

Recherches quantiques sur la conformation des disaccharides

MICHÈLE GIACOMINI, BERNARD PULLMAN et BERNARD MAIGRET

Institut de Biologie Physico-Chimique, Laboratoire de Biochimie Théorique
13, rue P. et M. Curie, Paris 5è

Reçu le 29 juin 1970

Quantum Mechanics Applied to Conformational Studies of Disaccharides

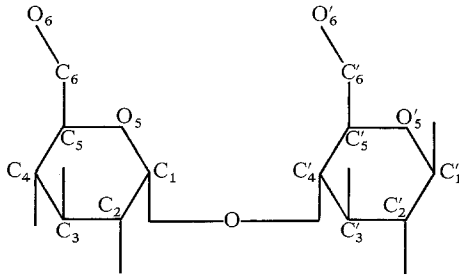
The molecular orbital method in the PCILO approximation is used for the determination of the conformational maps of maltose, cellobiose and sucrose. The calculations are carried out in two steps. In the first one, the conformation of the pyranose and furanose rings is fixed and the only variables are the angles Φ and Ψ of rotations around the glycosidic linkages. In the second, rotations χ of the OH groups in the vicinity of the glycosidic bond are included in the computations. The results of the quantum-mechanical calculations are compared with those of previous empirical ones and with the available experimental evidence.

La méthode des orbitales moléculaires dans la forme PCILO est utilisée pour l'étude des cartes conformationnelles du maltose, de la cellobiose et du sucrose. Le calcul est effectué en deux étapes. Dans la première les conformations des cycles pyranosiques et furanosiques sont figées et les seules variables sont constituées par les angles Φ et Ψ du pont glycosidique. Dans la seconde on tient compte également des angles χ correspondant aux rotations possibles des OH proches de la liaison glycosidique. Les résultats du calcul quantique sont comparés avec ceux des calculs empiriques et, dans la mesure du possible, avec ceux de l'expérience.

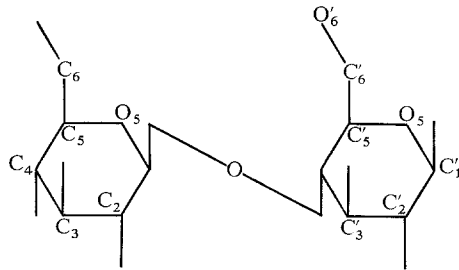
Die MO-Methode in der PCILO-Näherung wird zur Bestimmung der Konformationskarten von Maltose, Cellobiose und Saccharose verwendet. Die Berechnungen werden in zwei Stufen ausgeführt. In der ersten wird die Konformation des Pyranose- und des Furanose-Ringes festgehalten und die einzigen Variablen sind die Winkel Φ und Ψ der Rotation um die Glykosid-Bindungen. In der zweiten Stufe werden die Rotationen χ der OH-Gruppen in der Nachbarschaft der Glykosid-Bindung bei der Berechnung mit berücksichtigt. Die Ergebnisse der quantenmechanischen Berechnungen werden mit denjenigen früherer „empirischer“ Berechnungen sowie den experimentellen Ergebnissen — soweit möglich — verglichen.

1. Introduction

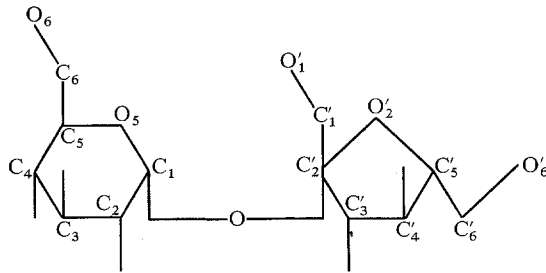
Le but de ce travail est la détermination par des calculs quantiques des conformations stables des molécules de disaccharides. Des études sur ce problème ont été effectuées jusqu'ici uniquement dans le cadre des *méthodes empiriques* (du même genre que celles qui ont été utilisées abondamment pour l'étude des conformations des polypeptides; voir par exemple [1–3]), surtout par deux groupes de chercheurs: celui de Ramachandran, Rao *et al.* [4–6] et celui de Rees *et al.* [7] (voir aussi [8]). Dans le cadre général de l'étude poursuivie dans notre laboratoire sur l'application des méthodes de la chimie théorique au problème de la conformation des composés biologiques [9, 10],



I. Maltose (liaison α-glycosidique)



II. Cellobiose (liaison β-glycosidique)



III. Sucrose (liaison α-glycosidique)

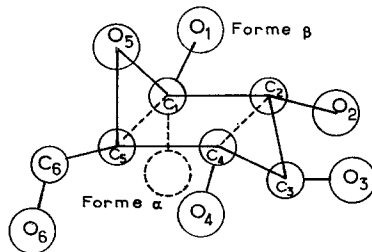


Fig. 1. La forme en chaise C₁ du cycle pyranosique

nous avons examiné ce problème à l'aide de la méthode PCILO, développée elle-même également au laboratoire [11].

Cette étude porte sur les trois dissaccharides fondamentaux: maltose (I), cellobiose (II) et sucrose (III) dont les constituants sont des cycles pyranosiques ou furanosiques reliés par un pont oxygène α ou β . Compte tenu des études RMN de Rao et Foster [12] la configuration adoptée pour les cycles pyranosiques est la forme en chaise C_1 (Fig. 1) et pour le cycle furanosique une forme plane [13]. Nous n'ignorons pas que le noyau pentagonal est susceptible de subir facilement de torsions de liaisons mais l'introduction de ces variations était prohibitive à ce stade du calcul. Les cycles étant ainsi figés, l'étude conformationnelle de ces composés dépend uniquement des angles de rotation autour des liaisons glycosidiques C_1O et OC_4' (OC_2' pour le sucrose) (Φ et Ψ respectivement) et des angles de rotations autour des chaînes latérales hydroxyles au hydroxyméthyles (angles χ_i).

2. Détails techniques

1. Approximations et hypothèses de départ

Les différents degrés de liberté définis ci-dessus ne jouent pas tous le même rôle. On peut distinguer trois groupes:

les angles Φ et Ψ qui déterminent les positions relatives des cycles et jouent ainsi le rôle prépondérant dans l'établissement de la zone de stabilité des dissaccharides;

les angles χ_i relatifs à des groupements hydroxyles pouvant donner lieu à des liaisons H intramoléculaires, jouant un rôle de localisation des minima d'énergie à l'intérieur du contour global de stabilité défini précédemment;

les angles χ_i relatifs à des groupements latéraux «inertes» n'intervenant que par des gênes stériques.

Cette situation définit la méthode de travail.

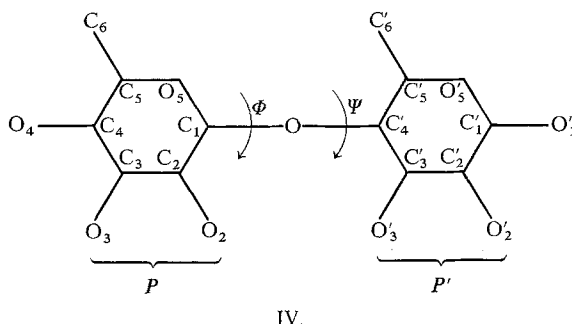
Dans une première étape, tous les groupes hydroxyles et hydroxyméthyles sont figés dans une configuration donnée choisie de façon raisonnable. Les seuls degrés de liberté sont alors les angles de rotation autour des deux liaisons glycosidiques. On obtient ainsi la carte conformationnelle de l'énergie considérée comme fonctions des angles Φ et Ψ , ce qui définit le contour général de stabilité de la molécule. Mais du fait du caractère compact des cycles, seules les zones rigoureusement interdites sont strictement définies.

Dans une seconde étape, on introduit des variables supplémentaires. Les variations d'énergie dues aux rotations des OH étant de l'ordre de 10–15 Kcal/mole au maximum on limite les perfectionnements des résultats à la zone générale où l'énergie est inférieure à 15 Kcal/mole au dessus du minimum. On construit alors un modèle de la molécule dont les angles Φ et Ψ sont les valeurs moyennes de la zone d'énergie minimale. Nous voyons ainsi facilement quels groupements mobiles peuvent influencer sur l'énergie pour les raisons données plus haut: répulsion stérique ou possibilité de liaison H. Il s'agit de groupements proches l'un de l'autre qui sont généralement deux, placés de part et d'autre du

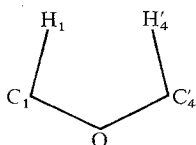
pont oxygène qui relie les deux cycles. Nous introduisons alors dans le calcul les variables χ_i qui leur correspondent et nous faisons un calcul de minimisation globale sur Φ , Ψ et cas χ_i . Ce calcul donne les valeurs des variables Φ , Ψ et χ_i pour lesquelles l'énergie de la molécule est minimale, autour d'une énergie locale. Il reste encore toujours un certain risque de ne pas atteindre le minimum le plus bas, du fait du procédé utilisé [14]. Pour réduire cet inconvénient il est nécessaire d'effectuer la minimisation à partir de plusieurs points de la zone de stabilité et non seulement du point minimum obtenu dans la première étape.

2. Définition précise des angles. Conventions

Les conventions utilisées pour Φ et Ψ sont semblables à celles utilisées couramment [15] pour les polypeptides. Pour décrire une certaine conformation (Φ , Ψ) par rapport à la liaison glycosidique, nous fixons le résidu P et nous faisons tourner le résidu P' autour des liaisons C_1O et OC'_4 (IV). Pour plus de



précisions, P étant fixé on regarde dans la direction de la liaison OC_1 , dans le sens $O \rightarrow C_1$ et on fait tourner P' (c'est à dire pratiquement C'_4) autour de C_1O d'un angle Φ mesuré dans le sens trigonométrique. Ensuite, P étant toujours fixé on regarde de C'_4 vers O et on fait tourner P' (pratiquement C'_3 , C'_5 et H'_4) autour de C'_4O d'un angle Ψ toujours mesuré dans le sens trigonométrique. De plus, pour avoir une mesure absolue des angles Φ et Ψ il faut naturellement définir une conformation de référence $\Phi = 0$, $\Psi = 0$. La convention utilisée est celle de Rao, Yathindra et Sundararajan [5]: les atomes O_4 du résidu P et O'_1 du résidu P' sont dans le plan $C_1OC'_4$. De plus, la liaison C_1H_1 est *cis* par rapport à OC'_4 et $C'_4H'_4$ est *cis* par rapport à OC_1 . On a la configuration:

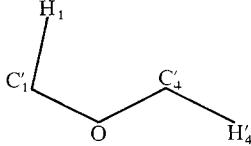


Pour le sucrose $\Phi = \Psi = 0$ lorsque H_1 et C'_1 sont dans le plan $C_1OC'_2$, c'est à dire quand la liaison OC'_2 éclipe C_1H_1 lorsqu'on regarde de O vers C_1 , et quand $C'_2C'_1$ éclipe OC_1 lorsqu'on regarde de C'_2 vers O .

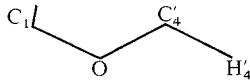
Il existe malheureusement des conventions différentes dans la littérature. Il peut être utile de donner leurs relations avec nos propres conventions, tout au moins pour les principales d'entre elles. Pour cela dans ce qui suit nous désignons les angles mesurés avec nos conventions par les notations Φ et Ψ sans indice.

Ramachandran [16] a utilisé parfois une conformation de référence telle que O_4 et O'_1 soient dans le plan $C_1OC'_4$, mais avec C_1H_1 *cis* par rapport à OC'_4 et $C'_4H'_4$ *trans* par rapport à OC'_1 , les conventions de rotation étant les mêmes. Soient Φ'_{Ra} et Ψ'_{Ra} ces angles. Ils sont reliés à nos Φ et Ψ par les relations:

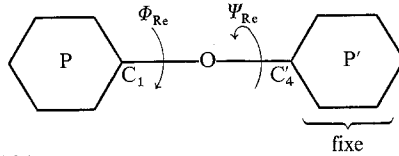
$$\begin{cases} \Phi = \Phi'_{Ra} \\ \Psi = \Psi'_{Ra} + 180^\circ. \end{cases}$$



D'autre part, dans la conformation de référence de Rees [7], les atomes H_4 et H_1 sont dans le plan $C_1OC'_4$, C_1H_1 étant *cis* par rapport à OC'_4 et $C'_4H'_4$ *trans* par rapport à OC_1 . Pour définir ses angles Φ_{Re} et Ψ_{Re} , Rees fixe P' et fait

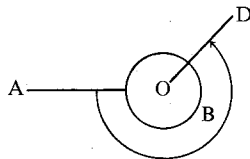


tourner P . En regardant à partir de P , il fait tourner P autour de $O_4C'_4$ dans le sens trigonométrique, ce qui définit Ψ_{Re} et autour de C_1O dans le sens des aiguilles d'une montre, ce qui définit Φ_{Re} :



$$\text{on a donc } \begin{cases} \Phi = -\Phi_{Re} \\ \Psi = \Psi_{Re} + 180. \end{cases}$$

Ces angles Φ et Ψ sont les seules variables utilisées dans la première partie de notre étude. Mais pour les calculs de minimisation de la deuxième étape, nous avons besoin des angles conformationnels χ_i des hydrogènes des hydroxyles et des atomes mobiles des hydroxyméthyles. Pour cela, nous définissons un angle conformationnel \overrightarrow{ABCD} (ou autour de BC) comme l'angle, mesuré dans le sens trigonométrique, que fait, lorsqu'on regarde de B vers C , la projection de la liaison BA avec celle de la liaison CD :

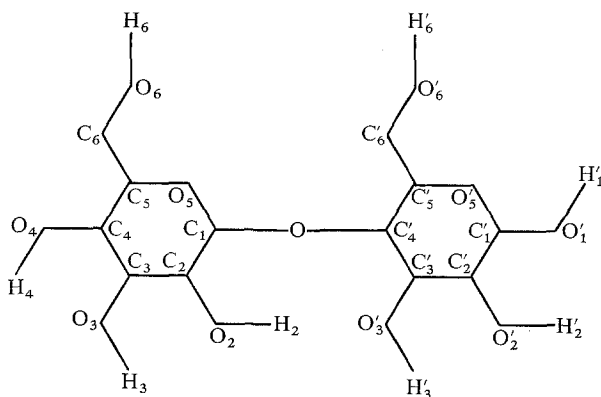


Pour l'hydrogène H_i de l'hydroxyle O_iH_i l'angle χ_i est l'angle conformationnel $\overrightarrow{H_iO_iC_iC_{i+1}}$.

3. La géométrie des molécules

a) Maltose

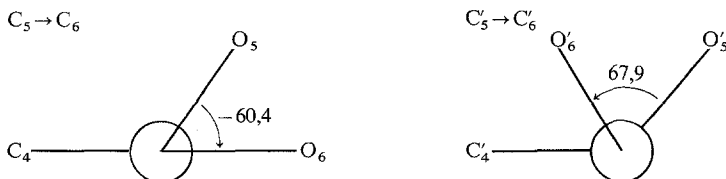
Nous avons fait l'étude avec deux géométries différentes. La première est tirée du cyclohexaamylose, molécule formée de 6 cycles pyranosiques liés par des liaisons glycosidiques 1-4' de façon à former eux-mêmes un supercycle. Les longueurs de liaison, les angles de valence et les angles de conformation autour de $C_5 - C_6$ et $C'_5 - C'_6$ soit ceux donnés par Hybl *et al.* [17]. (En particulier $C_4C_5C_6O_6 = -178^\circ$; $O_5C_5C_6O_6 = +302^\circ$.) Les OH ont été placés dans la conformation la plus étendue, c'est à dire que la liaison $O_n - H_n$ est *trans* par rapport à la liaison $C_{n+1} - C_n$. (L'angle conformationnel $H_nO_nC_nC_{n+1}$ vaut 180°) (V).



V.

Il faut noter de plus que dans cette géométrie $O'_1H'_1$ est dans la configuration α qui est la configuration de tous les cycles dans le cyclohexaamylose (alors que dans le maltose le cycle P' réducteur a la configuration β).

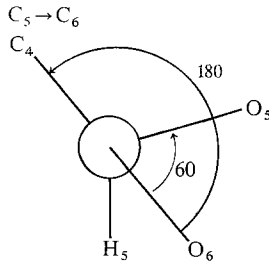
La deuxième géométrie est tirée du méthyl- β -maltoside analysé aux rayons X par Chu et Jeffrey [18]. Les angles valentiels et les longueurs de liaison sont assez peu différents mais les conformations par rapport à C_5C_6 et $C'_5C'_6$ le sont :



La conformation des hydroxyles est toujours la plus étendue. De plus $O'_1H'_1$ est dans la configuration β . Il faut noter que la configuration α de la première géométrie serait plus appropriée à l'étude de la chaîne polymérique dans laquelle toutes les liaisons sont α glycosidiques.

b) Cellobiose

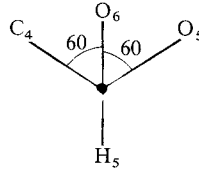
La géométrie est tirée de l'analyse du cristal de cellobiose aux rayons X par Chu et Jeffrey [19]. D'après Sundaralingam [20] les deux cycles ont la conformation *gt* (ou +SC) par rapport à C_5C_6 . Soit:



Les OH sont dans la conformation la plus étendue.

c) Sucrose

La géométrie est tirée de l'analyse par diffraction des neutrons du cristal de sucrose par Brown et Levy [14]. Sundaralingam [20] indique une conformation *gg* (ou -SC) par rapport à $C_5 - C_6$, mais pour $C'_2 - C'_1$ et



$C'_5 - C'_6$ nous n'avons pas trouvé de valeurs numériques des angles conformationnels. Nous étions cependant guidés par la connaissance de deux liaisons hydrogènes intramoléculaires [14] entre O_2 et $H'_1 - O'_1$ et entre O_5 et $H'_6 - O'_6$. Nous avons donc construit un modèle moléculaire dans lequel nous avons matérialisé les liaisons H. Les angles conformationnels des hydroxyméthyles sont alors assez bien définis. On a grossièrement:

$$\left. \begin{array}{ll} O'_1 C'_1 C'_2 O & 60^\circ \\ H'_1 O'_1 C'_1 C'_2 & 300^\circ \\ H_2 O_2 C_2 C_3 & 120^\circ \end{array} \right\} O_2 \cdots H'_1 - O'_1,$$

$$\left. \begin{array}{ll} O'_6 C'_6 C'_5 C'_4 & 300^\circ \\ H'_6 O'_6 C'_6 C'_5 & 300^\circ \end{array} \right\} O_5 \cdots H'_6 O'_6.$$

Ce sont les conformations que nous avons prises, les premiers calculs sur le maltose et la cellobiose nous ayant montré qu'il valait mieux partir de positions correctes des OH plutôt que de les rajuster en 2^e approximation, le raccordement des calculs étant délicat. Tous les OH autres que $O'_6 H'_6$, $O_2 H_2$ et $O'_1 H'_1$ ont été placés dans la conformation la plus étendue.

4. Résultats et discussion

A) Maltose

a) Géométrie du cyclohexaamylose

Les résultats figurent sur la Fig. 2. On a tracé les lignes joignant les points de même énergie en prenant comme origine l'énergie la plus basse trouvée au cours du quadrillage de l'espace de 40° en 40° . C'est ce qui explique que notre zone d'énergie nulle soit assez étendue. Il aurait fallu reprendre les calculs avec un pas plus faible pour voir si elle n'était pas plus restreinte. Mais nous préférons raffiner les calculs sur la 2^e géométrie. Nous avons arrêté nos tracés à la ligne 10 Kcal/mole.

Ces résultats peuvent être directement comparés à ceux des calculs empiriques de Rao *et al.* [4, 5] puisque ceux-ci sont partis de mêmes données géométriques [17]. Sur la Fig. 3 nous avons tracé les limites de l'espace conformationnel permis jusqu'à 5 Kcal/mole au dessus du minimum obtenues par le calcul quantique, le calcul empirique avec les fonctions de Flory [3] et le calcul empirique avec les fonctions de Kitaigorodskii [5]. On constate que les trois contours présentent une partie commune assez importante localisée autour de $-60 < \Phi < 10^\circ$, $-40^\circ < \Psi < 60^\circ$. Les calculs quantiques suggèrent de plus une petite région stable pour $\Phi = -40^\circ$, $140^\circ < \Psi < 180^\circ$.

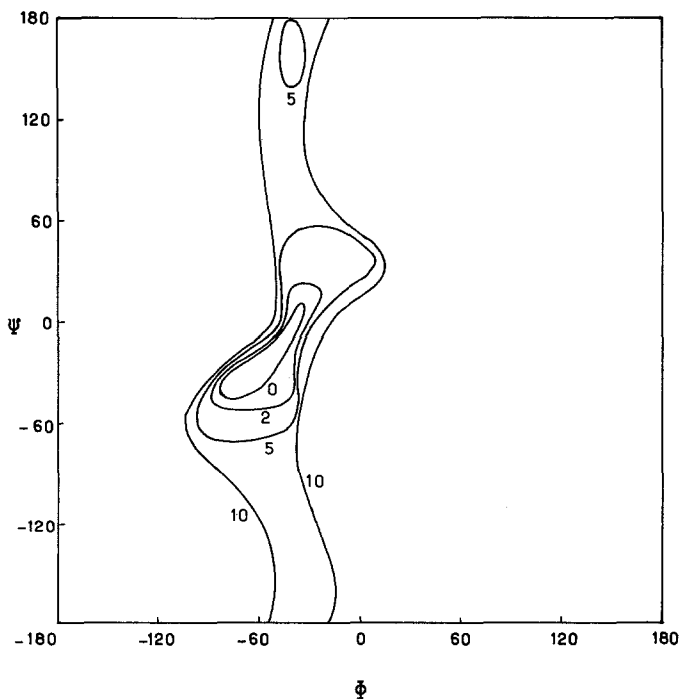


Fig. 2. Carte conformationnelle du maltose (géométrie du cyclohexaamylose), en Kcal/mole, par rapport au minimum global pris comme zéro d'énergie

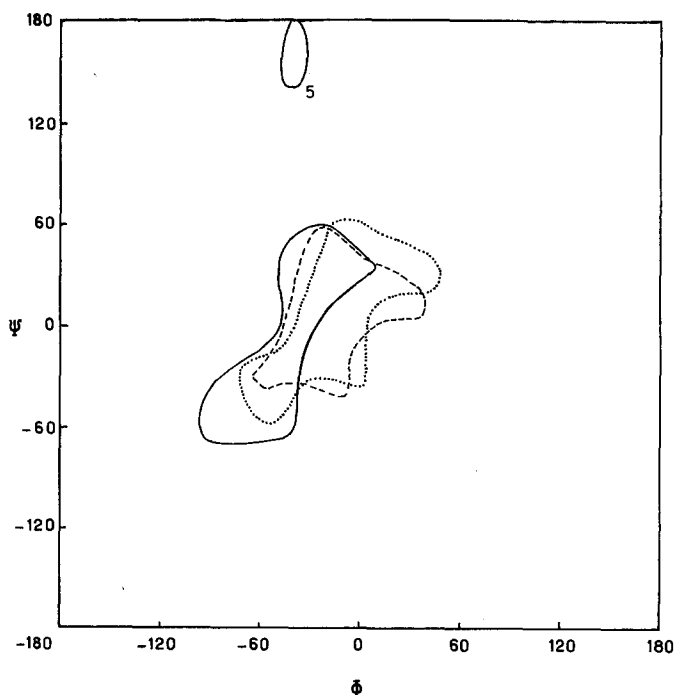


Fig. 3. Carte conformationnelle du maltose. Limites de 5 Kcal/mole au dessus du minimum global. — calculs quantiques, - - - calculs empiriques avec les fonctions de Kitaigorodskii [5], calculs empiriques avec les fonctions de Flory [4]

Dans les trois cas on constate que la rotation des deux cycles autour des deux liaisons C_1O et OC'_4 est relativement très restreinte puisque la molécule ne peut adopter de conformations stables que dans une zone en Φ et Ψ assez limitée et assez voisine de $\Phi = 0$, $\Psi = 0$. La surface d'énergie a un profil très abrupt dès qu'on sort de la zone limitée par la courbe de 10 Kcal/mole; elle prend rapidement des valeurs comprises entre 1000 et 10000 Kcal/mole.

b) Géométrie de Chu et Jeffrey

Nous avons étudié uniquement la zone $-120^\circ < \Phi < +40^\circ$, $-80^\circ < \Psi < 80^\circ$ avec un pas de 40° . En effet, une modification assez légère de la géométrie ne peut faire changer l'ordre de grandeur de l'énergie et on a vu qu'au delà de cette zone l'énergie valait de 1000 à 10000 Kcal/mole.

Les résultats sont portés sur la Fig. 4. En comparant avec la Fig. 3, on constate que le contour de 5 Kcal/mole coïncide ici presque avec les contours des empiristes. Il se peut qu'il y ait là une influence de la configuration α ou β du carbone anomérique C'_1 . En effet dans la 1^{ère}-géométrie on avait pris la configuration α pour garder un aspect de polymère à notre molécule, mais le maltose simple dimère est β en C'_1 . Dans la 2^e géométrie on a pris cette configuration β et on retrouve mieux les résultats des empiristes.

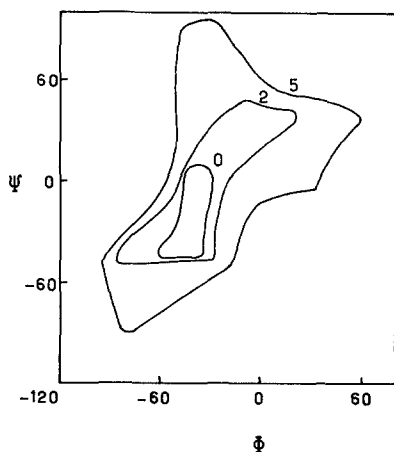


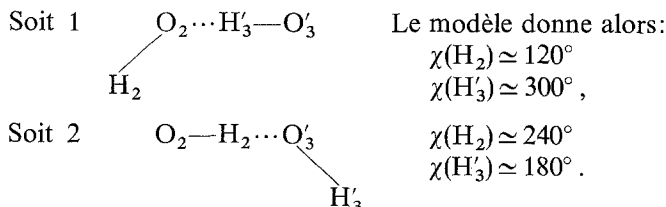
Fig. 4. Carte conformationnelle du maltose (géométrie du méthyl- β -maltopyranoside) en Kcal/mole

Les énergies minimales sont obtenues pour:

$$\text{Minimum } M: \{ \Phi = -40^\circ \quad \Psi = -40^\circ \} \quad E = 0,$$

$$\text{Minimum } M': \{ \Phi = -40^\circ \quad \Psi = 0^\circ \} \quad E = +0,55 \text{ Kcal/mole}.$$

Nous avons construit un modèle ayant une conformation telle que $\Phi = -40^\circ < \Psi < 0^\circ$. Ce modèle montre que les seuls groupements OH susceptibles d'interagir mutuellement sont O_2H_2 et O_3H_3 . Ils peuvent donner une liaison H maintenant la molécule dans cette conformation. Mais il faut pour cela que les hydrogènes soient correctement orientés. On voit aisément que cette liaison H peut être de 2 types:



Nous avons donc fait un calcul de minimisation globale sur les variables Φ , Ψ , $\chi(H_2)$, $\chi(H'_3)$ en partant des points M et M' et en testant les possibilités ① et ② (Tableau 1 et Fig. 5).

Les résultats montrent que la conformation des OH a une importance considérable sur l'énergie de la molécule et qu'on fausse le problème en la fixant *a priori*. (Voir Ref. [21] pour le cas analogue de monosaccharide.) En effet, le changement de valeurs de $\chi(H_2)$ et $\chi(H'_3)$ dans le cadre de l'hypothèse ① fait subir à M une fluctuation de 12,5 Kcal/mole et après minimisation on arrive à une énergie plus élevée que celle de départ (+1 Kcal/mole) tout en se rapprochant du minimum secondaire M' . Au contraire l'hypothèse ② est plus rentable car le point M ne subit pas une fluctuation trop grande par changements de $\chi(H_2)$ et $\chi(H'_3)$ (0,8 Kcal/mole) et correspond à un gain d'énergie après minimisation

Tableau 1. Minimisation des calculs sur le maltose

Conformation	Φ	Ψ	$\chi(H'_3)$	$\chi(H_3)$	E (Kcal/mole)	Point figuratif
Point M	-40	-40	180	180	0	M
Liaison H ①	-40	-40	120	300	+12,5	M
Après minimisation globale	-41,9	- 8,6	163,6	265,5	+ 1	P_1
Liaison H ②	-40	-40	240	180	+ 0,8	M
Après minimisation globale	-12,1	- 4,6	273,2	180	- 4	P_2
Point M'	-40	0	180	180	+ 0,5	M'
Après minimisation globale	-32,6	-21,5	182	180	- 0,6	P'

globale de 4 Kcal/mole ce qui est considérable. Il est donc raisonnable de conclure qu'une liaison H se fait entre O_2 et O'_3 et qu'elle a la configuration ②. La minimisation partant de M' confirme bien qu'on avait là un minimum secondaire puisque le point J' atteint a une énergie bien supérieure (+3,4 Kcal/mole) à celle de P_2 , véritable minimum. On a marqué ces divers minima sur la Fig. 5.

La comparaison de cet ensemble de résultats avec l'expérience indique un accord assez satisfaisant. Ainsi, d'après Chu et Jeffrey [18] on observe dans le monohydrate de méthyl- β -maltoside une liaison hydrogène $O_2H_2 \cdots O'_3$ qui donne à la molécule la conformation

$$\Phi = -8,2^\circ \quad \Psi = +9,2^\circ \quad (\text{Point } E \text{ de la Fig. 4}).$$

Notre conformation la plus stable (Point P_2 avec $\Phi = -12,1^\circ$, $\Psi = -4,6^\circ$ et une liaison H analogue) est à une dizaine de degrés près celle du maltopyranoside,

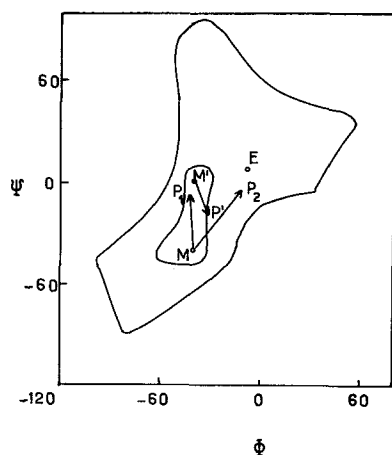


Fig. 5. Déplacement des minima sous l'effet de rotation des OH et de minimisation globale dans le maltose

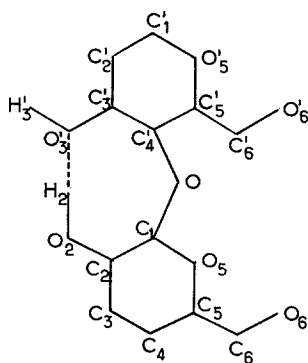


Fig. 6. La conformation la plus stable du maltose

ce qui peut être considéré comme satisfaisant puisque nous étudions une molécule de maltose isolée dans le vide, donc un problème non exactement identique.

La conformation de la molécule est indiquée sur la Fig. 6.

B) Cellobiose

Les résultats des premiers calculs sont transcrits sur la Fig. 7. Il apparaît immédiatement une différence essentielle avec le maltose. La cuvette de basse énergie est ici un plateau qui s'étend très largement. Pour la limite de

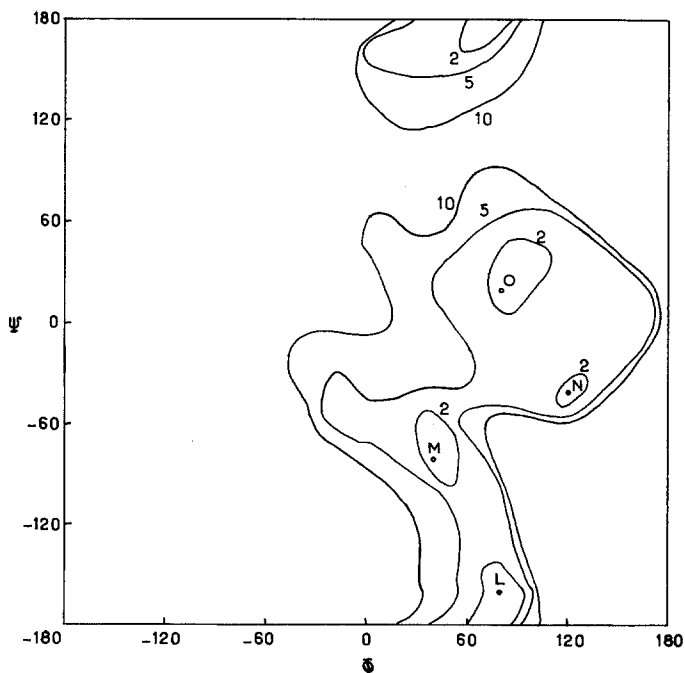


Fig. 7. Carte conformationnelle de la cellobiose. Energies en Kcal/mole par rapport au minimum global, pris comme zéro

Tableau 2. *Minimisation des calculs sur la cellobiose*

Conformation	Φ	Ψ	$\chi(H_3)$	E (Kcal/mole)	Point figuratif
	80	-160	300	+0,6	<i>L</i>
Après minimisation	78	-174	302	+0,2	<i>S</i>
	40	- 80	180	0	<i>M</i> ₁
Après minimisation	40,5	- 83,5	180,5	-0,2	<i>P</i> ₁
	40	- 80	300	+9	<i>M</i> ₂
Après minimisation	22,6	- 44	299,8	-2,6	<i>P</i> ₂
	120	- 40	0	+2,04	<i>N</i>
Après minimisation	97,6	- 24,4	- 9,8	-2,00	<i>Q</i>
	80	20	0	+4,13	<i>O</i>
Après minimisation	94,1	- 22	- 2,6	-2,87	<i>R</i>

5 Kcal/mole au dessus du minimum elle englobe l'espace entre

$$- 20^\circ < \Phi < 180^\circ \quad -180^\circ < \Psi < 80^\circ$$

au lieu de $-100^\circ < \Phi < 60^\circ \quad - 80^\circ < \Psi < 100^\circ$ pour le maltose.

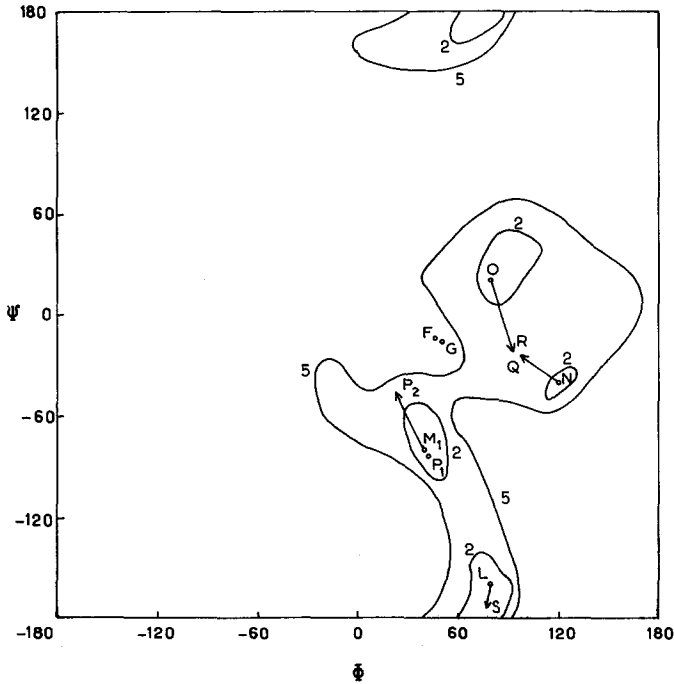


Fig. 8. Déplacement des minima sous l'effet de rotation des OH et de minimisation globale dans le cellobiose

De plus, on constate l'existence de quatre minima assez dispersés situés aux environs de:

$\Phi = 80^\circ$	$\Psi = -160$	Point <i>L</i>
$\Phi = 40^\circ$	$\Psi = -80^\circ$	<i>M</i>
$\Phi = 120^\circ$	$\Psi = -40^\circ$	<i>N</i>
$\Phi = 80^\circ$	$\Psi = 20^\circ$	<i>O</i>

au lieu d'une zône unique comme pour le maltose.

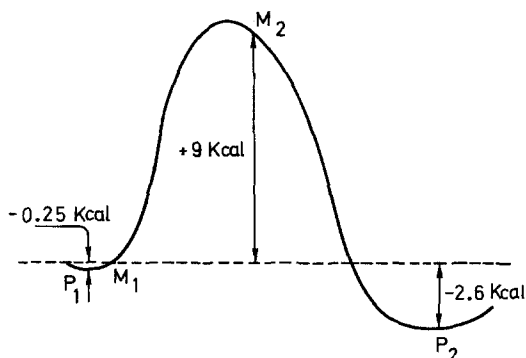


Fig. 9. Modèle de la surface d'énergie aux environs du point *M* dans la cellobiose

L'interprétation de cette surface est donc moins simple. En particulier la construction d'un modèle n'indique pas clairement les possibilités de liaison H. Nous avons donc minimisé systématiquement en partant des 4 points *L*, *M*, *N* et *O* et en nous laissant guider par l'expérience qui indique une liaison H entre O_3H_3 et O_5 (Tableau 2 et Fig. 8).

L'étude de ce tableau et de la Fig. 8 indique que:

a) Le point *S* est évidemment un minimum secondaire. Il est beaucoup moins stable que les points *Q* et *R* (de 3 Kcal/mole environ).

b) Pour le point *M* nous avons minimisé en partant de deux conformations différentes de O_3H_3 correspondant aux points M_1 et M_2 . On obtient des résultats très différents qui peuvent être interprétés par le schéma de la Fig. 9, modèle de la surface d'énergie autour du point *M*, compatible avec les résultats obtenus. En partant de M_1 on atteint le point P_1 et on ne peut pas arriver au point le plus bas P_2 . Un changement de conformation de O_3H_3 donne le point M_2 , ce qui montre une fois de plus que les OH ont une importance considérable.

c) A partir de M_2 , la minimisation locale permet d'atteindre P_2 , véritable minimum.

d) En partant de *N* et de *O* on atteint le même point *Q* ou *R* avec un gain d'énergie de 4 et 7 Kcal/mole respectivement.

e) *R* semble être le minimum absolu, mais P_2 a une énergie assez comparable.

La comparaison avec l'expérience n'est pas immédiatement très satisfaisante. Ainsi, Chu et Jeffrey [19] et Sundaralingam [20] indiquent comme résultats de leurs études cristallographiques l'existence d'une liaison H entre O_3H_3 et O_5 , et les valeurs $\Phi = 47^\circ 3'$, $\Psi = -14^\circ$ pour la conformation observée (Point *F* de la Fig. 8). Comme nos minima restaient assez lointains de *F* nous avons voulu

Tableau 3. Minimisation de l'énergie aux environs du minimum F de la cellobiose

	Φ	Ψ	$\chi(H'_3)$	E (Kcal/mole)	Point figuratif sur Fig. 8
	47°3	-14	0	+0,38	F
	47°3	-14	-20	-1,50	F
Après minimisation	50°75	-15,2	-17,1	-2,43	G
	47°3	-14	180	+6,10	F
Après minimisation	78°4	-39,2	179	+2,60	

calculer l'énergie de la molécule en ce point, pour différentes conformations de $O'_3H'_3$. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 3.

Ces résultats mettent encore en évidence l'importance des hydroxyles, puisque dans un cas on atteint un vrai minimum dont on était proche d'ailleurs, alors que dans l'autre on s'éloigne complètement du point expérimental pour arriver à un minimum secondaire qui reste assez haut. Il a suffi pour cela de changer $\chi(H'_3)$ de -20° à 180° . Nous constatons par ailleurs que le point G est pratiquement confondu avec F et que son énergie $-2,43$ Kcal/mole est comparable à celle de nos minima $P_2(-2,62)$ et $Q(2,87)$.

Dans l'ensemble les résultats sont donc moins bons, moins nets que pour le maltose. On obtient finalement 3 points de basse énergie sans pouvoir en choisir un plus particulièrement. Ce sont:

$$\begin{array}{l}
 P_2 \quad \Phi = 22^\circ,6 \quad \Psi = -44^\circ,15 \quad E = -2,62 \text{ Kcal/mole,} \\
 \left. \begin{array}{l} Q \\ R \end{array} \right\} \quad \Phi \simeq 95^\circ \quad \Psi = -23^\circ \quad E = -2,87 \text{ Kcal/mole,} \\
 \left. \begin{array}{l} E \\ F \end{array} \right\} \quad \Phi = -48^\circ \quad \Psi = -15^\circ \quad E = -2,43 \text{ Kcal/mole.}
 \end{array}$$

Pour toutes ces conformations un modèle moléculaire montre que la liaison $O'_3H'_3 - O_5$ peut s'établir. La molécule de cellobiose a l'aspect indiqué Fig. 10. De très récents calculs empirique [22] retrouvent certains de ces minima.

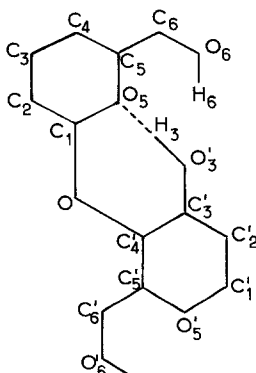


Fig. 10. La conformation la plus stable de la cellobiose

C) *Sucrose*

Les résultats sont présentés sur la Fig. 11. On constate que la zone de stabilité est très déplacée vers les Ψ positifs. La conformation d'origine $\Phi = 0$, $\Psi = 0$ est éloignée de la zone de basse énergie qui se situe vers $\Phi = -40^\circ$ à -20° , $\Psi = 110^\circ$ à 150° . La molécule a donc tendance à se replier sur elle-même et non à adopter une conformation étendue plane.

On peut expliquer cette situation par la présence des deux hydroxyméthyles qui peuvent former des liaisons H avec des oxygènes assez éloignés du cycle pyranosique puisque le groupe CH_2OH est le plus long substituant latéral de toute la molécule.

On constate sur un modèle moléculaire que pour $\Phi \simeq -30^\circ$ et $\Psi \simeq 130^\circ$ on peut facilement établir deux liaisons intramoléculaires entre O_5 et O'_6 d'une part et entre O_2 et O'_1 d'autre part.

Pour localiser plus exactement le minimum, nous avons fait un calcul de minimisation globale sur Φ , Ψ , $\chi(\text{H}'_6)$ et $\chi(\text{H}'_1)$. Il faut toutefois de plus fixer correctement O'_6 et O'_1 qui peuvent tourner autour de $\text{C}'_6 - \text{C}'_5$ et $\text{C}'_2 - \text{C}'_1$.

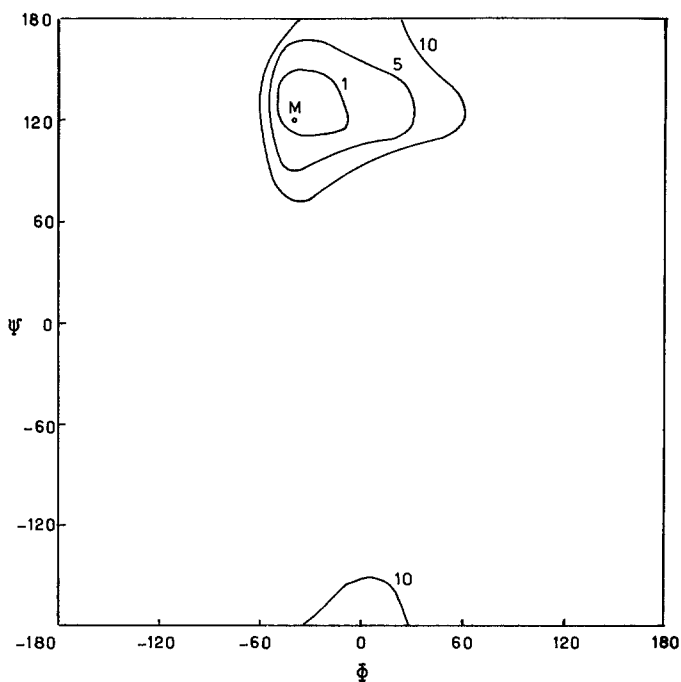


Fig. 11. Carte conformationnelle du sucrose. Energies en Kcal/mole par rapport au minimum global pris comme zéro

Tableau 4. Minimisation des calculs dans le sucrose

Φ	Ψ	$\chi(\text{H}'_1)$	$\chi(\text{H}'_6)$	E (Kcal/mole)
-40	+190	300	300	0
-40	120	305	310	-1,13

L'examen d'un modèle suggère les valeurs suivantes:

$$\text{Liaison } O'_1 - H'_1 \cdots O_2: \quad \chi(O'_1) = 60^\circ \quad \chi(H'_1) = 300^\circ \quad \chi(H_2) = 120^\circ,$$

$$\text{Liaison } O'_6 - H'_6 \cdots O_5: \quad \chi(O'_6) = 300^\circ \quad \chi(H'_6) = 300^\circ.$$

Les résultats du calcul de minimisation sont indiqués dans le Tableau 4.

Ils indiquent la localisation du minimum au point M de coordonnées $\Phi = -40^\circ$, $\Psi = 120^\circ$. La molécule a, dans cette conformation, l'aspect indiqué sur la Fig. 12.

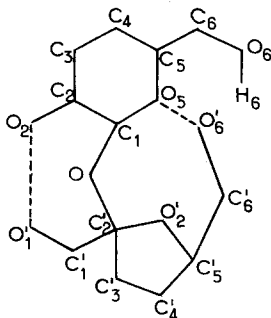


Fig. 12. La conformation la plus stable du sucrose

Conclusion

Ce travail montre que s'il est relativement aisé de trouver rapidement le contour général des zones de stabilité des disaccharides sur la carte conformationnelle habituelle, la localisation précise de minima et en particulier du minimum global peut présenter des difficultés appréciables, surtout lors de l'existence de plusieurs minima d'énergie comparable. Une minimisation tenant compte des orientations possible des groupements OH situés près de la liaison glycosidique est indispensable.

Bibliographie

1. Scheraga, H. A.: *Adv. physic. Org. Chemistry* **6**, 103 (1968).
2. Ramachandran, G. N., Sasisekharan, V.: *Advances Protein Chem.* **23**, 283 (1968).
3. Flory, J. P.: *Statistical mechanics of chain molecules*. New York: Interscience 1969.
4. Rao, V. S. R., Sundararajan, P. R., Ramakrishnan, C., Ramachandran, G. N.: dans: *Conformation of biopolymers*, G. N. Ramachandran ed., **2**, p.721. New York: Academic Press 1967.
5. — Yathindra, N., Sundararajan, P. R.: *Biopolymers* **8**, 325 (1969).
6. Sundararajan, P. R., Rao, V. S. R.: *Biopolymers* **8**, 305—313 (1969).
7. Rees, D. A., Skerrett, R. J.: *Carbohydr. Res.* **7**, 334 (1968).
8. Blackwell, T., Sarbo, A., Marchessault, R. H.: *J. molecular Biol.* **42**, 379 (1969).
9. Maigret, B., Pullman, B., Dreyfus, M.: *J. theoret. Biol.* **26**, 321 (1970).
10. Pullman, B., Maigret, B., Perahia, D.: *Theoret. chim. Acta (Berl.)* **18**, 44 (1970).
11. Diner, S., Malrieu, J. P., Jordan, F., Gilbert, M.: *Theoret. chim. Acta (Berl.)* **15**, 100 (1969) et les références qui y sont indiquées.
12. Rao, V. S. R., Foster, J. F.: *J. physic. Chem.* **67**, 951 (1963).
13. Brown, G. M., Lévy, H. A.: *Science* **141**, 921 (1963).

14. Chandler, J. P.: Simplex method et stepit method disponibles par le Quantum Chemistry Program Exchange (QCPE). Dept. of Chemistry, Indiana University Bloomington, Indiana.
15. Ramakrishnan, C., Ramachandran, G. N.: *Biophysical Journal* **5**, 909 (1965).
16. Ramachandran, G. N.: *Structural chemistry and molecular biology*, p. 77 (1968).
17. Hybl, A., Rundle, R. E., Williams, D. E.: *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 2779 (1965).
18. Chu, S. C., Jeffrey, G. A.: *Acta crystallogr.* **23**, 1038 (1967).
19. — — *Acta crystallogr. B* **24**, Part 6, 831 (1968).
20. Sundaralingam, M.: *Biopolymers* **6**, 189 (1968).
21. Sundararajan, P. R., Rao, V. S. R.: *Tetrahedron* **24**, 289 (1968).
22. Rees, D. A., Skerrett, R. T.: *J. chem. Soc. (London)* **1970** B, 189.

Professor B. Pullman
Institut de Biologie Physico-Chimique
Laboratoire de Biochimie Théorique
13, rue P. et M. Curie
F-75 Paris 5^e