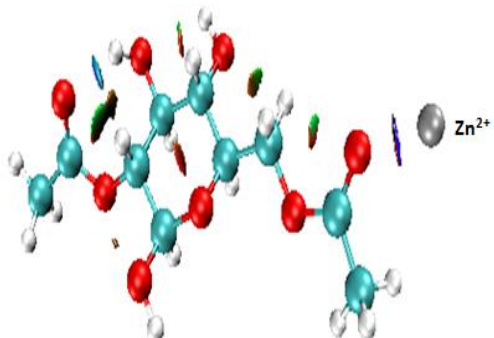
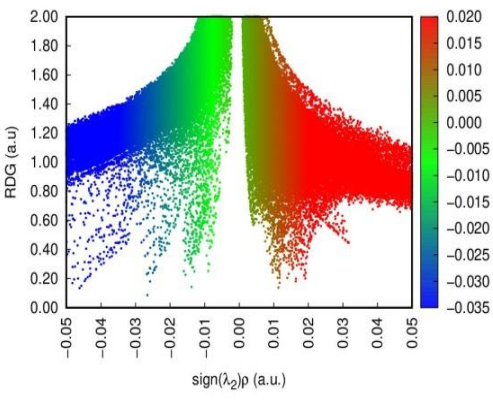
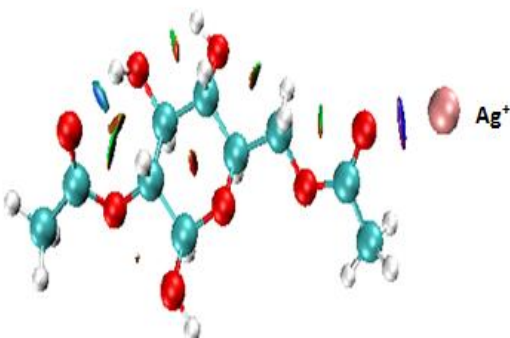
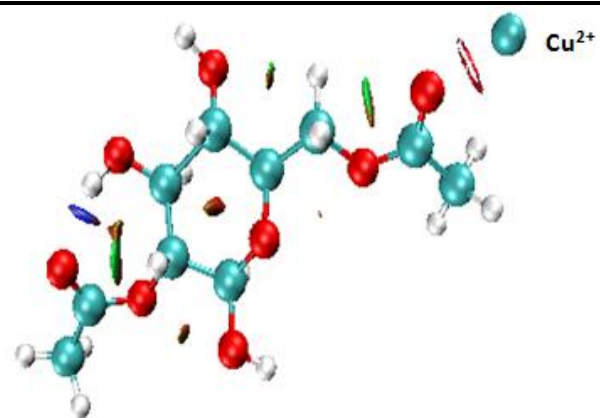
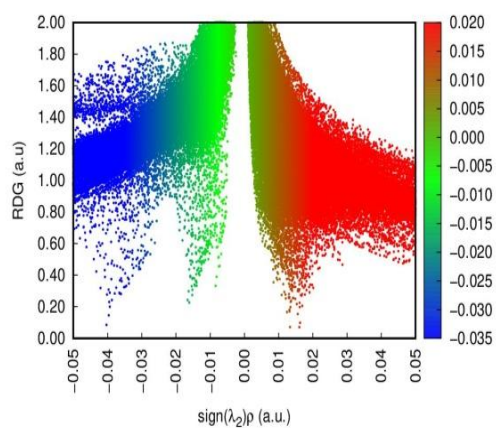


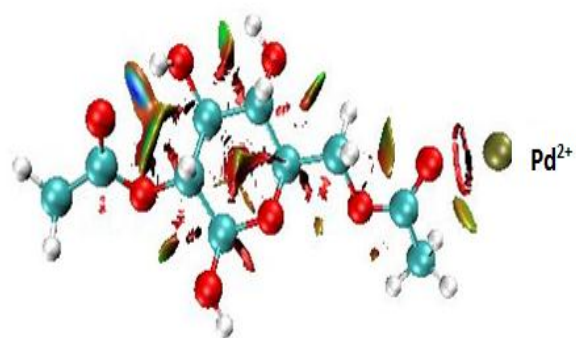
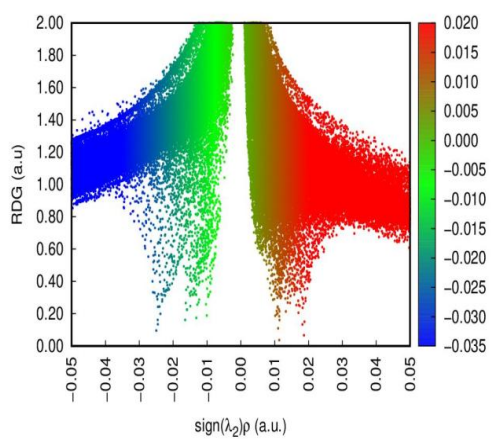
Figure 29 La carte du champ vectoriel pour afficher le caractère du champ électrique d'acétate de cellulose et des ions.

1.9.3.3 Interaction non covalente (NCI) des complexes à base d'acétate de cellulose et des ions:

Carte RDG	RDG iso-surface Dessiné par le programme VMD
	 AC-Zn²⁺
	 AC-Ag⁺



AC-Cu²⁺



AC-Pd²⁺

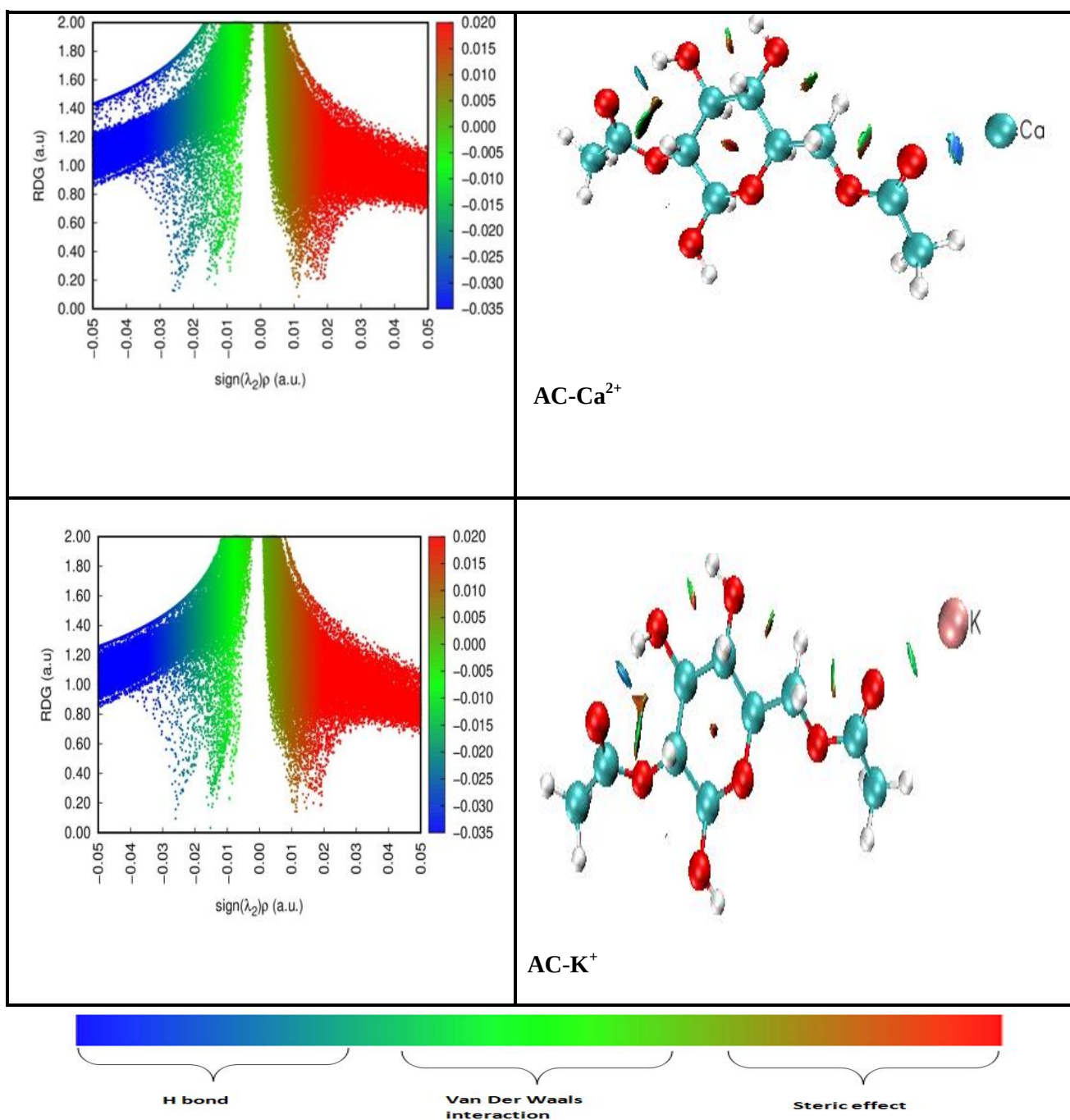


Figure 30 Les résultats du NCI pour l'acétate de cellulose et les ions en utilisant le programme Multiwfn et le programme VMD

Trois types de couleurs sont observés lors de la visualisation des complexes par l'analyses NCI ces couleurs indiquent :

- La couleur bleue pour la H- liaison.
- La couleur verte pour l'interaction van der Waals.
- La couleur rouge pour l'effet stérique.

L'axe des X et l'axe des Y correspondent respectivement au $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ et aux fonctions RDG. et chaque point du graphique correspond à un point d'une grille dans l'espace est de 3D [82].

Comme la figure 30 montre les interactions entre l'AC et les ions métalliques se comportent différemment pour chaque complexe.

- Les liaisons des AC-Zn^{2+} , AC-Ag^+ et AC-Ca^{2+} sont formées par une forte attraction de type H-liaison.
- Les liaisons de AC-Cu^{2+} et AC-Pd^{2+} créent un effet stérique.
- La liaison de AC-K^+ est formée suite à une interaction de type Van Der Waals.

1.9.4 Applications du QTAIM sur les complexes à base de chitosane et des ions Ca^{2+} et K^+

Tableau 8 Les paramètres topologiques des différentes interactions observées pour les Ch-Ca^{2+} et Ch-K^+ dans les deux sites d'interaction en (u.a).

complexes	interaction	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$G(r)$	$V(r)$	$H(r)$	LOL	ELF
Ch-Ca^{2+}	a	0.024	0.110	0.251	-0.022	0.002	0.191	0.053
Ch-K^+	a	0.015	0.060	0.013	-0.012	0.001	0.170	0.040
Ch-Ca^{2+}	b	0.027	0.149	0.032	-0.028	0.004	0.177	0.044
Ch-K^+	b	0.016	0.076	0.017	-0.015	0.001	0.156	0.033

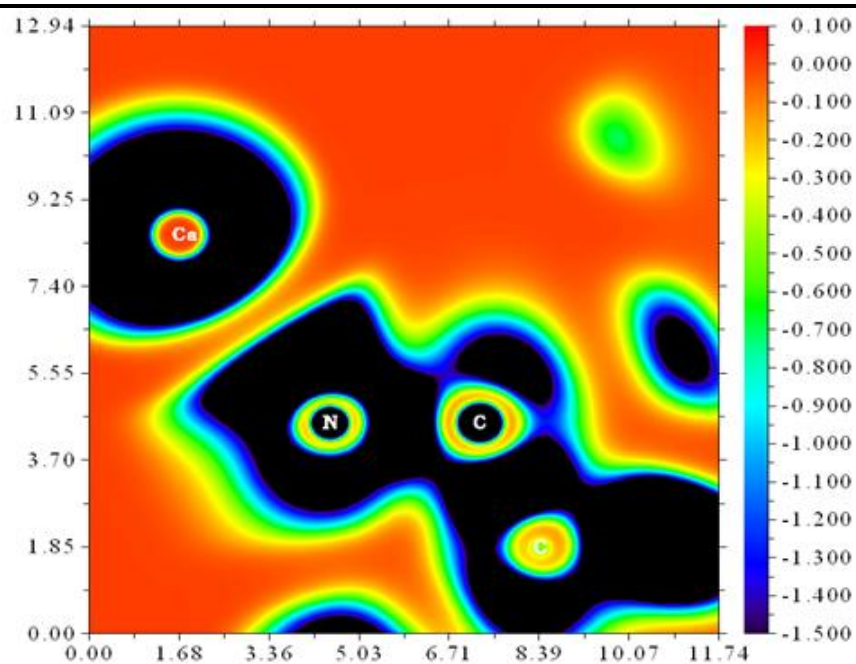
Les valeurs de la densité électronique $\rho(r)$ indiquent que le Ca^{2+} interagit plus que le K^+ avec les deux sites actifs de la matrice (Ch). Mais on remarque que l'interaction sur le site (b) est plus efficace et plus intensive en raison des valeurs élevées de la densité électronique.

Toutes les interactions ont un laplacien $\nabla^2\rho(r) > 0$ ce qui confirme que ces interactions sont non covalentes. Cela signifie l'existence des liaisons intermoléculaires.

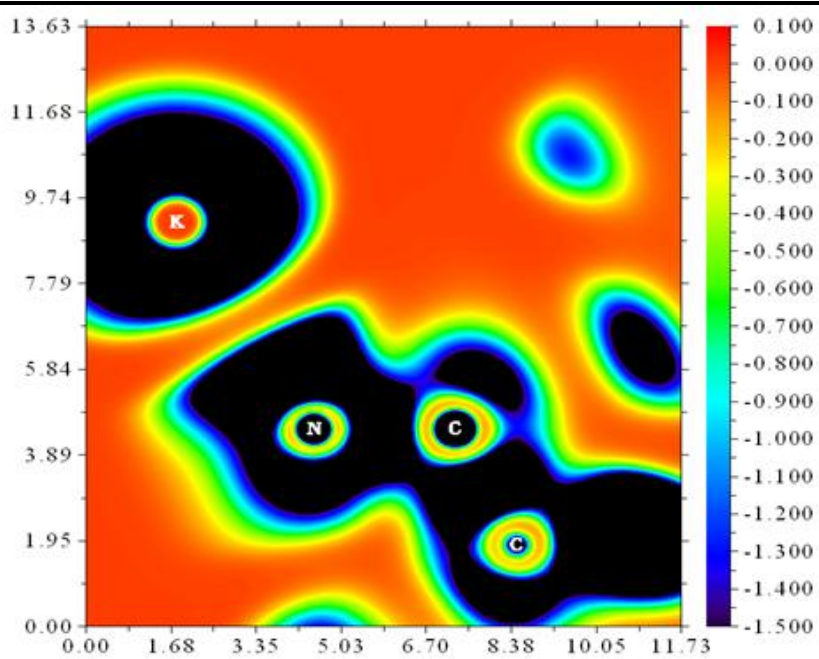
Les valeurs des $\nabla^2\rho(r)$ et $H(r)$ sont positives pour tous les complexes donc les interactions sont de natures électrostatiques.

1.9.4.1 La fonction de localisation (ELF) et carte de champ vectoriel des complexes à base de chitosane et des ions

Ch-Ca²⁺ (a)



Ch-K⁺ (a)



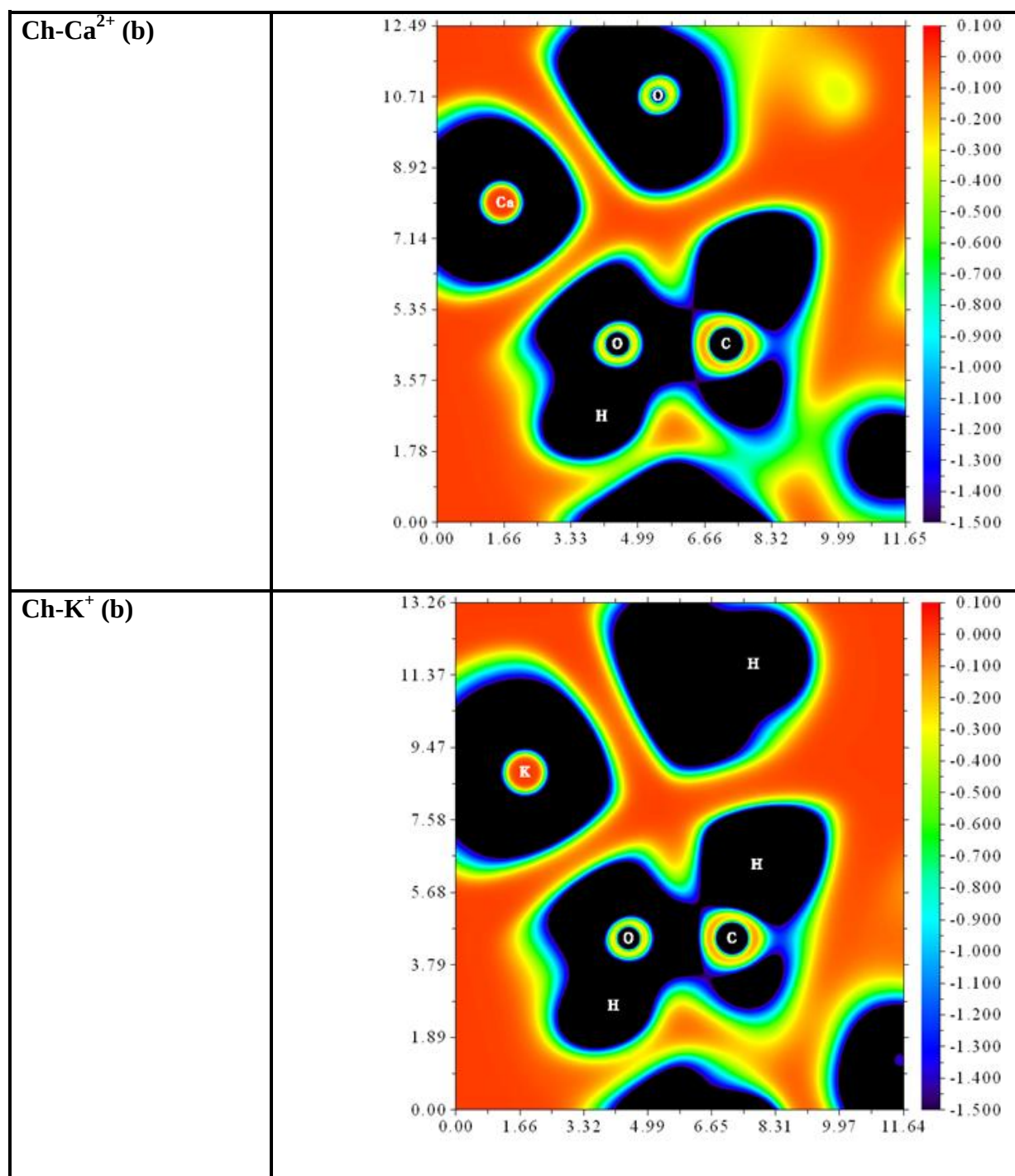
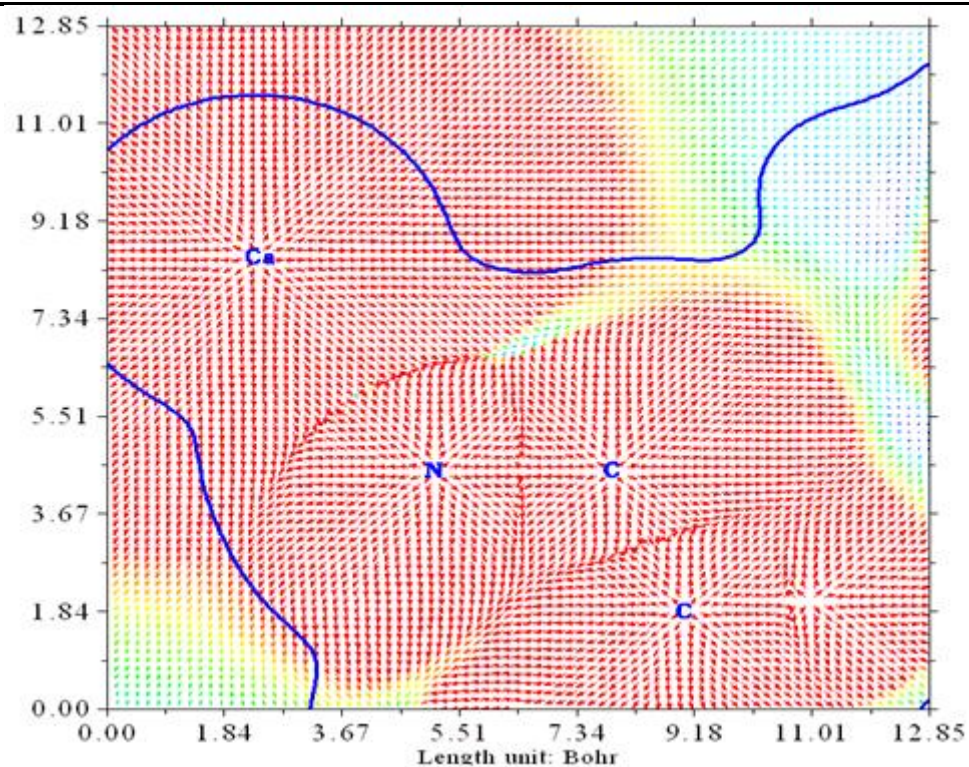


Figure 31 Carte de surface ombrée avec effet de projection de la fonction de localisation des électrons (ELF) pour le chitosane et les ions Ca²⁺ et K⁺

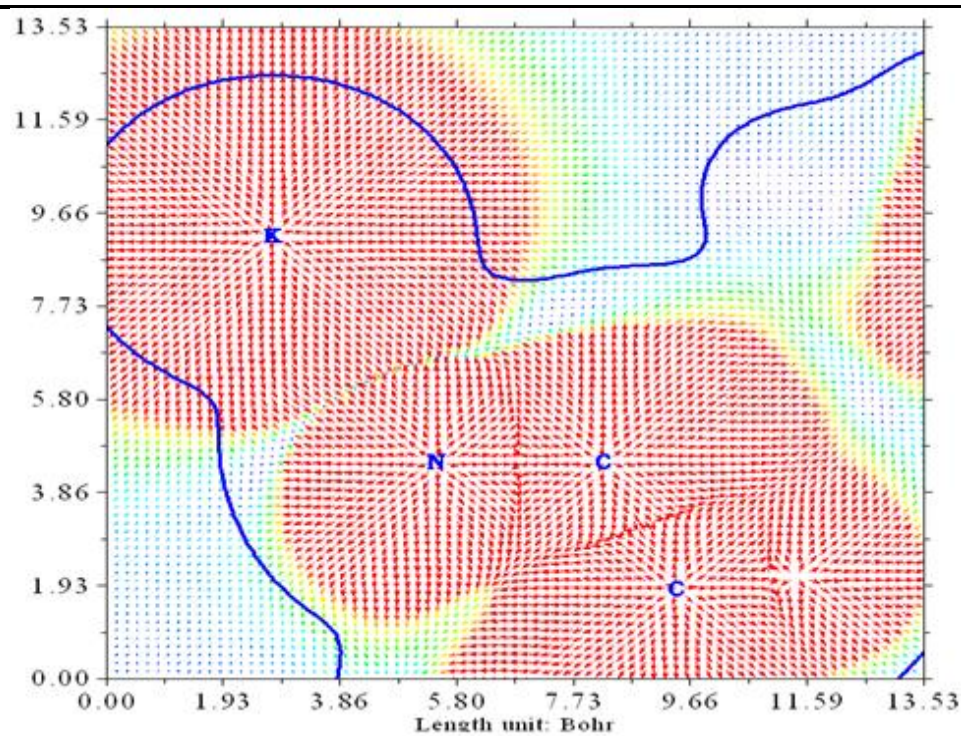
La région bleue entre les ions et les sites actifs indique la formation d'une liaison entre les ions Ca²⁺, K⁺ et le Chitosane à partir de ses deux sites actifs. La localisation des électrons est diminuée dans les régions d'interaction intermoléculaire, ce qui peut être lié au chevauchement des orbitales "pleines" entre les deux réactifs et résulte une force répulsive appelée effet de répulsion de Pauli.

1.9.4.2 La carte de champ électrique des complexes à base de chitosane et des ions

Ch-Ca²⁺ (a)



Ch-K⁺ (a)



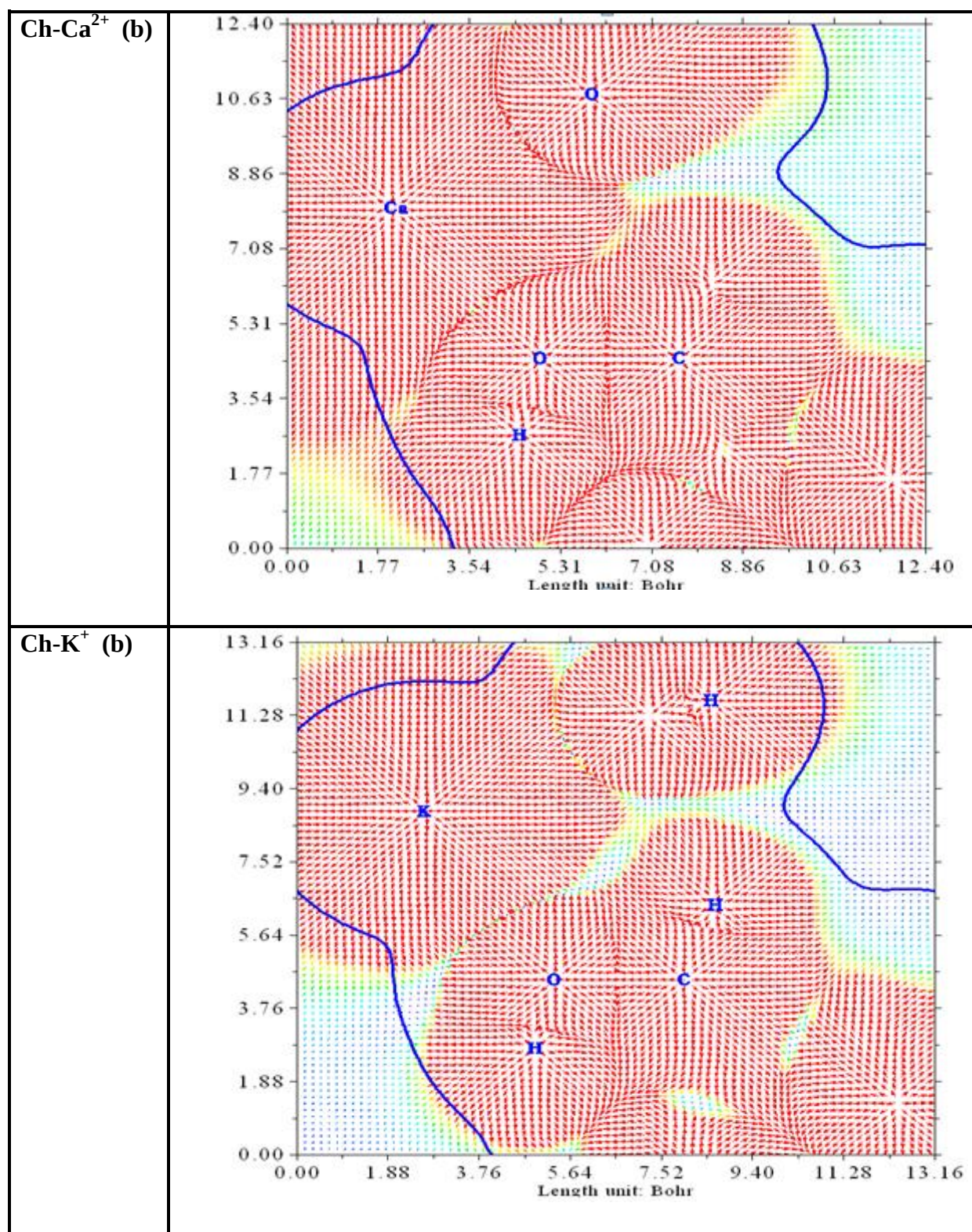


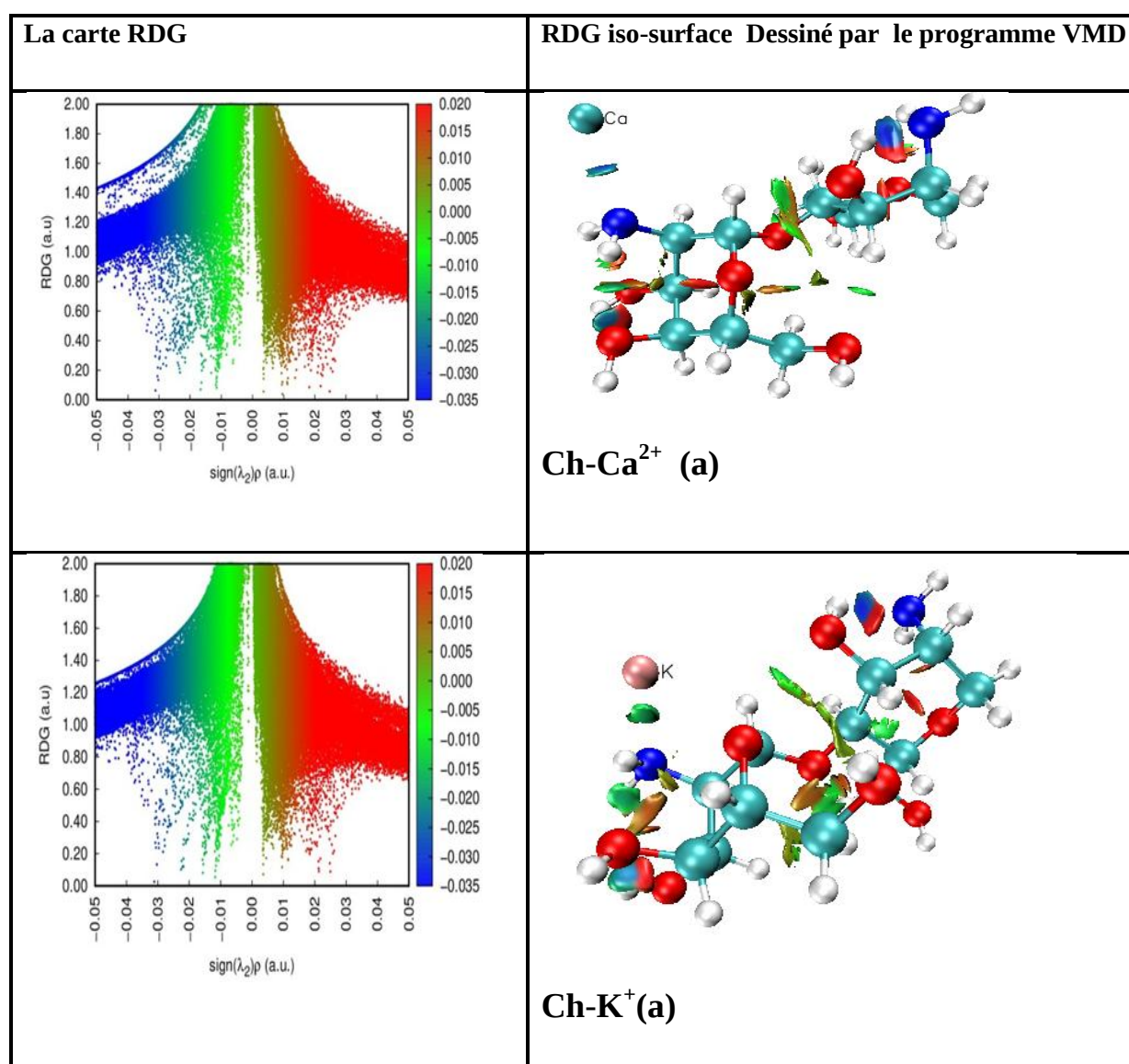
Figure 32 Cartes de champ vectoriel pour afficher le caractère du champ électrique des ions avec le Chitosane.

Il est bien clair dans la figure 32 que le champ électrique commence du noyau de chaque atome, et que les régions éloignées des sources des flèches rouges se comportent différemment, la direction des vecteurs de champ électrique pour le site (b) du Chitosane commence à partir de Ca²⁺ et K⁺ vers l'azote, et pour le site (a) du chitosane, il commence de

Ca^{2+} et K^{+} vers L'oxygène, cela est dû à l'électronégativité des deux atomes d'oxygène et d'azote.

Les petits cercles au milieu des cartes représentent la petite magnitude des champs électriques, en fait, ces régions ont des valeurs négatives de l'ESP et toutes les flèches qui entourent ces régions indiquent la fin des champs électriques moléculaires.

1.9.4.3 L'interaction non covalente NCI des complexes à base de chitosane et des ions



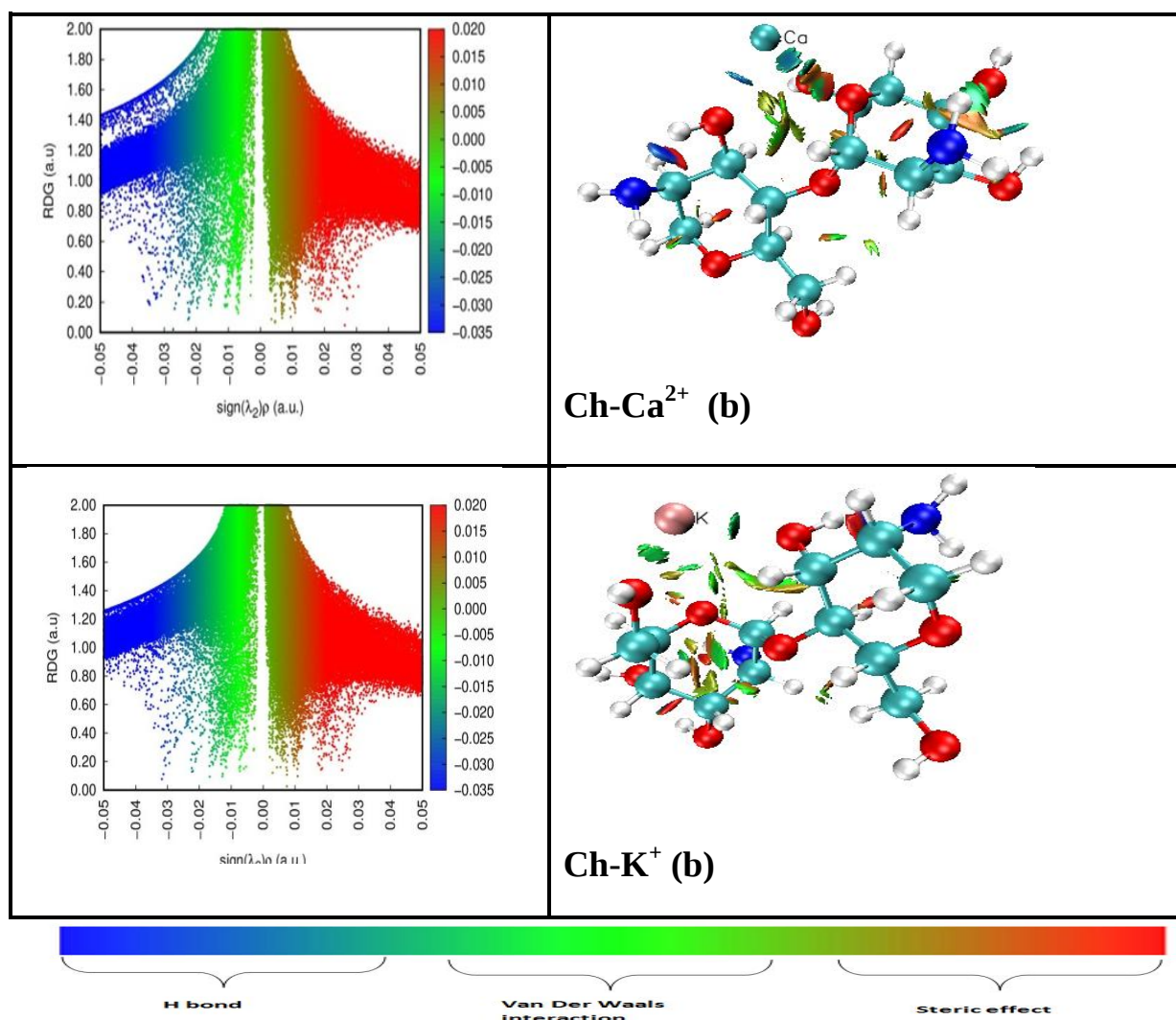


Figure 33 Les résultats du NCI pour le chitosane et les ions Ca^{2+} et K^{+} en utilisant le programme Multiwfn et le programme VMD.

-Pour les complexes Ch-Ca^{2+} (a) et Ch-Ca^{2+} (b), l'azote et l'oxygène interagissent avec l'ion de Ca^{2+} et les liaisons formées sont de type H.

-Pour les complexes Ch-K^{+} (a) et Ch-K^{+} (b), l'azote et l'oxygène interagissent avec l'ion de K^{+} et les liaisons formées sont de type van der Waals.

1.10 Les coordinations des ions métalliques avec l'oxygène

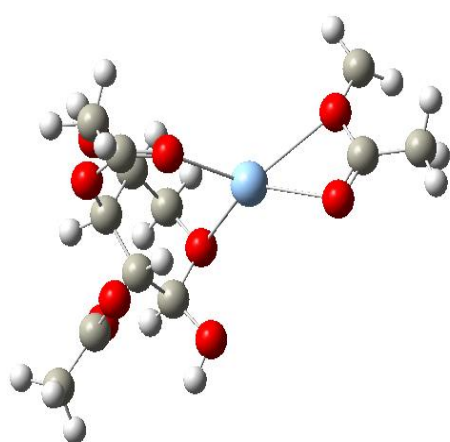
Il est généralement connu que les ions métalliques peuvent former plus d'une liaison de coordination avec le ligand environnant. Dans ce paragraphe, nous allons étudier les paramètres thermochimiques avec les différentes coordinations des ions Zn^{2+} , Ag^{+} , Cu^{2+} et Pd^{2+} avec l'acétate de cellulose[71].

en générale le nombre de coordination de l'ion Ag^+ dans $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ est égal a deux. Alors que pour les ions Cu^{2+} , Pd^{2+} et Zn^{2+} ont un nombre de coordination égal à quatre avec les amines et les oxygènes [83].

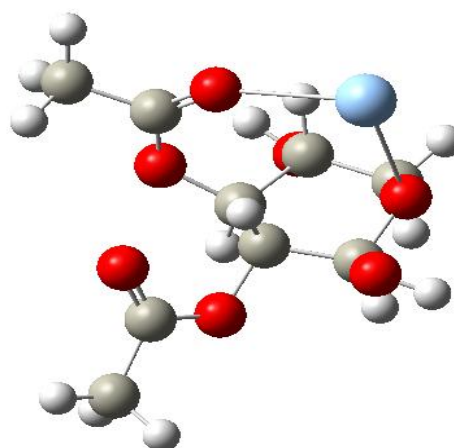
Pour les ions de potassium il est constaté que le nombre de coordination moyen est de 6.2 dans l'eau[84]. Les ions de calcium semblent se lier avec un nombre de coordination plus élevé avec des valeurs de 7-9, qui sont observées dans les structures cristallines, avec l'oxygène est le ligand préféré mais en général il n'y a pas beaucoup de changement énergétique entre Ca^{2+} avec 7 ou 8 molécules d'eau liées[85].

L'étude des géométries de coordinations de Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ag^+ et Pd^{2+} au groupe d'oxygène du polymère d'acétate de cellulose (AC) est effectuée par la méthode DFT en utilisant la base 6-31G(d,p) pour les atomes (C, H et O) et LANL2DZ pour les ions dans un milieu aqueux. . Comme on a déjà trouvés dans les paragraphes précédents ces quatre ions interagissent spontanément avec l'AC par contre les ions de Ca^{2+} et K^+ ne le font pas, pour cela nous ne discuterons pas la coordination de ces deux ions avec l'AC.

Selon les calculs de la théorie de la fonction de la densité DFT, le Zn^{2+} , le Cu^{2+} et le Pd^{2+} ont une tetra-coordinations avec les oxygène de l'AC c'est à dire créations de quatre liaisons tandis que la coordination de l' Ag^+ soit de type di-cordonnés ou tétra-cordonnés la figure 34 ci-dessus représente les géométries optimisées des complexes.



AC- Ag^+ tetra coordination



AC- Ag^+ dicoordination

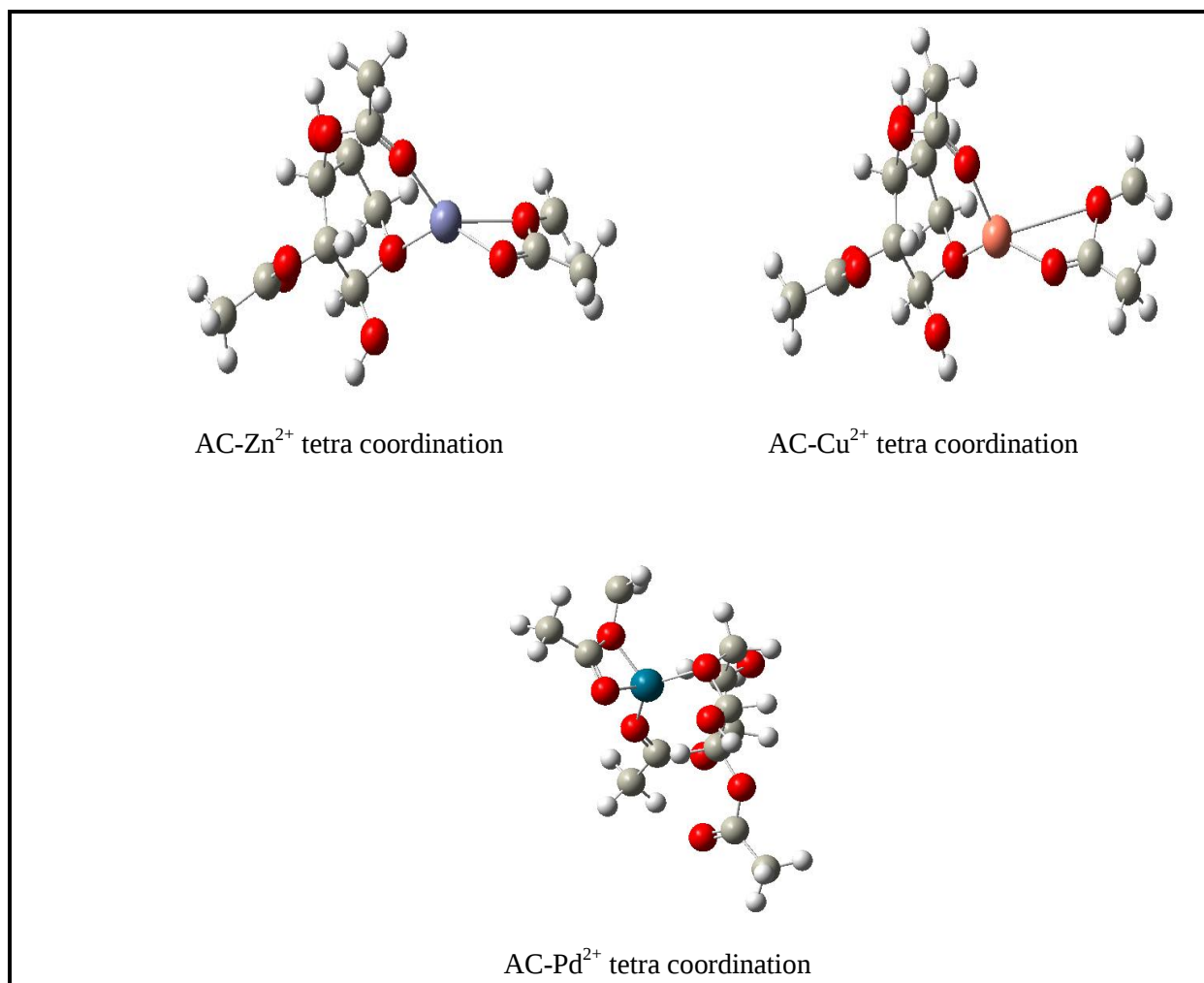


Figure 34 Structures optimisées de AC interagissant avec les ions métalliques Zn²⁺, Ag⁺, Pd²⁺ et Cu²⁺.

- Les valeurs de l'énergie de Gibbs des complexes contenant les ions zinc, cuivre et palladium tétracoordonnés avec les oxygènes de l'acétate de cellulose ont significativement diminué à $-25.603 \text{ kcal mol}^{-1}$, $-160.453 \text{ kcal mol}^{-1}$ et $-105.8580 \text{ kcal mol}^{-1}$ respectivement, ce qui indique que ces interactions sont produites spontanément, et que ces trois complexes sont dans les modèles d'adsorptions les plus stables.
- Pour le complexe contenant l'ion argent soit de type di coordination ou tétra coordination, la valeur de l'énergie de Gibbs a été estimée respectivement à $167980.86 \text{ kcal mol}^{-1}$ et $152.39 \text{ kcal mol}^{-1}$. Ce qui indique que l'interaction ne se produit pas dans les conditions de l'état standard, et que le modèle de mono-coordination du complexe de l'ion d'argent est le plus stable.

Chapitre 3 : l'amarrage ou le docking moléculaire.

1.11 L'amarrage-docking

1.11.1 Énoncé

Dernièrement les entreprises biomédicales, pharmaceutiques et chimiques ont commencé à adopter le principe de la simulation d'ingénierie, notamment à adopter largement la modélisation et la simulation informatiques (Computational modeling and simulation CM&S), cette étape a pour objectif d'accélérer les processus de développement de leurs produits et de réduire le coût énorme de la mise d'un nouveau médicament sur le marché, (Ce coût pourrait s'élever à 2 milliards de dollars américains). Pourtant, certains praticiens et organismes de santé hésitent encore à adopter cette approche et cette technologie peu familières[86].

L'amarrage moléculaire (« ou le docking » in silico) vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une des méthodes expérimentales comme la diffraction des rayons X ou la résonance magnétique nucléaire (RMN).

Les logiciels d'amarrage sont donc des outils très utiles en biologie, en biochimie, en pharmacie et en médecine, car ils facilitent la compréhension des mécanismes d'interaction entre des petites molécules d'intérêt thérapeutique (ligand) et une cible biologique, généralement protéique (récepteur).

Ce chapitre se termine d'ailleurs par des applications d'amarrage afin d'étudier l'interaction entre deux types de bactéries et trois types des complexes AC-ions développés dans le chapitre précédent.

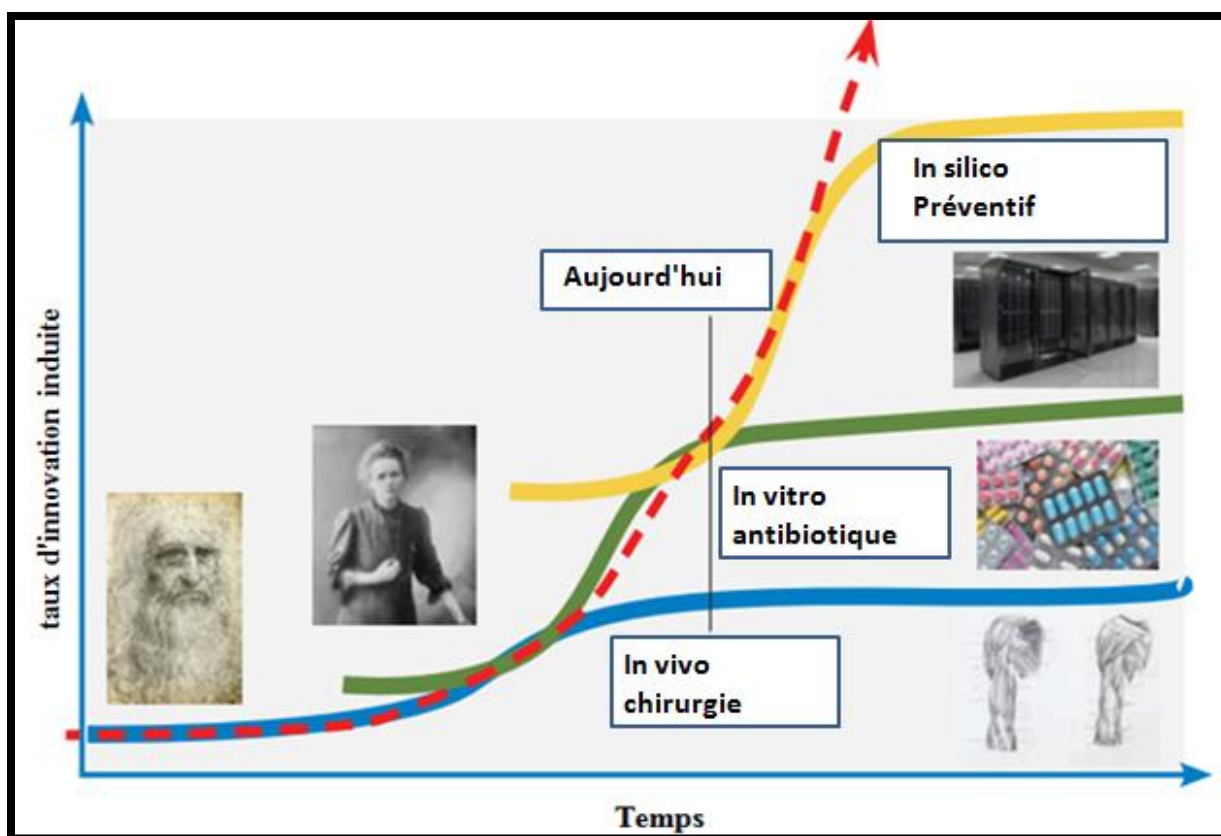


Figure 35 développement de l'approche in silico avec les essais in vivo et in vitro au cours du temps.

L'action d'une molécule dans une protéine est gouvernée par des principes de reconnaissance mutuelle entre la molécule et sa cible. Les caractéristiques générales des interactions ligands protéines résident en une complémentarité stérique, hydrophobe et polaire entre les deux structures et une conformation d'énergie favorable du ligand qui privilégie une bonne affinité de liaison. Les méthodes d'amarrage ont pour but de prédire la conformation et l'orientation d'une molécule lors de sa liaison à son récepteur. Plus de 30 logiciels d'amarrage sont actuellement disponibles [87]. Les cinq les plus fréquemment cités représentent 65 % du total de citations trouvées dans la littérature : AutoDock (27%) [88]. GOLD (15%) [89]. FlexX (11%) [90]. DOCK (6%) [91] et ICM (6%) [92]. Alors on peut remarquer que les deux logiciels les plus cités sont AutoDock et GOLD.

1.11.2 Les Étapes typiques d'un amarrage.

Un ensemble des étapes typiques doivent être mises en place afin de prédire les interactions entre un ligand et son récepteur. La première étape est l'obtention de la structure de récepteur, soit par diffraction des rayons X, par RMN ou par modélisation.

L'interaction prédite sera d'autant plus informative, précise et utile. Alors cette structure doit être aussi précise et bien vérifiée.

Tout d'abord, elle doit correspondre à une conformation adéquate à un plan biologique. Il est donc nécessaire de vérifier la présence de contacts cristallins ou la présence d'interaction avec d'autres molécules du cristal. On note aussi que l'amarrage d'un ligand ne pourra pas être pertinent si :

- des atomes manquent dans la région du site d'interaction.
- l'identité de séquence avec la structure utilisée comme modèle est trop basse (si la structure de la cible a été obtenue par modélisation par homologie)
- la région d'interaction contient des acides aminés flexibles (identifiés par leurs B-factor élevés pour les structures rayons X, ou par de multiples conformations différentes pour celles identifiées par RMN).

Alors il est nécessaire de prendre en considération tous ces points lors de la préparation de la structure en vue d'amarrage. Il doit également éviter les clashes stériques (dus au chevauchement anormal de deux atomes non liés dans une structure protéique.) entre les différents corps rigides, ainsi qu'aux états de protonation.

La conformation initiale du ligand est aussi modifiée et optimisée durant l'amarrage. Une fois les deux structures préparées (récepteur et ligand), les paramètres ad hoc sont donnés au logiciel d'amarrage qui propose un ou plusieurs modes d'interactions potentiels et qui peuvent être utilisés par la suite par différentes façons[93].

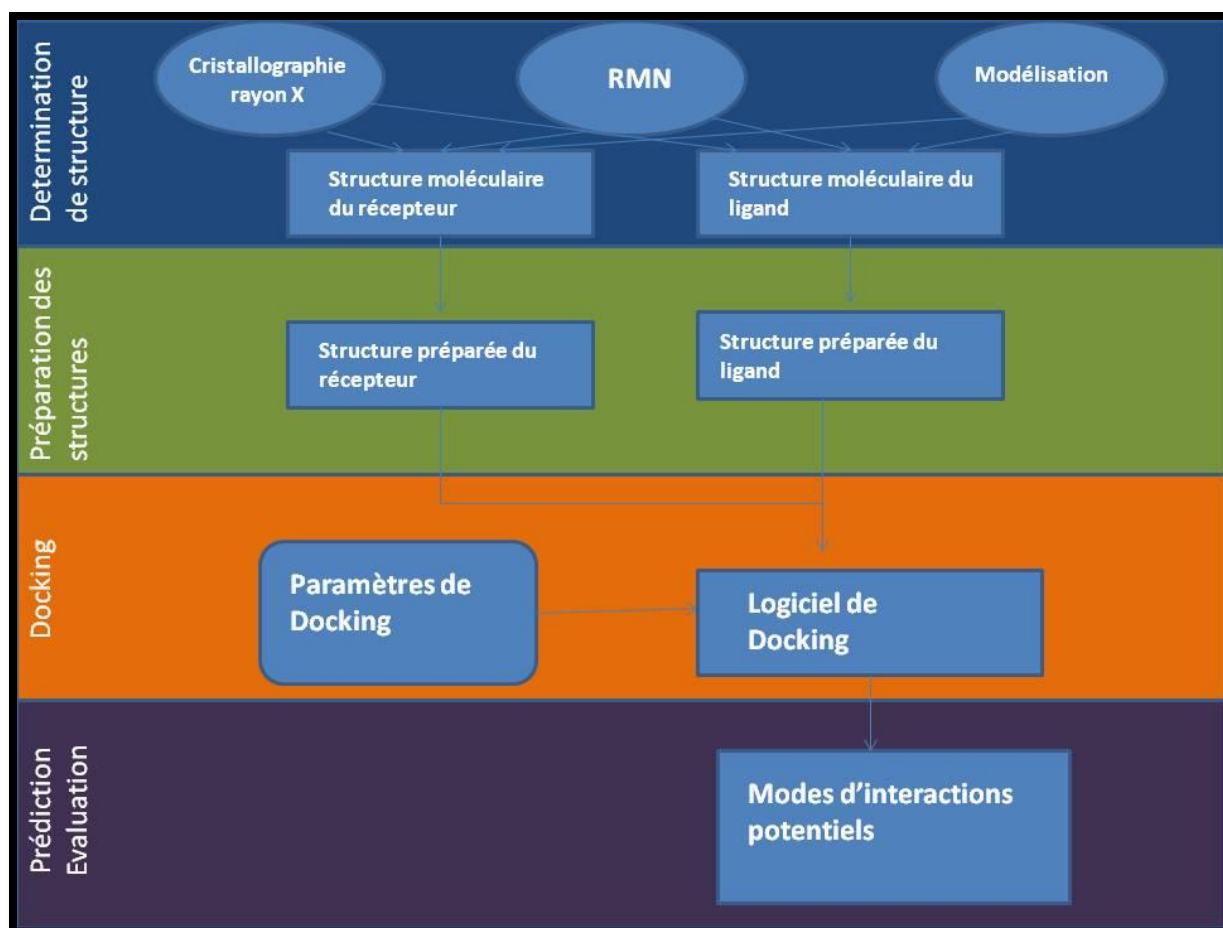


Figure 36 les étapes typiques d'un amarrage.

1.11.3 Amarrage avec Autodock

Il existe de nombreux outils d'amarrage automatique ou docking, qui se répartissent en deux grandes catégories selon la méthode utilisée :

- L'ajustement de fragments (matching) ou la simulation de trajectoire : Les méthodes par ajustement de fragment commencent par construire un modèle du site actif appelé « modèle négatif ». Ce modèle est constitué par le volume accessible du site et les points d'interaction tels que les sites de liaison hydrogène et les charges ou les sites lipophiles. Après les ligands vont se décomposer en fragments puis reconstruits dans le modèle négatif du site, en essayant de faire correspondre les géométries ainsi que les fonctions chimiques.
- L'approche par trajectoire : c'est la méthode la plus précise car à partir d'une position initiale aléatoire, à l'extérieur du site actif, le ligand explore le site a étudié par la répétition successive des mouvements et d'évaluations de l'interaction ligand-

récepteur. Les mouvements sont effectués par des opérations de translation, de rotation et de changement de conformation, l'énergie d'interaction est calculée par une fonction énergétique, les mouvements du cycle à venir sont guidés par les variations d'énergie induites par les mouvements des cycles précédents, et l'algorithme s'arrête lorsqu'il trouve la position idéale du ligand dans le récepteur. Ces techniques sont plus lentes que celles par matching mais prennent mieux en compte la flexibilité du ligand et permettent l'exploration des régions plus vastes.

AUTODOCK[94][95] fait partie de la seconde catégorie, il combine une méthode d'évaluation de l'énergie à partir des grilles de potentiels et des différentes autres méthodes d'exploration allant de la dynamique moléculaire (méthode Métropolis : recuit simulé Monte Carlo - RSMC) aux algorithmes génétiques.

Dans les paragraphes suivants nous allons détailler les principes et le fonctionnement du logiciel : AUTODOCK.

1.11.3.1 Modélisation du potentiel énergétique

Pour calculer l'énergie libre du complexe ligand-récepteur. AUTODOCK utilise les termes d'un champ de force traditionnel auxquels sont ajoutés deux termes liés à l'entropie. L'énergie est donnée par l'Équation 28.

Équation 28

$$\Delta G = \Delta G_{vdw} + \Delta G_{hbond} + \Delta G_{elec} + \Delta G_{tor} + \Delta G_{sol}$$

Les trois premiers termes sont des termes classiques de mécanique moléculaire, ils s'agissent respectivement des énergies : dispersion / répulsion des atomes, liaisons hydrogènes et interactions électrostatiques. ΔG_{tor} est un terme qui traduit l'augmentation d'énergie du système due à la restriction des rotors libres du ligand et à la restriction des rotations et translations du ligand lors de la complexation au récepteur, cette perte de degrés de liberté est une perte d'entropie. ΔG_{sol} est un autre terme lié à l'entropie qui décrit les variations d'énergie du système lors de la désolvatation du ligand au moment de la complexation au récepteur, c'est une modélisation partielle de ce que l'on appelle l'effet hydrophobe dû aux variations de l'entropie du solvant aux interfaces solvant – soluté.

L'énergie libre calculée par l'intermédiaire de champs de forces ne traduit malheureusement pas directement la stabilité du complexe. Comparer les énergies libres des complexes d'un

récepteur avec différents ligands devient hasardeuse dès que les ligands diffèrent de quelques atomes. Le passage par une relation empirique de type QSAR est nécessaire pour relier la structure des complexes et l'énergie libre de liaison. Le modèle empirique utilisé dans AUTODOCK est une régression linéaire multiple des différents termes de l'équation d'énergie libre, chaque terme est ainsi pondéré par un coefficient dérivé d'un jeu étendu de complexes protéine-inhibiteur pour lesquels la constante d'inhibition K_i est connue. La relation entre la constante d'inhibition et l'énergie libre de liaison est donnée par l'Équation 29.

Équation 29

$$\Delta G_{obs} = -RT \ln K_i$$

Avec R est la constante des gaz parfaits ($1.987 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$) et T la température absolue. Pour calculer la valeur des différents termes de l'Équation 28, AUTODOCK utilise l'approche de Wesson et Eisenberg [96] qui décompose l'énergie libre de liaison de la façon suivante :

Équation 30

$$\Delta G = C_{vdw} \cdot \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + C_{hbond} \cdot \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} + E_{hbond} \right) + C_{elec} \cdot \sum_{i,j} \frac{Q_i Q_j}{\epsilon(r_{ij}) r_{ij}} + C_{tor} \cdot N_{tor} + C_{sol} \cdot \sum_{i,j} S_i V_j e^{(r_{ij}^2 / 2\sigma^2)}$$

Les cinq termes de C_{xxx} sont les coefficients empiriques déterminés par l'analyse en régression linéaire d'un jeu de complexes protéine-ligand de constantes de liaison connues. Les sommes sont faites sur l'ensemble des couples formés d'un atome du ligand (i) et d'un atome de la protéine (j) et sur toutes les paires d'atomes du ligand séparés par au moins 3 liaisons covalentes.

Le terme de dispersion / répulsion est modélisé par un potentiel de Lennard-Jones 12-6. Les liaisons hydrogènes sont modélisées par un potentiel directionnel de Lennard-Jones en 12-10 auquel on ajoute une constante de désolvatation (E_{hbond}). Ce potentiel est pondéré en fonction de l'angle (t) formé entre la direction du doublet libre de l'accepteur et la liaison entre l'hydrogène et l'atome polaire qui le porte. L'angle optimum est de 180° alors que pour un angle inférieur à 90° la liaison devient impossible et la fonction $E(t)$ devient nulle. La constante (E_{hbond}) représente l'énergie moyenne estimée d'une liaison hydrogène entre une

molécule d'eau du solvant et un atome polaire du ligand afin de prendre en compte l'énergie de désolvatation des atomes polaires lorsqu'ils entrent en contact avec la protéine. Elle pénalise en fait les atomes polaires du ligand qui ne reforment pas de liaisons hydrogène avec le récepteur, favorisant ainsi les solutions exploitant au mieux le potentiel de liaisons hydrogène du site actif.

Les interactions électrostatiques sont données par le potentiel de Coulomb où Q_i et Q_j sont les charges partielles des atomes d'une paire, r_{ij} est la distance entre les charges et $\epsilon(r_{ij})$ une fonction diélectrique qui modélise l'effet d'écran généré par la polarité du milieu environnant (le solvant).

La perte d'entropie du ligand lorsqu'il se lie au récepteur est prise en compte dans la fonction de l'énergie. Ce terme est proportionnel au nombre de liaisons sp^3 dans le ligand N_{tor} [97]. Il traduit la restriction des degrés de liberté conformationnelle.

L'énergie nécessaire à la désolvatation du ligand lors de l'association au récepteur est rapportée par le dernier terme de l'équation. Ce terme est calculé par une variante de la méthode de Stouten [98]. C'est une méthode basée sur les volumes et permettant de calculer la contribution de chaque atome à l'énergie totale de désolvatation du ligand. Pour chaque atome du ligand, on calcule le volume partiel des atomes du récepteur qui l'entourent et l'on pondère ce volume par une fonction exponentielle. La somme de ces volumes partiels donne la proportion V_j du volume autour de l'atome du ligand qui est occupé par des atomes du récepteur. Ce pourcentage est finalement pondéré par le paramètre de solvation atomique. La mise au point de ce terme a conduit les développeurs d'AUTODOCK à n'évaluer que les carbones du ligand, en faisant la distinction entre les carbones aliphatiques et les carbones aromatiques. L'évaluation des atomes polaires (N et O) du ligand, qui forment des liaisons hydrogènes avec le solvant, est intégrée au calcul de l'énergie de formation des liaisons hydrogène (constante E_{hbond}).

1.11.3.2 Calcul du potentiel énergétique

Le calcul de l'énergie d'interaction doit donc être extrêmement rapide si l'on veut que la simulation se déroule en un temps acceptable avec des moyens de calcul courants. Le récepteur étant rigide, son champ d'interaction moléculaire est constant. D'autre part, la nature du potentiel énergétique utilisée permet un découpage du calcul selon les différents types d'atomes présents. Ainsi, l'évaluation rapide de l'énergie peut se faire par

l'intermédiaire de grilles de potentiel d'affinité atomique pré-calculées pour chaque type d'atome[99]. Une grille est une matrice tridimensionnelle qui englobe l'intégralité ou une région intéressante du récepteur étudié (Figure 37).

Le calcul de ces grilles est effectué par AUTOGRID, un programme qui pré-calcule des cartes de grille des énergies d'interaction pour divers types d'atomes, tels que les carbones aliphatiques, les carbones aromatiques, les oxygènes de liaison hydrogène, et ainsi de suite, avec une macromolécule telle qu'une protéine, un ADN ou un ARN. Ces cartes de grille sont ensuite utilisées par les calculs d'amarrage du logiciel AutoDock pour déterminer l'énergie d'interaction totale d'un ligand avec une macromolécule. Ce calcul préalable permet de gagner beaucoup de temps pendant l'amarrage, principalement parce que nous n'avons pas mis à jour les listes non liées pendant le calcul. De plus, ce qui était un calcul d'une complexité d'ordre N -carré, est réduit à un calcul d'ordre N , où N est le nombre d'atomes en interaction.

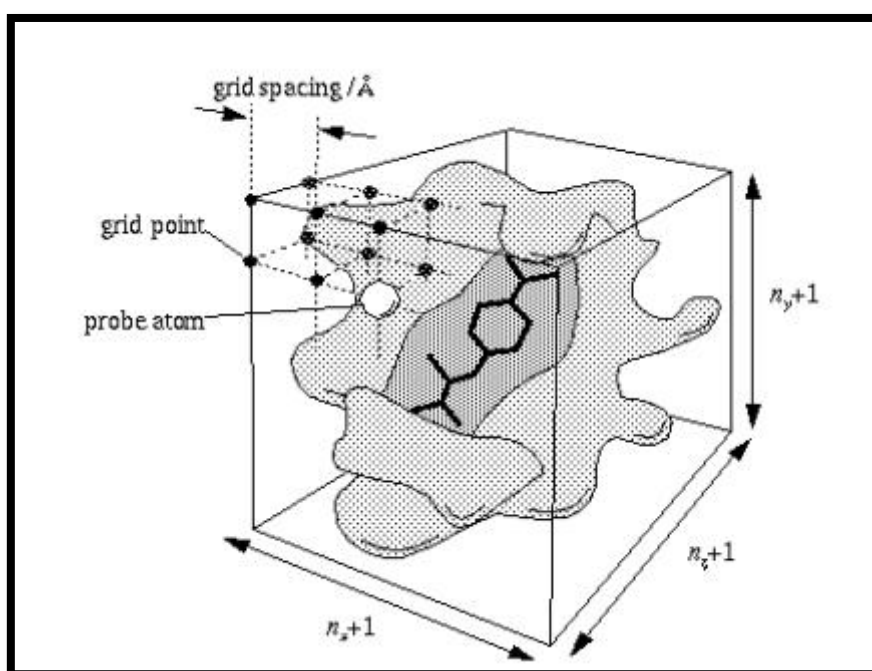


Figure 37 Schéma d'une grille de potentiel englobant le site actif d'une macromolécule[100].

Les dimensions de la matrice définissent une boîte qui sera la zone à explorer par le ligand et AUTODOCK donnera la configuration la plus stable comme solution d'amarrage dans ce volume. La boîte doit englober le site d'intérêt, mais le temps de calcul pour l'explorer sera en fonction de ses dimensions. Le volume explorable est donc limité par le temps et la puissance de calcul dont on dispose. L'énergie d'interaction du ligand dans une configuration particulière est évaluée en faisant une interpolation tri-linéaire des valeurs d'affinité des huit points de grille qui entourent chaque atome du ligand. Le temps de calcul de l'énergie dépend

uniquement du nombre d'atomes dans le ligand et il est indépendant de la taille de la macromolécule.

1.11.3.3 Exploration de l'environnement spatial et conformationnel.

1.11.3.3.1 Les Algorithmes Génétiques (AG) :

Les algorithmes génétiques reprennent les mécanismes et la terminologie de la génétique naturelle et de l'évolution biologique. L'organisation d'un ligand en complexe avec un récepteur peut être définie par un jeu de paramètres décrivant la position, l'orientation et la conformation du ligand par rapport au récepteur. Ces paramètres sont les « variables d'état » dans un AG, chaque variable d'état correspond à un gène. La valeur de ces variables correspond au génotype et les coordonnées atomiques associées correspondent au phénotype. Chaque état défini du ligand est lié à un individu.

Pour faire évoluer le ligand dans le champ d'interaction du récepteur, on utilise un certain nombre d'opérateurs qui vont agir sur le génotype. Le phénotype qui découle sera amélioré par une méthode de sélection, des paires aléatoires des individus sont combinées selon le principe du croisement (crossover) pour donner des individus fils qui héritent des gènes provenant de leurs deux parents. D'autre part, certains enfants peuvent être le résultat de mutations « où un gène est modifié de façon aléatoire ». La sélection des individus fils constituant la nouvelle génération est basée sur la qualité de leur interaction avec le récepteur « les solutions qui s'ajustent mieux au récepteur que leurs parents persistent, alors que les autres disparaissent ». Le critère d'évaluation de la qualité d'une solution d'amarrage est basé sur l'énergie d'interaction totale du système ligand – récepteur.

Pour l'implémentation de l'AG dans AUTODOCK, le chromosome est composé de gènes de valeur réelle avec :

- trois coordonnées cartésiennes pour la position du ligand.
- trois coordonnées cartésiennes pour définir un point sur l'axe principal de la molécule.
- une valeur pour l'angle de rotation du ligand autour de l'axe principal.
- une valeur d'angle pour chaque pivot en libre rotation dans le ligand.

1.11.3.3.2 L'Algorithme Génétique Lamarckien (AGL) :

La plupart des algorithmes génétiques reproduisent le comportement de l'évolution darwinienne en appliquant le principe de la génétique de Mendel c'est-à-dire le transfert à sens unique des informations du génotype vers le phénotype. Les enfants pourront hériter, à leur tour, des caractères acquis durant la vie de leur parent. Dans le cadre de l'interaction ligand-récepteur, on peut ainsi effectuer une optimisation locale du ligand par rapport au récepteur et remonter les informations du phénotype : (Le phénotype décrit l'ensemble des caractères observables d'un individu) optimisé vers le génotype (Le génotype est une partie donnée de l'information génétique (composition génétique)) de l'individu. C'est ce qu'on appelle un algorithme génétique lamarckien par analogie avec la théorie discréditée de Jean Baptiste de Lamarck selon laquelle les caractéristiques acquises par un individu durant sa vie pouvaient devenir héréditaires[101]. AUTODOCK dispose d'un AGL dont la phase d'optimisation locale est particulière.

1.11.3.4 La procédure AUTODOCK se décompose en cinq étapes :

- préparation des fichiers de coordonnées atomiques du ligand et de la macromolécule.
- définition des pivots flexibles du ligand.
- calcul des grilles de potentiel d'interaction du récepteur.
- recherche des solutions d'amarrage.
- analyse des résultats.

1.11.4 Amarrage des complexes AC-Zn²⁺, AC-Pd²⁺ et AC-Cu²⁺ dans des bactéries.

Après l'étude théorique effectuée par la méthode DFT sur les complexes à base d'acétate de cellulose et des ions, on a choisit trois complexes qui sont : AC-Zn²⁺, AC-Pd²⁺ et AC-Cu²⁺ pour étudier l'activité antibactérienne de ces ligands par la méthode d'amarrage moléculaire et avec l'utilisation de deux types de bactéries *E.coli* et *S.aureus*. Cette étape permet de prédire l'effet d'inhibitions de ces deux bactéries par les ligands préparés avant la synthèse et la caractérisation de ces derniers.

1.11.4.1 Amarrage des complexes AC-Zn²⁺, AC-Pd²⁺ et AC-Cu²⁺ dans *Escherichia coli*

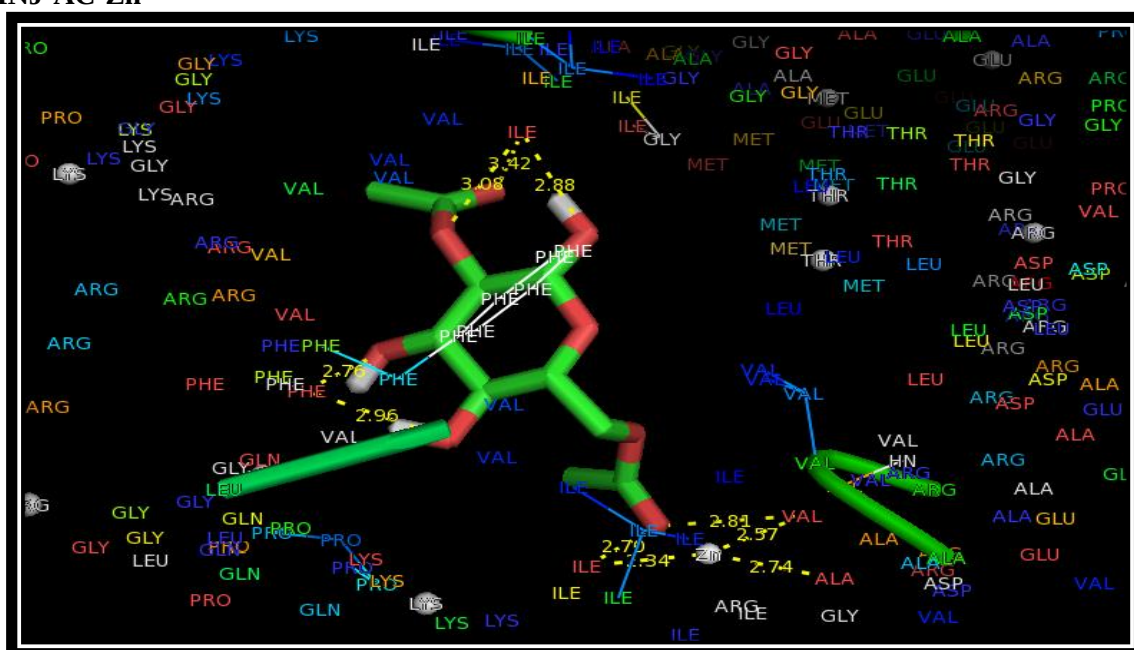
Les complexes AC-Zn²⁺, AC-Pd²⁺ et AC-Cu²⁺ ont été étudiés comme des inhibiteurs efficaces d'*Escherichia coli*, en utilisant la technique d'amarrage moléculaire. Les étapes de préparation des ligands et des protéines pour le protocole de docking ont été effectuées dans les outils Autodock 1.5.6 du paquet MGL Tools[102]. Le centre de la boîte de la grille a les coordonnées (x = 26.191 ; y = 25.897 ; z = 22.206) avec la dimension (126, 126, 126) et la grille est fixée à 0.519 Å. La structure cristalline d'*Escherichia coli* a été extraite de la banque de données des protéines RCSB (code d'entrée PDB : 1HNJ). Les résultats d'amarrage sont regroupés dans le tableau 9 ci-dessous :

Tableau 9 Analyse d'amarrage des ligands avec *Escherichia coli*

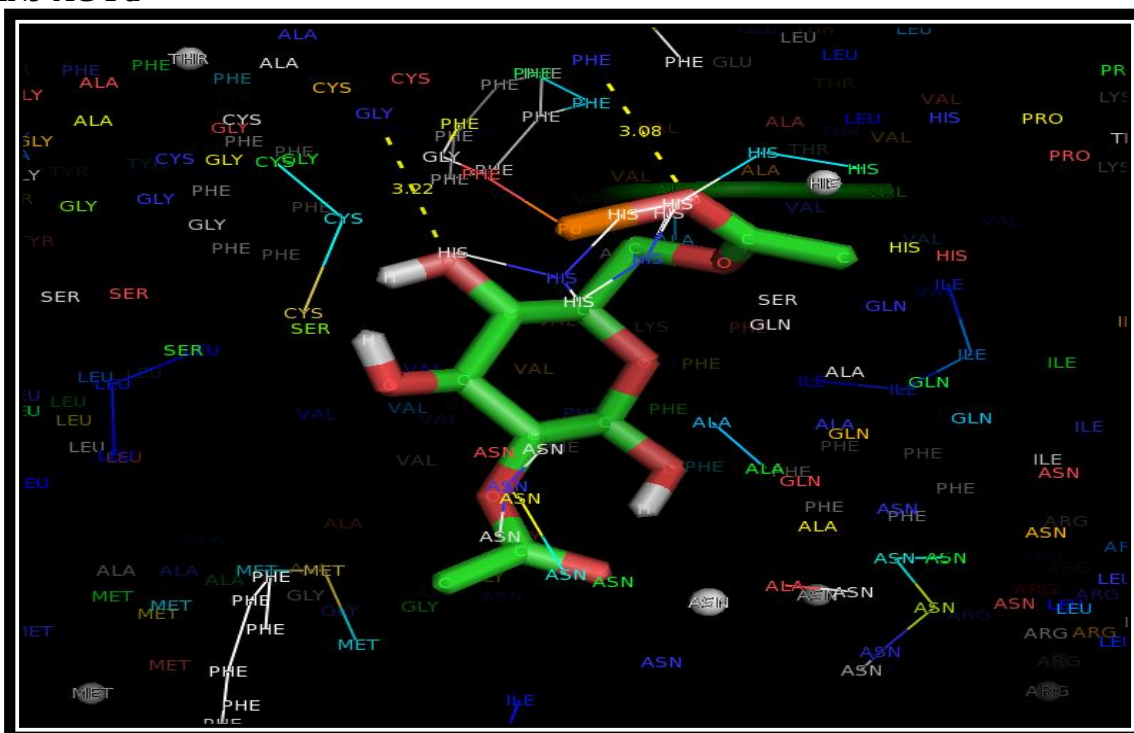
Complexes	Énergie de liaison (Kcal/mol)	Constante d'inhibition Ki (μM)	RMSD	Nombre de liaisons d'hydrogène	Les acides aminés en réactions
C1 1HNJ-AC-Zn ²⁺	-4.29	722.81	0	2	2 :PHE 317 ILES 5
C2 1HNJ-AC-Pd ²⁺	-7.89	1.64	0	0	1 : PHE 304
C3 1HNJ-AC-Cu ²⁺	-3.31	3760	0	1	1 :GLU 226

Les résultats d'amarrage montrent que le complexe C2 a une énergie de liaison minimale de -7.89 Kcal/mol et une constante d'inhibition de 1.64 μM ce qui indique que le ligand à base de palladium réagit plus avec les acides aminés d'*Escherichia coli* que les deux autres ligands aussi, on remarque que le complexe AC-Zn²⁺ forme deux liaisons hydrogènes avec l'acide aminé PHE 317 et une autre avec ILES5 avec une énergie de liaison de -4.29 . La figure 38 représente les différentes interactions entre les complexes et la protéine d'*Escherichia coli*.

C1
1HNJ-AC-Zn²⁺



C2
1HNJ-AC-Pd²⁺



C3
1HNJ-AC-Cu²⁺

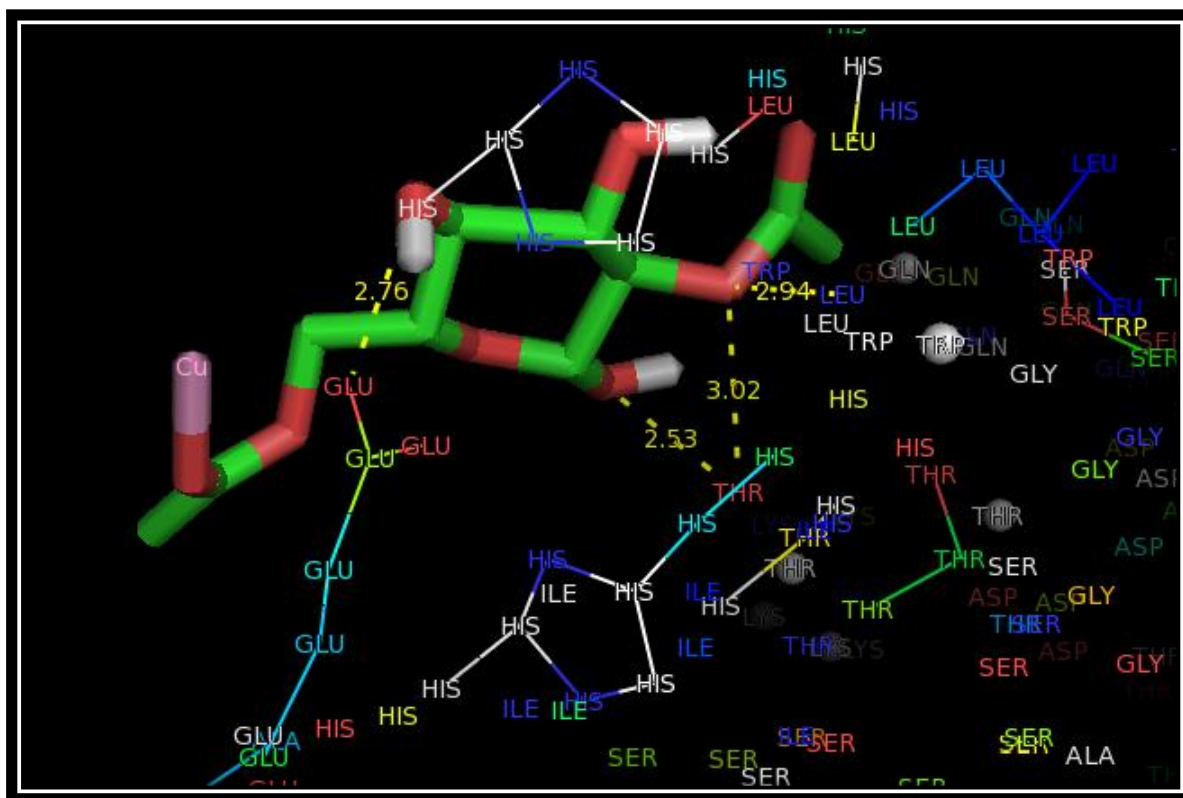


Figure 38 Visualisation de l'analyse d'amarrage des trois complexes 1HNJ-AC-ions par pymol[103]

1.11.4.2 Amarrage des complexes AC-Zn²⁺, AC-Pd²⁺ et AC-Cu²⁺ dans *Staphylococcus aureus* :

Un amarrage des complexes AC-Zn²⁺, AC-Pd²⁺ et AC-Cu²⁺ a été effectué afin d'étudier l'efficacité et la capacité d'inhibition de la *Staphylococcus aureus*. Pour les étapes de préparation des ligands et des protéines on a utilisé le même protocole d'amarrage que le *E.coli* avec changement des dimensions de la grille. Le centre de la boîte de la grille a les coordonnées suivant (x = 17.046 ; y = -14.486 ; z = 28.898 avec la dimension 126. 126. 126 et la grille est fixée à 1 Å. La structure cristalline de *Staphylococcus aureus* a été extraite de la banque de données des protéines RCSB (code d'entrée PDB : 3WT0).

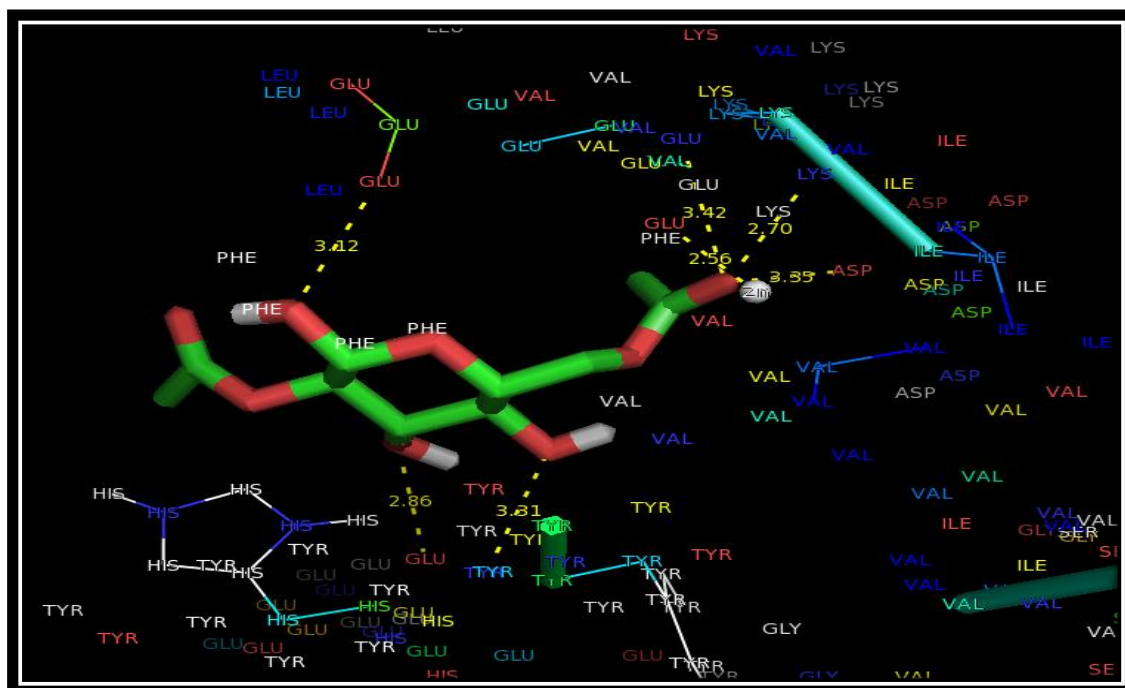
Tableau 10 Analyse d'amarrage des ligands avec *Staphylococcus aureus*.

Complexes	Énergie de liaison (Kcal/mol)	Constante d'inhibition Ki (μM)	RMSD	Nombre de liaisons d'hydrogène	Les acides aminés en réactions
C4 3WT0-AC- Zn ²⁺	-2.73	1000	0	1	1 :PHE 49
C5 3WT0-AC- Pd ²⁺	-6.07	35.42	0	1	1 :SER14
C6 3WT0-AC- Cu ²⁺	-7.86	1.72	0	0	-----

Les résultats d'amarrage des complexes dans la protéine de *S.aureus* sont regroupés dans le tableau 10. On constate que le complexe C6 (3WT0-AC-Cu²⁺) a une énergie de liaison égale à -7.86 Kcal/mol et une constante d'inhibition de 1.72 μM alors on peut dire que le cuivre est un bon ligand aussi un bon inhibiteur de la bactérie *S.aureus* que les deux ions Zn²⁺ et Pd²⁺.

Les figures ci-dessous représentent les différentes liaisons entre les ligands et la protéine 3WT0.

C4 3WT0-AC-Zn²⁺



C5 3WT0-AC-Pd²⁺

Chapitre 4 : synthèse des complexes et **caractérisation**

1.12 L'acétate de cellulose

En 1865 Paul Schützenberger a préparé les premières fibres d'acétate de cellulose, alors que en 1901 Cross et Bewan arrivent à solubiliser l'acétate de cellulose dans l'acétone. Et en 1905 les frères Dreyfus ont breveté les films d'acétate de cellulose qui remplaçaient les films cinématographiques à base de celluloïd trop inflammable.

Aujourd'hui l'acétate de cellulose est utilisé dans différents domaines due à sa biodégradabilité, sa capacité d'absorption et sa forte résistance à la moisissure. Ces propriétés viennent de l'estérifications des trois groupes hydroxyles des unités de D-anhydro-glucopyranose de la molécule cellulosique par des groupes acétates.

1.12.1 Produits et matériels utilisés

Afin de synthétiser l'acétate de cellulose un ensemble de produits et de matériels sont utilisés

1.12.1.1 La cellulose

Comme on l'a mentionné dans le chapitre 1 la cellulose est un polymère très abondant dans la nature et elle est le constituant principal des parois cellulaires des plantes et de certains animaux. Dans ce travail de thèse on a utilisé le coton comme une source de cellulose ce choix a été fait en raison de la structure, la réactivité, la pureté avec 95% de cellulose et la disponibilité de ce matériau.



Figure 40 coton avec 95% de cellulose

1.12.1.2 L'Anhydride acétique

L'anhydride acétique ou l'anhydride éthanoïque ($M = 102,09 \text{ g.mol}^{-1}$, $\rho = 1,08 \text{ g.cm}^{-3}$, $T_{\text{Eb}} = 140,0^{\circ}\text{C}$) elle est obtenue en liant deux molécules d'acide acétique par condensation avec élimination d'eau (d'où le nom d'anhydride).

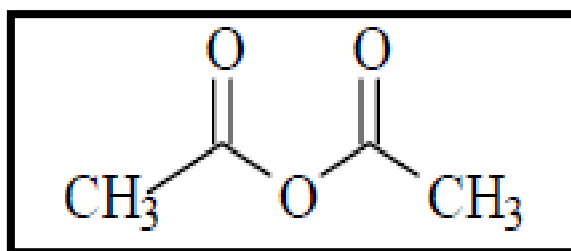
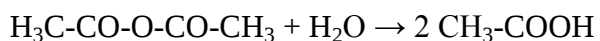


Figure 41 Formule semi développé de l'anhydride acétique

Il réagit avec l'eau en formant de l'acide éthanoïque selon la réaction suivante:



Cette réaction est exothermique et elle peut être violente. L'anhydride acétique est utilisée dans un ensemble d'applications comme la synthèse de l'aspirine, la synthèse de paracétamol et aussi dans la synthèse de vanilline.

1.12.1.3 L'acide acétique

L'acide éthanoïque ou acide acétique est un acide carboxylique ($M = 60.052 \text{ g.mol}^{-1}$, $\rho = 1.0492 \text{ g.cm}^{-3}$, $T_{\text{Eb}} = 117.9^{\circ}\text{C}$). En effet, l'acide acétique représente le principal constituant du vinaigre après l'eau, puisqu'il lui donne son goût acide et son odeur piquante détectable à partir d'1 ppm, son acidité caractérisée en solution aqueuse par un $\text{pK}_a = 4,76$ vient de sa capacité à perdre temporairement le proton de sa fonction carboxylique, le transformant ainsi en ion acétate CH_3COO^- . C'est un acide faible, il est utilisé dans différents domaines notamment en textiles, additifs alimentaire, bactériostatique, hydrolyse.

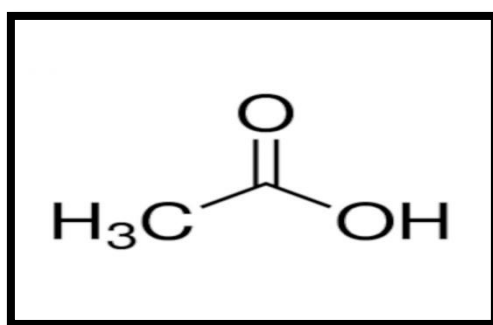


Figure 42 Formule semi développé d'acide acétique

1.12.2 Acétylation directe de la cellulose

Dans un ballon de 500 ml on met 10 g de Coton (cellulose) avec 60 ml d'acide acétique glacial et quelques gouttes d'acide sulfurique à 95 %, le mélange est adapté a un reflux à (37°C) pendant 1 heure, après refroidissement on ajoute 28 ml d'anhydride acétique et on chauffe de nouveau jusqu'à ce que le coton ait disparu totalement. On ajoute a la fin de la réaction une solution aqueuse d'acide acétique à 20% et on chauffe de nouveau à 70°C pendant 10 min. Après avoir refroidi l'acétate de cellulose se précipite, on le filtre sur Buchner et on le lave avec de l'eau froide jusqu'à un pH neutre. Le produit est séché à l'étuve à 40°C pendant 24h pour avoir une poudre blanche.

1.13 Méthodes de caractérisations

1.13.1 La spectroscopie Infra- Rouge à Transformée de Fourier (FTIR)

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier est une technique d'analyse basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Il permet l'accumulation des spectres successifs d'un même échantillon. En augmentant le temps d'accumulation, on arrive alors à obtenir des spectres avec de très faibles quantités de substance. La détection de certaines vibrations permet de déterminer les différentes fonctions chimiques présentes dans le matériau. Lorsque l'énergie apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistrera une diminution de l'intensité réfléchie ou transmise.

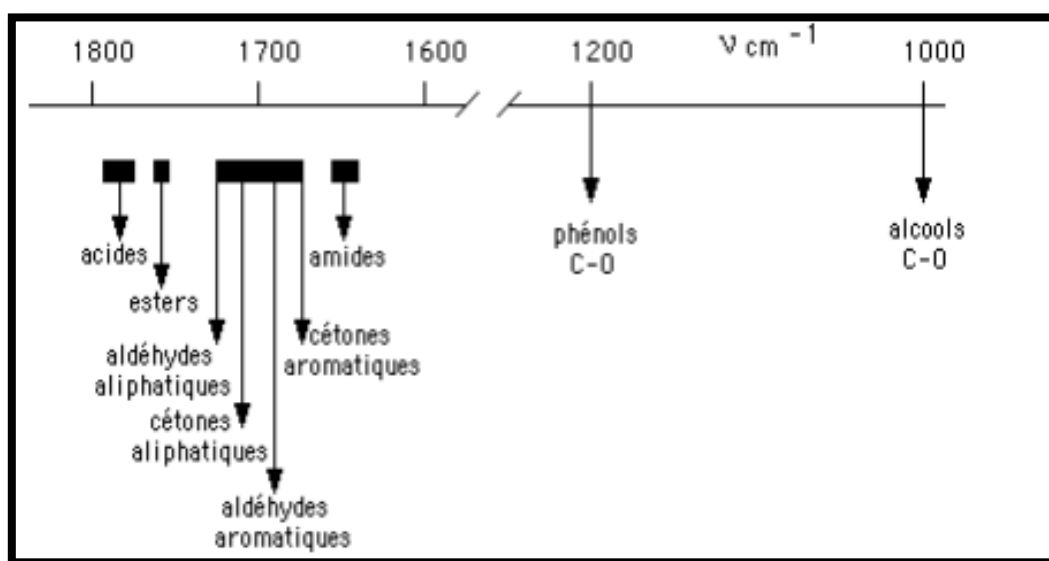


Figure 43 Exemples de valeurs des vibrations de valence (ν C=O ou C-O) de carbonyles, carboxyles et dérivés divers.

Le domaine IR entre 4000 et 400 cm^{-1} correspond au domaine d'énergie de vibrations des molécules.

Dans notre travail les spectres d'absorption infra-rouge ont été enregistrés par un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier de type «Jasco FT/IR-4600», les valeurs de fréquences sont exprimées en cm^{-1} .

Résultats de FTIR de l'acétate de cellulose

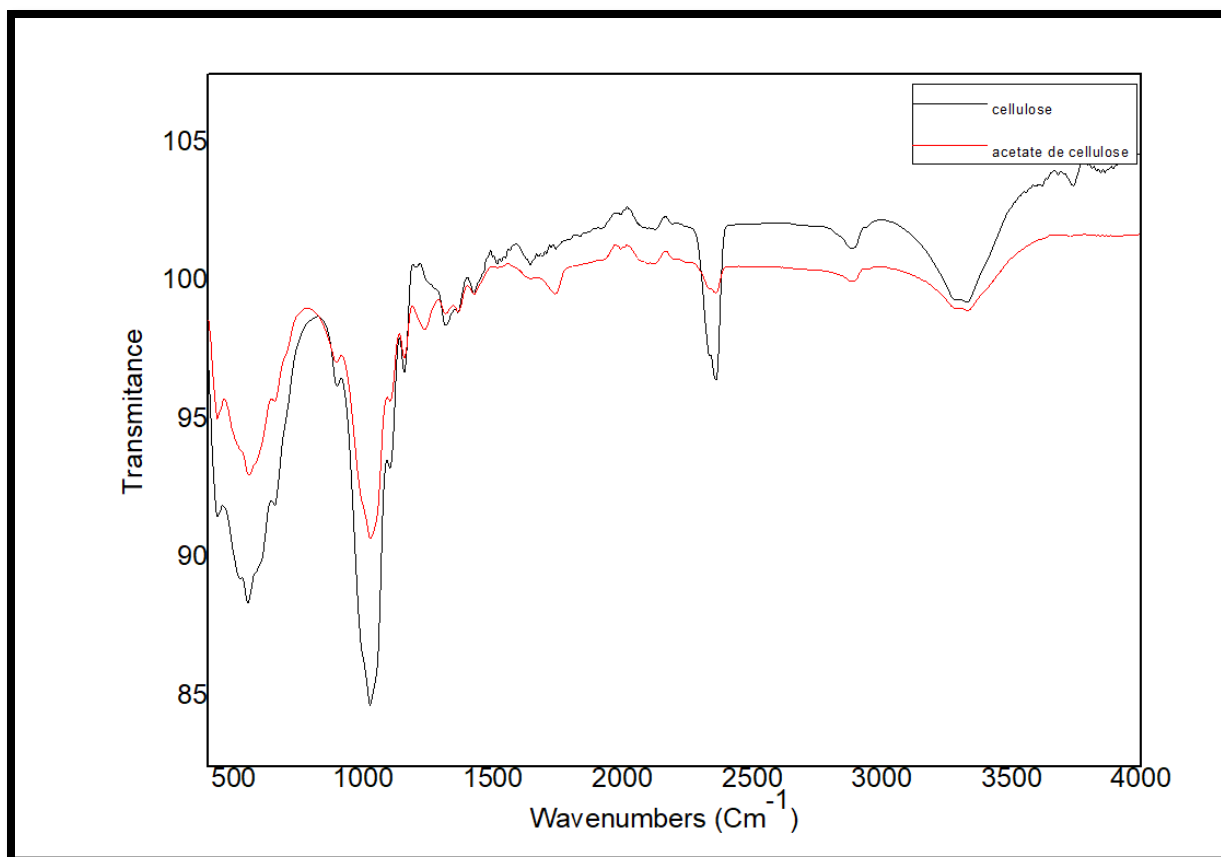


Figure 44 Spectres FTIR de la cellulose et de l'acétate de cellulose

La figure 44 représente la spectroscopie FT-IR de la cellulose et de l'acétate de cellulose. On remarque que le pic 3434 cm^{-1} correspond aux vibrations d'étirement des groupes hydroxyle (-OH) présents dans la cellulose. Les groupes -OH peuvent inclure l'eau absorbée, les alcools aliphatiques primaires et secondaires présents dans la cellulose et les matières extractibles de l'hémicellulose. L'épaule près des vibrations d'étirement -OH, 2921 cm^{-1} a été attribué aux vibrations d'étirement C-H et correspond aux groupes aliphatiques dans les polysaccharides (cellulose). Les pics de l'ester carbonyle à $1746,60\text{ cm}^{-1}$, de l'hydrogène carbonyle (C-H) à $1374,36\text{ cm}^{-1}$ dans le groupe acétyle, et (C-O) à 1230 cm^{-1} dans la liaison ester vérifiée la présence du groupe O-C=O qui ont été formés lors de l'acétylation de la cellulose. Les pics caractéristiques développés ont confirmé l'acétylation de la cellulose extraite du coton.

1.13.2 Préparation des ligands

1.13.2.1 Produits et matériels utilisés

-préparation des ligands

La synthèse des complexes AC-ions est basée principalement sur l'adsorption des ions de Cu^{2+} , Zn^{2+} et Pd^{2+} en solution par la matrice d'acétate de cellulose. Le protocole de synthèse de ces complexes respecte la méthode suivit durant le calcul DFT.

Dans un bécher on met 100 ml d'une solution de 0.1M des ions de Cu^{2+} , Pd^{2+} , Zn^{2+} préparées à partir de CuCl_2 , PdCl_2 et ZnCl_2 respectivement avec 2g d'acétate de cellulose, les mélanges sont adaptés à un reflux de (25 °C) pendant 1 heure sous agitation ,on met les mélanges dans des boîtes de pétris et on les laisse pendant 24h à l'aire libre puis on sèche les produits à l'étuve à 40 °C jusqu'à des masses constantes figure 45.



Figure 45 les trois échantillons AC-Pd^{2+} , AC-Cu^{2+} et AC-Zn^{2+}

1.13.3 La diffraction des rayons X

Principe

C'est une méthode d'analyse basée sur la diffraction d'un faisceau monochromatique de rayons X sur les plans formés par des atomes ordonnés de façon périodique, c'est-à-dire que cette technique ne détectera que les phases cristallines. L'intensité des rayons diffractés est collectée en fonction de l'angle de déviation 2θ du faisceau. Le schéma 2D proposée dans la figure explique ce phénomène.

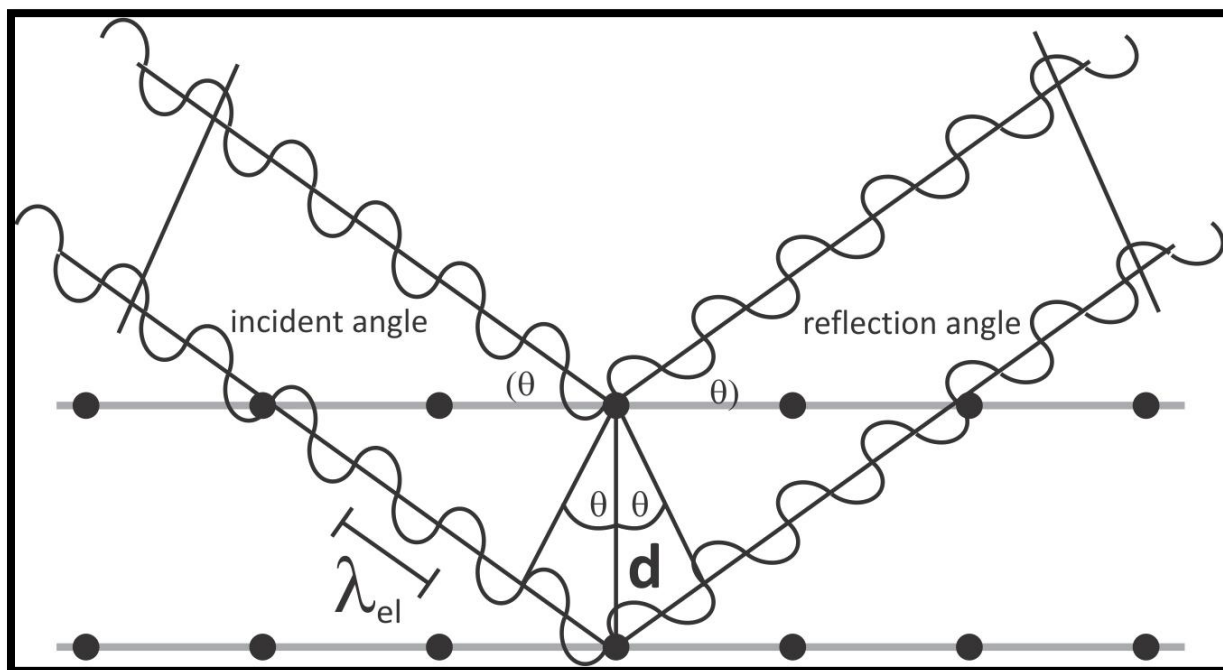


Figure 46 Principe de la diffraction de rayons X (DRX) par un réseau cristallin.

Selon l'équation de Bragg,

L'angle mesuré est associé à la distance réticulaire entre les deux plans :

Équation 31

$$2d_{hkl} \sin \theta_{hkl} = n \cdot \lambda$$

Avec d_{hkl} = distance inter-réticulaire, c'est-à-dire la distance entre deux plans cristallographiques de la même famille. Θ_{hkl} = demi-angle de déviation (moitié de l'angle entre le faisceau incident et la direction du détecteur) ; n = ordre de réflexion = 1 sur les diffractomètres que nous utilisons ; λ = longueur d'onde des rayons X, nous utilisons la raie $K\alpha$ d'une anti-cathode au cuivre, donc $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$.

La diffraction de rayons X a pour but d'identifier les phases cristallines, à partir de la position des pics obtenues par rapport aux références rapportées par la bibliographie (phosphate massique, adénine, adénosine, AMP, sels métalliques ...) : il s'agit donc d'une approche « empreinte digitale » destinée à identifier les phases cristallines. Les phases amorphes sont invisibles par cette technique.

1.13.3.1 Résultats de diffraction X des complexes

La cristallinité a été déterminée par diffraction des rayons X (XRD). La caractérisation des échantillons ont été réalisées sur un diffractomètre Bruker D8 Advance en utilisant la radiation Cu- $K\alpha$ avec une gamme 2θ variant de 10° à 70° à température ambiante. La figure 47 représente les résultats obtenus.

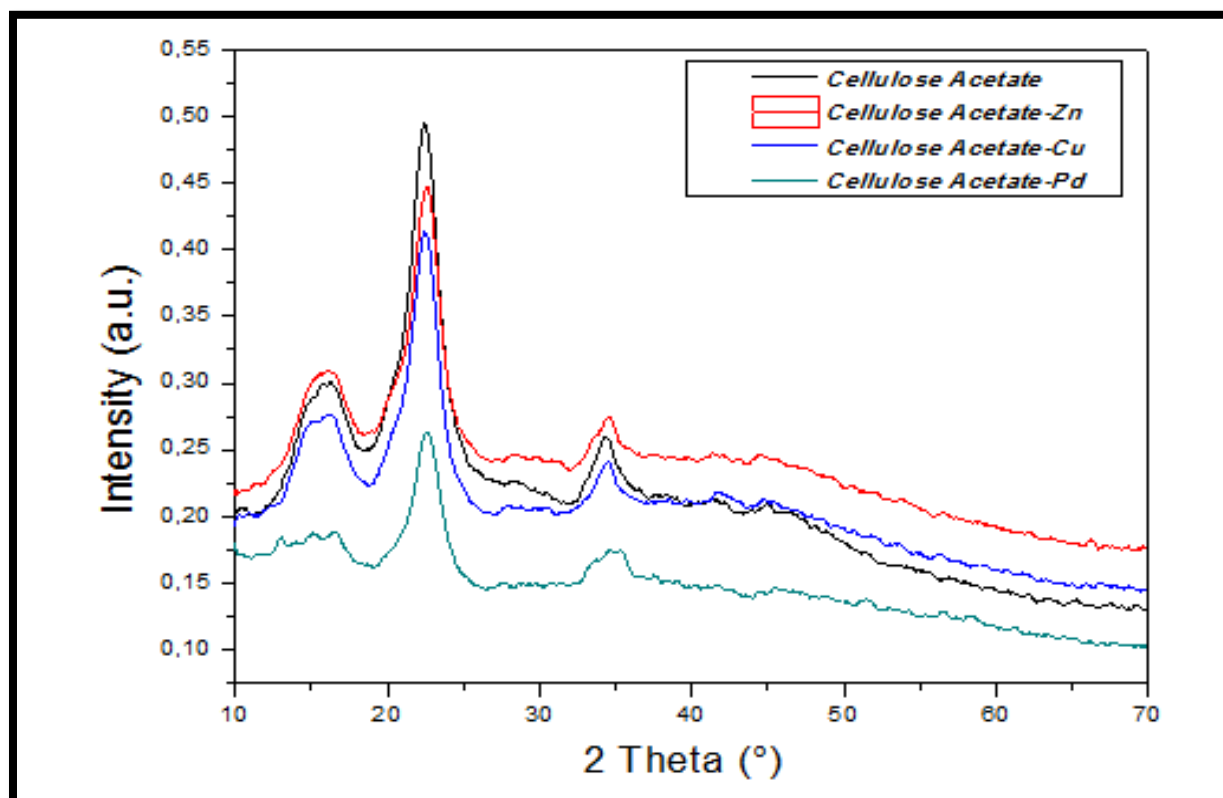


Figure 47 Schémas XRD des complexes de l'acétate de cellulose et des ions Zn^{2+} , Cu^{2+} et Pd^{2+} .

La diffraction des rayons X a été utilisée pour confirmer l'existence de phases cristallines d'Acétate de cellulose dans la figure 47 les pics de diffraction les plus intenses caractérisant la cristallisation de l'AC sont $2\theta = 16.6$, $2\theta = 22$ et $2\theta = 34.4$

1.13.4 La spectroscopie Infra- Rouge à Transformée de Fourier (FTIR) AC-ions

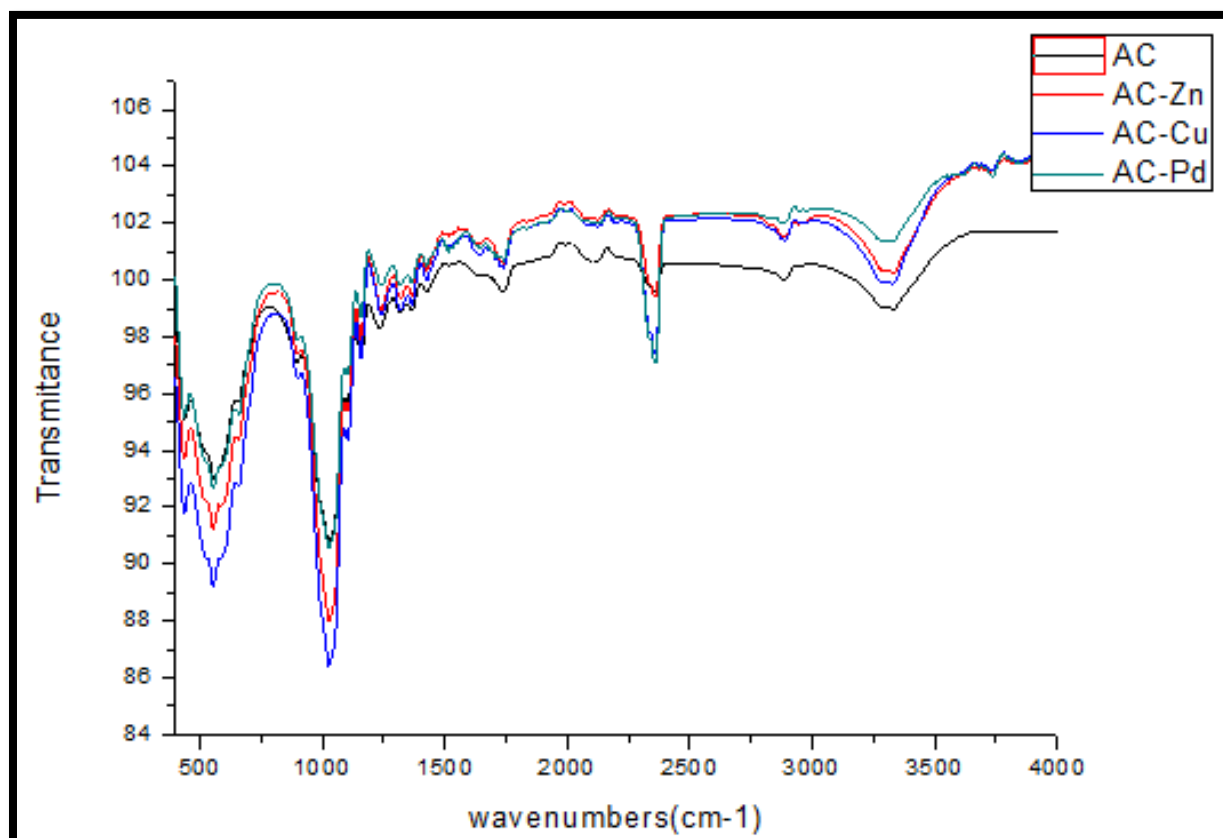


Figure 48 Spectres FTIR de des complexes AC-ions

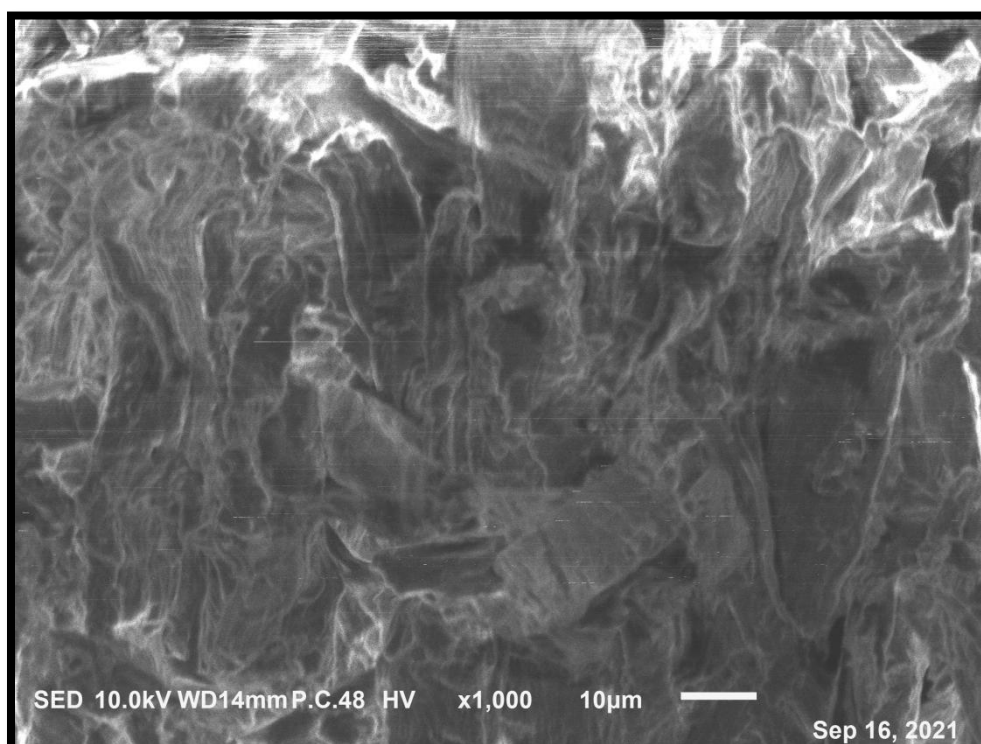
Les spectres infrarouge à transformé de fourrier FT-IR représentés sur la figure 48 indiquent un décalage du pic caractérisant l'ester carbonyle à $1746,60 \text{ cm}^{-1}$ après le rajout des ions ce qui signifie un accrochage des ions sur l'oxygène du carbonyle et confirme les résultats théoriques de la méthode DFT.

1.13.5 La microscopie électronique à balayage (MEB)

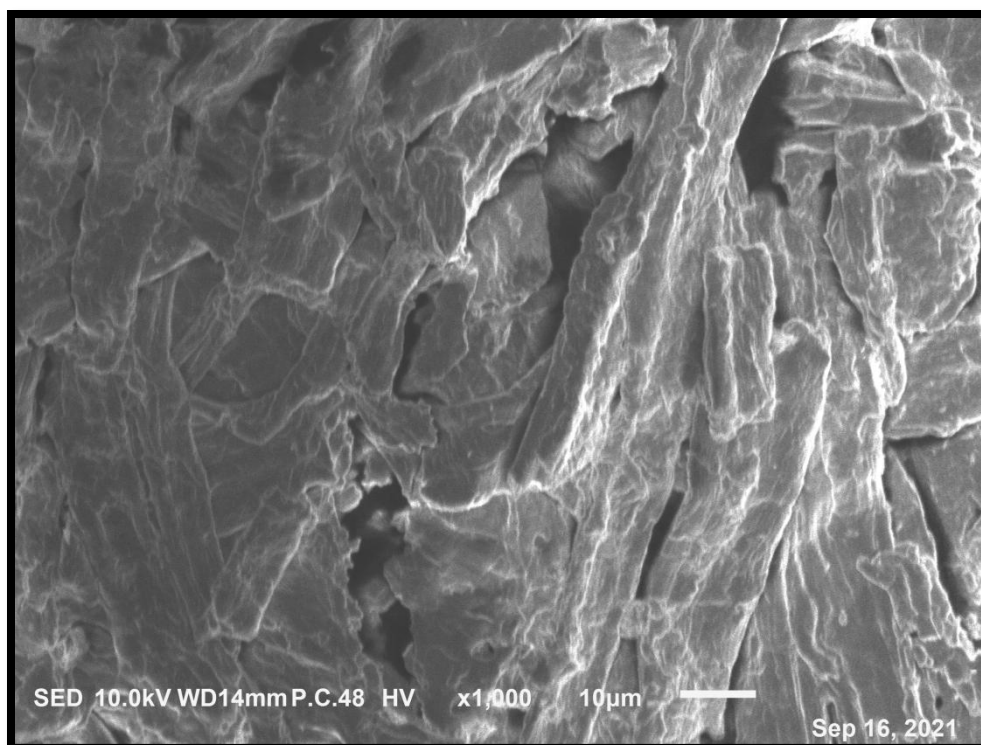
Principe

La microscopie électronique à balayage (MEB) ou Scanning Electron Microscopy (SEM), c'est une technique de microscopie électronique qui permet de déterminer la morphologie d'une surface d'un échantillon par la production des images en haute résolution, en utilisant le principe des interactions électrons-matière.

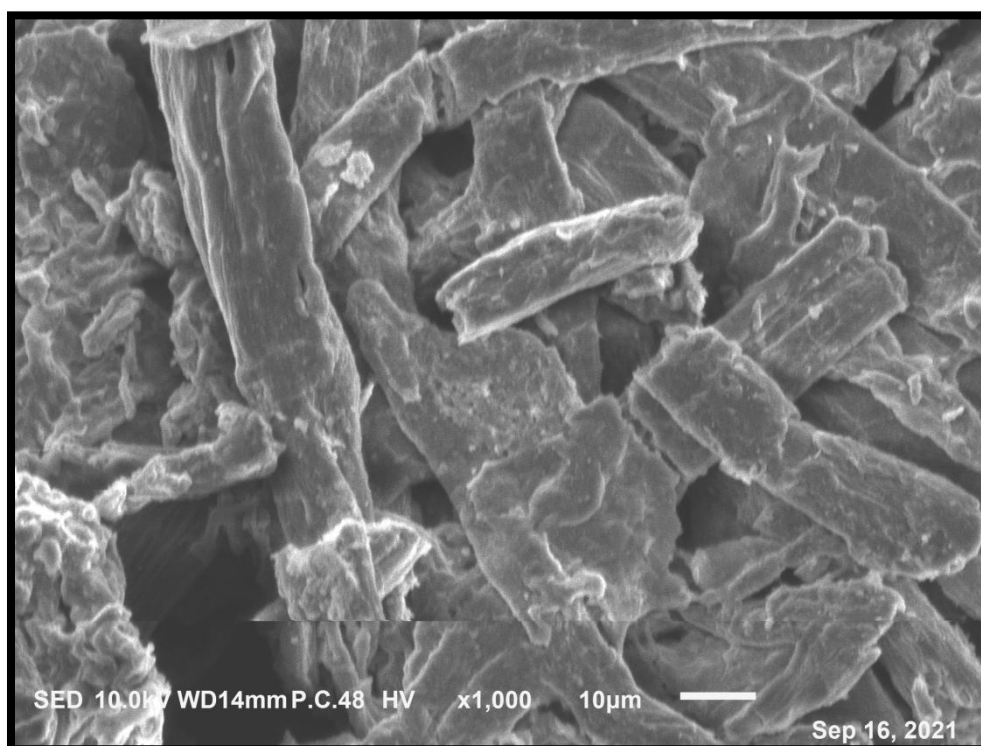
Afin d'observer la morphologie de nos échantillons, la microscopie électronique à balayage a été utilisée. La figure 49 montre la morphologie de la matrice d'acétate de cellulose.



AC-Zn²⁺



AC-Cu²⁺



AC-Pd²⁺

Figure 49 Images MEB des trois complexes AC-Zn²⁺, AC-Cu²⁺ et AC-Pd²⁺.

Il est clair que la surface des trois échantillons n'est pas lisse mais elle est poreuse aussi, elle contient des microcavités, ce qui augmente sa surface spécifique et facilite l'accrochage des ions Zn^{2+} , Cu^{2+} et Pd^{2+} sur la matrice d'acétate de cellulose. Les ions sont dispersés dans la matrice cellulosique et forment une interaction et une adhésion plus fortes sur les interfaces du polymère, ce qui améliore les propriétés antibactériennes de notre acétate de cellulose.

Conclusion générale et perspectives

Actuellement, des efforts considérables sont entrepris par les chercheurs afin de concevoir des biomatériaux actifs, basés sur des techniques propres et respectueuses de la santé. L'objectif est de satisfaire la demande du domaine pharmaceutique, médical, alimentaire et d'environnemental pour des biomatériaux sûrs, sains, non toxiques, antibactériens, biocompatibles et peu coûteux.

Les travaux présentés dans ce manuscrit concernent l'élaboration des biomatériaux antibactériens permettant de lutter contre la formation des biofilms de deux bactéries *E. Coli* et *S.Aureus* ces biomatériaux sont à base de polysaccharide (Acétate de cellulose) connu par sa biocompatibilité, son faible coût et sa capacité à se lier à des ions tels que le Cu^{2+} , le Zn^{2+} , l'Ag⁺, le Pd^{2+} , le Ca^{2+} et le K^{+} présentant des propriétés antibactériennes et thérapeutiques.

La préparation de ces biomatériaux nécessite une compréhension du mécanisme d'interaction entre les polysaccharides-ions et polysaccharides-ions-bactérie.

Dans un premier temps, nous avons étudié la possibilité d'interaction entre l'acétate de cellulose et les ions par la méthode DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité on utilise la base 6-31G (d,p) pour les atomes (C, H et O) et LANL2DZ pour les ions dans un milieu aqueux. les résultats trouvés ont montré que les quatre ions Zn^{2+} , Pd^{2+} , Ag⁺ et Cu^{2+} interagissent spontanément avec l'Acétate de cellulose par contre les ions de Ca^{2+} et K^{+} interagissent spontanément avec le Chitosane.

Puis une étude de docking moléculaire entre les trois complexes les plus stables AC- Zn^{2+} , AC- Cu^{2+} et AC- Pd^{2+} et la protéine des deux bactéries *E. Coli* et *S.Aureus* a été effectuée. Les résultats montrent que le ligand à base de palladium réagit plus avec les acides aminés d'*E.coli*, et que le ligand à base de cuivre réagit plus avec les acides aminés de la bactérie *S.aureus* alors on peut conclure que ces ligands sont des bons inhibiteurs des bactéries.

Après on a passé à la synthèse et la caractérisation physico-chimique des trois complexes AC- Zn^{2+} , AC- Cu^{2+} et AC- Pd^{2+} pour appliquer ces matériaux dans le domaine médical les résultats expérimentaux ont montré la formation des liaisons de Zn-----O, Cu-----O et Pd-----O ce qui confirme les résultats théoriques de la méthode DFT.

Il serait intéressant par la suite d'essayer des tests antibactériens par les souches *E. Coli* et *S.Aureus* et les complexes élaborés, aussi de synthétiser des nouveaux complexes à base de chitosane et d'effectuer des tests de Docking moléculaire et expérimentaux sur ces matériaux.

Finalement, dans le but de mieux comprendre le mode d'action d'inhibition des matériaux que nous avons élaboré, il serait alors important par la suite d'étudier la cinétique de la libération des ions présents dans ce type de biomatériaux.

Références

- [1] J. P and ark and R. . Lakes, livre *Biomaterials*, vol. 66, no. 4. 2004.
- [2] H. A. L. Id, thèse “Élaboration d ’ un biomatériau poreux à base d ’ une matrice vitreuse induisant un phénomène d ’ ostéoconduction” par Eric WERS en, 2017.
- [3] B. M. Elnedhir, thèse “Comportement mécanique du ciment orthopédique sous chargement dynamique,” 2018.
- [4] U. F. R. D. E. Pharmacie, thèse, “Les nanotechnologies : applications biomédicales et réglementation en Europe,” 2019.
- [5] S. Prasad, “Nanotechnology in Medicine and Antibacterial Effect of,” vol. 3, no. 3, pp. 115–122, 2008.
- [6] M. S. Shoichet, “Polymer scaffolds for biomaterials applications,” *Macromolecules*, vol. 43, no. 2, pp. 581–591, 2010, doi: 10.1021/ma901530r.
- [7] R. J. Hickey and A. E. Pelling, “Cellulose biomaterials for tissue engineering,” *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 7, no. MAR, 2019, doi: 10.3389/fbioe.2019.00045.
- [8] J. Bhandari, H. Mishra, P. K. Mishra, R. Wimmer, F. J. Ahmad, and S. Talegaonkar, “Cellulose nanofiber aerogel as a promising biomaterial for customized oral drug delivery,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 12, pp. 2021–2031, 2017, doi: 10.2147/IJN.S124318.
- [9] L. Pachua, R. S. Dutta, L. Hauzel, T. B. Devi, and D. Deka, “Evaluation of novel microcrystalline cellulose from *Ensete glaucum* (Roxb.) Cheesman biomass as sustainable drug delivery biomaterial,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 206, pp. 336–343, 2019, doi: 10.1016/j.carbpol.2018.11.013.
- [10] S. B. Rao and C. P. Sharma, “Use of chitosan as a biomaterial: Studies on its safety and hemostatic potential,” *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 34, no. 1, pp. 21–28, 1997, doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(199701)34:1<21::AID-JBM4>3.0.CO;2-P.
- [11] S. M. Ahsan, M. Thomas, K. K. Reddy, S. G. Sooraparaju, A. Asthana, and I. Bhatnagar, “Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 110, no. September, pp. 97–109, 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.140.
- [12] S. H. Petersen, W. H. Van Zyl, and I. S. Pretorius, “Development of a polysaccharide degrading strain of *Saccharomyces cerevisiae*,” vol. 12, no. 8, pp. 615–619, 1998.
- [13] T. Crouzier, thèse, “Films multicouches à base de polysaccharides : étude de la composition interne et délivrance du facteur de croissance BMP-2 Films multicouches à base de polysaccharides : étude de la composition interne et délivrance du facteur de croissance BMP-2,” 2010.
- [14] X. Meng and K. J. Edgar, “Progress in Polymer Science ‘ Click ’ reactions in polysaccharide modification,” *Prog. Polym. Sci.*, vol. 53, pp. 52–85, 2016, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2015.07.006.

- [15] P. Di Donato *et al.*, “Vegetable wastes derived polysaccharides as natural eco-friendly plasticizers of sodium alginate,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 229, 2020, doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115427.
- [16] M. Science and C. Western, “Determination of the Structure of Cellulose II,” vol. 9, no. 2, 1976.
- [17] M. Benejean, thèse, “Nouvelle méthodologie pour la caractérisation de distributions de masses molaires d’échantillons cellulose complexes,” 2017.
- [18] M. A. Samson, Thèse, “Préparation de nanocelluloses aux propriétés interfaciales innovantes fonctionnalisées par traitement plasma non thermique à pression atmosphérique,” *Thèse Dr. L’UNIVERSITE NANTES Comue Univ. Bretagne Loire*, 2006, [Online]. Available: https://fr.123rf.com/photo_27539074_la-formule-chimique-structurale-du-polymere-de-cellulose-illustration-2d-vecteur-isole-sur-fond-blanc.html.
- [19] S. R. Caballero, “Composites made of bioceramic and chitosan physical hydrogel as potential bone substitutes,” 2019, [Online]. Available: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02061737>.
- [20] A. A. Enache, Thèse “Mathematical modelling of the chitosan fiber formation by wet-spinning Alexandru Alin Enache To cite this version : HAL Id : 2018.
- [21] M. arkoun, Thèse, “élaboration de nouveaux biomatériaux antibactériens à base de chitosane par le procédé d’électrofilage mounia,” *école polytech. montréal*, 2017.
- [22] L. R. R. Berger *et al.*, “Cowpea resistance induced against *Fusarium oxysporum* f. sp. *tracheiphilum* by crustaceous chitosan and by biomass and chitosan obtained from *Cunninghamella elegans*,” *Biol. Control*, vol. 92, pp. 45–54, 2016, doi: 10.1016/j.biocontrol.2015.09.006.
- [23] A. Domard and M. Rinaudo, “Preparation and characterization of fully deacetylated chitosan,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 5, no. 1, pp. 49–52, 1983, doi: 10.1016/0141-8130(83)90078-8.
- [24] F. S. Al-fartusie and S. N. Mohssan, “Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body,” *Indian J. Adv. Chem. Sci.*, vol. 5, no. 3, pp. 127–136, 2017, doi: 10.22607/IJACS.2017.503003.
- [25] B. Hannache, “La lithiase urinaire : épidémiologie , rôle des éléments traces et des plantes médicinales Badreddine Hannache To cite this version : HAL Id : tel-01281306 La lithiase urinaire : Épidémiologie , rôle des éléments traces et des plantes médicinales,” 2016.
- [26] K. J. Woo, C. K. Hye, W. K. Ki, S. Shin, H. K. So, and H. P. Yong, “Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*,” *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 74, no. 7, pp. 2171–2178, 2008, doi: 10.1128/AEM.02001-07.
- [27] R. J. Young, S. L. Begg, C. J. Coghlan, C. A. McDevitt, and C. J. Sumby, “Exploring the Use of Structure and Polymer Incorporation to Tune Silver Ion Release and Antibacterial Activity of Silver Coordination Polymers,” *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2018, no. 30, pp. 3512–3518, 2018, doi: 10.1002/ejic.201800640.

- [28] S. M. Sheta, S. M. El-Sheikh, and M. M. Abd-Elzaher, "Simple synthesis of novel copper metal-organic framework nanoparticles: Biosensing and biological applications," *Dalt. Trans.*, vol. 47, no. 14, pp. 4847–4855, 2018, doi: 10.1039/c8dt00371h.
- [29] C. A. McDevitt *et al.*, "A molecular mechanism for bacterial susceptibility to Zinc," *PLoS Pathog.*, vol. 7, no. 11, 2011, doi: 10.1371/journal.ppat.1002357.
- [30] Q. Ye *et al.*, "Iron and zinc ions, potent weapons against multidrug-resistant bacteria," *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 104, no. 12, pp. 5213–5227, 2020, doi: 10.1007/s00253-020-10600-4.
- [31] L. Jiao *et al.*, "Preparation, characterization, antimicrobial and cytotoxicity studies of copper/zinc-loaded montmorillonite," *J. Anim. Sci. Biotechnol.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–7, 2017, doi: 10.1186/s40104-017-0156-6.
- [32] C. Saulais, Thèse, "Calcuim et Magnesium dans l'organisme humain: trois sites d'action compares," p. 283, 1386 en 2000.
- [33] J. V. Rau *et al.*, "The Bone Building Blues: Self-hardening copper-doped calcium phosphate cement and its in vitro assessment against mammalian cells and bacteria," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 79, pp. 270–279, 2017, doi: 10.1016/j.msec.2017.05.052.
- [34] T. Yao *et al.*, "The antibacterial effect of potassium-sodium niobate ceramics based on controlling piezoelectric properties," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 175, no. October 2018, pp. 463–468, 2019, doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.12.022.
- [35] C. E. Garrett and K. Prasad, "The art of meeting palladium specifications in active pharmaceutical ingredients produced by Pd-catalyzed reactions," *Adv. Synth. Catal.*, vol. 346, no. 8, pp. 889–900, 2004, doi: 10.1002/adsc.200404071.
- [36] T. T. V. Phan, T. C. Huynh, P. Manivasagan, S. Mondal, and J. Oh, "An up-to-date review on biomedical applications of palladium nanoparticles," *Nanomaterials*, vol. 10, no. 1, 2020, doi: 10.3390/nano10010066.
- [37] P. Wang *et al.*, "membranes," *Nat. Commun.*, no. 2018, doi: 10.1038/s41467-018-02941-6.
- [38] Y. Tian *et al.*, "Electrospun membrane of cellulose acetate for heavy metal ion adsorption in water treatment," *Carbohydr. Polym.*, vol. 83, no. 2, pp. 743–748, 2011, doi: 10.1016/j.carbpol.2010.08.054.
- [39] Z. Rahmani, R. Sahraei, and M. Ghaemy, "Preparation of spherical porous hydrogel beads based on ion-crosslinked gum tragacanth and graphene oxide: Study of drug delivery behavior," *Carbohydr. Polym.*, 2018, doi: 10.1016/j.carbpol.2018.04.022.
- [40] J. Bae *et al.*, "COMMUNICATION A 3D Nanostructured Hydrogel Framework-Derived High-Performance Composite Polymer Li-Ion Electrolyte," doi: 10.1002/anie.201710841.
- [41] F. Ji, C. Li, B. Tang, J. Xu, G. Lu, and P. Liu, "Preparation of cellulose acetate/zeolite composite fiber

- and its adsorption behavior for heavy metal ions in aqueous solution,” *Chem. Eng. J.*, vol. 209, pp. 325–333, 2012, doi: 10.1016/j.cej.2012.08.014.
- [42] G. O. Toole, H. B. Kaplan, and R. Kolter, “Annu. Rev. Microbiol. 2000.54:49-79,” pp. 49–79, 2000.
 - [43] “The Royal Society is collaborating with JSTOR to digitize, preserve, and extend access to Philosophical Transactions (1683-1775). ® www.jstor.org,” *Bone*, p. 1775.
 - [44] D. Université *et al.*, Thèse de doctorat ,“ Elaboration et évaluation biologique de nouveaux matériaux lignocellulosiques antibactériens”par ZINEB KHALDI a Université de Limoges, 2018.
 - [45] G. Y. Liu *et al.*, “Staphylococcus aureus golden pigment impairs neutrophil killing and promotes virulence through its antioxidant activity,” *J. Exp. Med.*, vol. 202, no. 2, pp. 209–215, 2005, doi: 10.1084/jem.20050846.
 - [46] A. van Belkum *et al.*, “Co-evolutionary aspects of human colonisation and infection by Staphylococcus aureus,” *Infect. Genet. Evol.*, vol. 9, no. 1, pp. 32–47, 2009, doi: 10.1016/j.meegid.2008.09.012.
 - [47] T. A. Russo and J. R. Johnson, “Medical and economic impact of extraintestinal infections due to Escherichia coli: Focus on an increasingly important endemic problem,” *Microbes Infect.*, vol. 5, no. 5, pp. 449–456, 2003, doi: 10.1016/S1286-4579(03)00049-2.
 - [48] C. E. Peña-González *et al.*, “Antibacterial and antifungal properties of dendronized silver and gold nanoparticles with cationic carbosilane dendrons,” *Int. J. Pharm.*, vol. 528, no. 1–2, pp. 55–61, 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.067.
 - [49] S. Tome and S. Tome, “Understanding ribosome binding interactions and conformational changes of the EngA bacterial GTPase , a potential target for new antibiotics To cite this version : HAL Id : tel-01656732 Intéractions avec le ribosome et changements conformationnels de la G,” 2017.
 - [50] M. E. Agle, “Biofilms in the Food Industry,” *Biofilms Food Environ.*, pp. 3–18, 2007, doi: 10.1002/9780470277782.ch1.
 - [51] J. W. Koning, A Thesis Submitted to the Graduate School of UCL “Interactions Between Streptococcus mutans and Veillonella dispar,” no. September, p. 272, 2010.
 - [52] A. Almaguer-Flores, R. Olivares-Navarrete, M. Wieland, L. A. Ximénez-Fyvie, Z. Schwartz, and B. D. Boyan, “Influence of topography and hydrophilicity on initial oral biofilm formation on microstructured titanium surfaces in vitro,” *Clin. Oral Implants Res.*, vol. 23, no. 3, pp. 301–307, 2012, doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02184.x.
 - [53] R. Mencucci, R. Dei, D. Danielli, M. Susini, and U. Menchini, “Folding procedure for acrylic intraocular lenses: Effect on optic surfaces and bacterial adhesion,” *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 30, no. 2, pp. 457–463, 2004, doi: 10.1016/j.jcrs.2003.11.025.
 - [54] C. M. Liauw *et al.*, “The Effect of Surface Hydrophobicity on the Attachment of Fungal Conidia to

- Substrates of Polyvinyl Acetate and Polyvinyl Alcohol,” *J. Polym. Environ.*, vol. 28, no. 5, pp. 1450–1464, 2020, doi: 10.1007/s10924-020-01693-z.
- [55] S. McEldowney and M. Fletcher, “Effect of pH, temperature, and growth conditions on the adhesion of a gliding bacterium and three nongliding bacteria to polystyrene,” *Microb. Ecol.*, vol. 16, no. 2, pp. 183–195, 1988, doi: 10.1007/BF02018913.
- [56] J. Gauchi *et al.*, “Identification of complex microbiological dynamic systems by nonlinear filtering To cite this version : HAL Id : hal-02754475,” 2020.
- [57] physical review “1926_Schrödinger_Phys_Rev_.pdf.”december 1926, vol.28, No.6 .
- [58] M. Hedouin, M. Hedouin, and M. Hedouin, “structures d ’ agrégats mixtes de sulfoximine lithiée et analyse du couplage scalaire 2j (Li-Li) To cite this version : HAL Id : tel-03180979 Présentée et soutenue par,” 2021.
- [59] Wei LIU ,Thèse , “Etude de l’ordre atomique et du volume molaire dans la phase binaire sigma par approches DFT et CALPHAD Investigations of the atomic order and molar volume in the binary sigma phase by DFT and CALPHAD approaches at UNIVERSITE DE SHANGHAI School of Materials Science and Engineering,” 2017.
- [60] M. Born and R. J. Oppenheimer, “On the quantum theory of molecules (English translation),” *Ann. Phys.*, vol. 457, no. 1927, pp. 1–32, 1927, [Online]. Available: <http://www.ulb.ac.be/cpm/people/scientists/bsutclif/bornop.pdf>.
- [61] LARABI Rezika, MEMOIRE , Présenté pour l’obtention du diplôme de MAGISTER En : CHIMIE Spécialité : Physico Chimie Théorique et Chimie Informatique, Technologie, “ Etude Hartree Fock (HF), Post-HF et Théorie de la Fonctionnelle de la Densité de composés ayant un intérêt biologique,” 2008.
- [62] “1930-036 PR Slater - Atomic shielding constants.pdf.” .
- [63] J. C. Slater, “Statistical Exchange-Correlation in the Self-Consistent Field,” *Adv. Quantum Chem.*, vol. 6, no. C, pp. 1–92, 1972, doi: 10.1016/S0065-3276(08)60541-9.
- [64] R. T. Ranaivoson, R. Andriambololona, and H. Andrianiana, Article, “La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité et ses applications en Nanotechnologie,” pp. 1–25.
- [65] C. H. Chu and C. W. Leung, “The convolution equation of Choquet and Deny on [IN]-groups,” *Integr. Equations Oper. Theory*, vol. 40, no. 4, pp. 391–402, 2001, doi: 10.1007/BF01198136.
- [66] J. Y. Jung *et al.*, “Involvement of Bcl-2 family and caspases cascade in sodium fluoride-induced apoptosis of human gingival fibroblasts,” *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 10, no. 5, pp. 289–295, 2006.
- [67] D. T. Reis, S. Q. de Aguiar Filho, C. G. L. Grotto, M. F. R. Bihain, and D. H. Pereira, “Carboxymethylcellulose and cellulose xanthate matrices as potential adsorbent material for potentially

- toxic Cr³⁺, Cu²⁺ and Cd²⁺-metal ions: a theoretical study,” *Theor. Chem. Acc.*, vol. 139, no. 6, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1007/s00214-020-02610-2.
- [68] A. M. W. Analyzer and T. Lu, “Multiwfn,” vol. 7, 2019.
- [69] H. Atmani, A. Aboulouard, F. E. Bakkardouch, L. Laallam, A. Jouaiti, and M. El idrissi, “Physical and chemical aspects of the interaction of chitosan and cellulose acetate with ions Ca²⁺ and K⁺ using DFT methods,” *J. Mol. Model.*, vol. 27, no. 4, 2021, doi: 10.1007/s00894-021-04715-2.
- [70] T. Tsuneda, J. W. Song, S. Suzuki, and K. Hirao, “On Koopmans’ theorem in density functional theory,” *J. Chem. Phys.*, vol. 133, no. 17, pp. 1–9, 2010, doi: 10.1063/1.3491272.
- [71] H. Atmani, S. Zazouli, F. Ezzahra Bakkardouch, L. Laallam, and A. Jouaiti, “Insights into interactions of cellulose acetate and metal ions (Zn²⁺, Cu²⁺, and Ag⁺) in aqueous media using DFT study,” *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1202, no. May, p. 113322, 2021, doi: 10.1016/j.comptc.2021.113322.
- [72] P. J. Hay, W. R. Wadt, P. J. Hay, and W. R. Wadt, “Ab initio effective core potentials for molecular calculations . Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg Ab Initio effective core potentials for molecular calculations . Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg,” vol. 270, 1985, doi: 10.1063/1.448799.
- [73] M. H. Mohammed and F. H. Hanoon, “First-principles study on the physical properties for various anticancer drugs using density functional theory (DFT),” *Solid State Commun.*, vol. 325, no. October 2020, p. 114160, 2021, doi: 10.1016/j.ssc.2020.114160.
- [74] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, and P. Pérez, “Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity,” *Molecules*, vol. 21, no. 6, 2016, doi: 10.3390/molecules21060748.
- [75] J. S. Murray and P. Politzer, “The electrostatic potential: An overview,” *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, vol. 1, no. 2, pp. 153–163, 2011, doi: 10.1002/wcms.19.
- [76] R. F. W. Bader, “A Quantum Theory of Molecular Structure and Its Applications,” *Chem. Rev.*, vol. 91, no. 5, pp. 893–928, 1991, doi: 10.1021/cr00005a013.
- [77] Cairedine KALAI, Thèse de doctorat en chimie théorique, “Sorbonne Université Description topologique des phénomènes d ’ hydratation et développement méthodologique de fonctionnelles doubles hybrides à séparation de portée Par Cairedine KALAI,” 2018.
- [78] R. F. W. Bader, “Bond paths are not chemical bonds,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 113, no. 38, pp. 10391–10396, 2009, doi: 10.1021/jp906341r.
- [79] J. Sławomir, W. Andrzej Sokalski, E. Dyguda, and J. Leszczyński, “Quantitative classification of covalent and noncovalent H-bonds,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 110, no. 13, pp. 6444–6446, 2006, doi: 10.1021/jp0600817.

- [80] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, and W. Yang, "Revealing noncovalent interactions," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, no. 18, pp. 6498–6506, 2010, doi: 10.1021/ja100936w.
- [81] M. Amaouch, "Applications des approches topologiques ELF et QTAIM dans un contexte quasirelativiste à 2 composantes," 2016.
- [82] T. Lu and F. Chen, "Multiwfn : A Multifunctional Wavefunction Analyzer," 2011, doi: 10.1002/jcc.22885.
- [83] U. D. E. Lyon, L. U. Claude, and B. Lyon, "Étude théorique et expérimentale de la structure et de la réactivité de quelques complexes de coordination de zinc contenant des ligands base de Schiff Walid Lamine To cite this version : HAL Id : tel-01978564," 2019.
- [84] D. Bucher, L. Guidoni, P. Carloni, and U. Rothlisberger, "Coordination numbers of K⁺ and Na⁺ ions inside the selectivity filter of the KcsA potassium channel: Insights from first principles molecular dynamics," *Biophys. J.*, vol. 98, no. 10, pp. L47–L49, 2010, doi: 10.1016/j.bpj.2010.01.064.
- [85] A. K. Katz, J. P. Glusker, S. A. Beebe, and C. W. Bock, "Calcium ion coordination: A comparison with that of beryllium, magnesium, and zinc," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, no. 24, pp. 5752–5763, 1996, doi: 10.1021/ja953943i.
- [86] T. G. Buchman, "In vivo, in vitro, in silico...", *Crit. Care Med.*, vol. 32, no. 10, pp. 2159–2160, 2004, doi: 10.1097/01.CCM.0000142900.95726.7F.
- [87] and M. J. R. Sergio Filipe Sousa, Pedro Alexandrino Fernandes, "Protein-ligand docking: current status and future challenges., Proteins, 2006, 65 : 15-26," *El Sist. argentino innovación Inst. Empres. y redes. El desafío la creación y apropiación Conoc.*, vol. 26, no. October 2006, pp. 659–664, 2013, doi: 10.1002/prot.
- [88] W. Luo, "Design, Synthesis and Evaluation of Genistein-polyamine Conjugates as Multi-functional Anti-Alzheimer Agents," *Med. Chem. (Los. Angeles).*, vol. 4, no. 9, 2014, doi: 10.4172/2161-0444.1000203.
- [89] G. Jones, P. Willett, R. C. Glen, A. R. Leach, and R. Taylor, "Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking," *J. Mol. Biol.*, vol. 267, no. 3, pp. 727–748, 1997, doi: 10.1006/jmbi.1996.0897.
- [90] M. Rarey, B. Kramer, T. Lengauer, and G. Klebe, "A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm," *J. Mol. Biol.*, vol. 261, no. 3, pp. 470–489, 1996, doi: 10.1006/jmbi.1996.0477.
- [91] T. J. A. Ewing, S. Makino, A. G. Skillman, and I. D. Kuntz, "DOCK 4.0: Search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases," *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, vol. 15, no. 5, pp. 411–428, 2001, doi: 10.1023/A:1011115820450.

- [92] "ABAGYAN R., TOTROV M., Biased probability Monte Carlo conformational searches and electrostatic calculations for peptides and proteins., *J Mol Biol*, 1994, 235 : 983-1002." .
- [93] A. Grosdidier, "Conception d ' un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives Aurélien Grosdidier To cite this version : HAL Id : dumas-01115990," 2015.
- [94] L. Jolla, "Distributed automated docking of flexible ligands to proteins : Parallel applications of AutoDock 2 . 4 *," vol. 10, pp. 293–304, 1996.
- [95] G. M. MORRIS, "Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function," *Med. Chem. (Los. Angeles).*, vol. 4, no. 9, 2014, doi: 10.4172/2161-0444.1000203.
- [96] L. Wesson and D. Eisenberg, "Atomic solvation parameters applied to molecular dynamics of proteins in solution," *Protein Sci.*, vol. 1, no. 2, pp. 227–235, 1992, doi: 10.1002/pro.5560010204.
- [97] H. J. Bohm, "The development of a simple empirical scoring function to estimate the binding constant for a protein-ligand complex of known three-dimensional structure.,," *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, vol. 8, no. 3, pp. 243–256, 1994.
- [98] "Stouten, P.F.W., C. Froemmel, H. Nakamura, and C. Sander, An effective solvation term based on atomic occupancies for use in protein simulations. *Molecular Simulation*, 1993. 10(2-6): p. 97-120." .
- [99] P. J. Goodford, "A Computational Procedure for Determining Energetically Favorable Binding Sites on Biologically Important Macromolecules," *J. Med. Chem.*, vol. 28, no. 7, pp. 849–857, 1985, doi: 10.1021/jm00145a002.
- [100] A. Fortun, thèse "Techniques de Mod ' a l ' Etude et ` a l ' Optimisation de Mol ' ecules Immunog ` et de Modulateurs de la Chimior ' To cite this version : Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l ' Etude et à l ' Optimisation de Molécules Immunogènes et de M," p. 169, 2008.
- [101] J. NEEDHAM, "Biological Philosophy," *Nature*, vol. 172, no. 4390, pp. 1119–1119, 1953, doi: 10.1038/1721119a0.
- [102] E. W. Bell and Y. Zhang, "DockRMSD: An open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism," *J. Cheminform.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1186/s13321-019-0362-7.
- [103] R. Chaudhari and Z. Li, "PyMine: A PyMOL plugin to integrate and visualize data for drug discovery Bioinformatics," *BMC Res. Notes*, vol. 8, no. 1, pp. 1–5, 2015, doi: 10.1186/s13104-015-1483-3.