



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

MÉMOIRE DE MASTER

Sciences de la matière
Chimie
Chimie Pharmaceutique

Réf. : Entrez la référence du document

Présenté et soutenu par :
Zergui Amira

Le : mercredi 26 juin 2019

Application de la méthode DFT dans l'étude quantitative des relations structure-activité d'un ensemble de composés à visées thérapeutique

Jury :

Mme. Djouamaâ Hanane	MCB	Université de Biskra	Présidente
Mme. Zekri Afaf	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
M. Boumedjane Youcef	MCA	Université de Biskra	Examineur

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il nous a données durant toutes ces années d'études.

Quelle trouvent dans ce travail l'expression de mes plus sincères remerciements.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à mon encadreur Madame Zekri Afaf pour son aide, ses conseils et sa patience.

Je tiens également à remercier les membres de jury de mon mémoire Melle. Djouamaâ Hanane et Mr. Boumedjane Youcef d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.

Je remercie également toutes les personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de cette mémoire qui ont aimablement accepté de suivre ce travail. Je les remercie également pour leurs conseils et leurs encouragements.

Je remercie mes enseignants surtout Mr. boukraa Aissam et tous le personnel de Science de Matière, et aussi à tous les étudiants de ma promo.

DÉDICACE

*A mon Père, Pour son amour et son
encouragement.*

*A ma mère, symbole d'affection, d'amour et de
sacrifices, avec toute ma reconnaissance.*

*A mes sœurs (kamilai) et mes frères Rami,
Akram, Abdelmalik Djellele ddine, Oussama.*

*A la Mémoire de mon frère « Badri »
rahimaho Allah .*

*A mes amis (Nour alhouda , Oumlkheir ,
Djamila , Salma Amina , Nisrine , Raouia
, Nassima, Sakina , Meriem , Fatima , Intissar
, Kinga, Kouider , Soufiane.*

A toute ma famille : Zergui, Allai.

A tous ceux que j'aime et que je respecte.

Au final, je me dédie ce travail.

Zergui Amira

Liste des tableaux	page
Tableau I.1 : Caractères organoleptiques des principaux sulfamides.	12
Tableau I.2: Point de fusion des principaux sulfamides.	13
Tableau I.3: Solubilité des principaux sulfamides.	13
Tableau II.1 : tableau de variance.	31
Tableau III.1 : les paramètres biologique.	37
Tableau III.2 : Structures chimique et activité biologique expérimentale des dérivés de (E) -N-Aryl-2-ethene sulfonamide.	44
Tableau III.3 : descripteurs moléculaires utilisés dans l'étude QSAR.	48
Tableau III.4 : Les matrices de corrélation entre les descripteurs obtenus par l'analyse MLR et l'activité biologique.	50
Tableau III.5 : les paramètres de validation croisée.	51
Tableau III.6: Les valeurs expérimentales, prédites et résiduelles.	52
Tableau III.7 : Les paramètres de lipinski des dérivés de (E) -N-Aryl-2-ethene sulfonamide.	54
Tableau III.8: les paramètres de veber des dérivés de (E) -N-Aryl-2-ethene sulfonamide.	56

Liste des Figures	Page
Figure I.1 : la prostate et les organes voisins.	5
Figure I.2: métabolisme intestinal de Prontosil.	7
Figure I.3 : Formule développée de sulfamide.	8
Figure I.4 : Formule développée de l'acide para-aminobenzoïque.	8
Figure I.5: Formule développée de l'acide folique.	8
Figure I.6: Formule développée du triméthoprim.	9
Figure I.7: Perturbation de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique par les sulfamides et les diaminopyridines.	9
Figure I.8 : Hydrolyse de la sulfasalazine 1 en sulfapyridine 2 et en acide 5-amino salicylique 3.	10
Figure I.9 : Structure de Sulfadiazine.	11
Figure I.10: Structure de sulfafurazole.	11
Figure I.11 : Structure de Sulfaméthizol.	12
Figure II.1 : Énergie de liaison.	24
Figure II.2: Elongation entre deux atomes.	24
Figure II.3 : Angle de torsion (ou dièdre) ϕ entre quatre atomes de carbone.	25
Figure II.4: Énergie de déformation des angles de valence.	25
Figure III.1: présentation de la méthodologie de QSAR.	36
Figure III.2 : Structure générale des sulfonamides.	44
Figure III.3: corrélation entre les activités biologiques expérimentales et prédites pour le modèle.	53
Figure III.4: Représentations graphique des valeurs résiduelles en fonction des valeurs expérimentales pour le modèle.	53

Liste des abréviations

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.

Ab-initio : en anglais first principales.

AM 1 : Austrin Model 1.

B3LYP : Becke 3 Lee-Yang-Parr.

Cap : Le cancer de la prostate.

CNDO : Complete Neglect of Differential Overlep.

DFT : La théorie d la fonctionnelle densité.

E_{total} : L'énergie totale.

GGA : Approximation de Gradient généralisé.

HF : Hartree-Fock.

HBD: Hydrogène Bond Donner.

HBA: Hydrogène Bond Acceptor.

HOMO : Orbitale Moléculaire plus Haut Occupée.

INDO : Intermediate Neglect of Differential Overlapping.

IC₅₀: Inhibitory Concentration of 50%.

LCAO : combinaison linéaire d'orbitales atomiques.

LDA : L'approximation de la densité Locale.

LOO : leave-one-out.

Log P: Coefficient de Partage.

LUMO: Orbitale Moléculaire plus bas Occupée.

MLR: Multiple linéaire régression.

MM: La Mécanique Moléculaire.

MR : Réfractivité molaire.

MM : mécanique moléculaire.

MINDO/3 : modified intermediate neglect of differentail, overlap 3.

MNDO : Modified Neglect.

MW : Molar Weight.

PSA : La surface polaire.

Pc : parachor.

P : Polarisabilité.

PM 3 : parametric method3.

QSAR : La Relation Quantitative Structure et Activité.

SAM 1 : Semi-ab-initio Model 1.

γ : La surface de tension.

μ : Le moment dipolaire.

SOMMAIRE

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale.....	1
Références biographiques.....	3
Chapitre I : Généralités sur la maladie du cancer de prostate et les sulfonamides.	
I.1.1.Introduction.....	4
I.1.2. Le cancer de la prostate.....	4
I.1.3.Les traitements.....	5
I.1.3.1.La radiothérapie externe.....	5
I.1.3.2.La curiethérapie.....	6
I.1.3.3.La chimiothérapie.....	6
I.1.3.4.Les ultrasons focalisés de haute intensité.....	6
I.1.3.5.L'hormonothérapie.....	6
I.2.L'historique de sulfonamide.....	7
I.2.1.Sulfonamide.....	7
I.2.2.Mécanisme d'action.....	8
I.3.Activité thérapeutique des sulfonamides.....	9
I.3.1.Sulfonamides à usage local.....	10
a) Effet local digestif.....	10
b) Effet local cutané.....	10
I.3.2.Sulfonamides à usage systémique.....	11
a) Sulfonamides à usage ORL.....	11
b) Les sulfamides urinaires.....	11
I.4.Propriétés chimiques des sulfamides.....	12
I.4.1.Caractères organoleptiques.....	12
I.4.2.Point de fusion.....	12
I.4.3.Solubilité.....	13
Références bibliographiques.....	14

Chapitre II: Généralités sur la modélisation moléculaire.

II.1.1.Introduction	17
II.1.2.Mécanique quantique.....	17
II.1.3. Base de la chimie quantique.....	18
II.1.4. Les méthodes ab –initio.....	19
II.1.5. La méthode semi-empirique.....	19
II.1.6. Méthode Hartree –Fock.....	19
II.1.7.La méthode de théorie densité fonctionnelle.....	20
II.1.7.1.Théorèmes de Hohenberg et Kohn.....	20
II.1.7.1.1 Le 1 ^{er} théorème.....	21
II.1.7.1.2. Le 2 ^{eme} théorème.....	21
II.1.7.2.L’approximation de la densité Locale (LDA).....	21
II.1.7.3.Approximation de Gradient généralisé.....	22
II.1.8. Base et fonctionnelle utilisée.....	22
II.1.8.1.La fonctionnelle B3LYP	22
II.1.8.2. La base 6-31G.....	22
II.1.9. Mécanique moléculaire.....	22
II.1.9.1.Le champ de force.....	23
II.1.9.2.Energie d’interaction entre atomes liés.....	23
II.1.9.2.1.Energie d’elongation.....	24
II.1.9.2.2.Energie de torsion	24
II.1.9.2.3.Energie de rotation (flexion).....	25
II.1.9.3.Energie d’interaction des atomes non-liés.....	25
II.1.9.3.1.Energie de van der Waals	25
II.1.9.3.2. Interactions électrostatiques.....	26
II.1.9.3.3.Energie de liaisons hydrogène.....	26
II.1.9.4. Dynamique moléculaire.....	27
II.2.Généralité sur la chimiometrie.....	27
II.2.1.La régression multiple linéaire RML	28
II.2.2.Test de la signification globale de la régression.....	28
II.2.2.1.coefficient de corrélation (R).....	28
II.2.2.2.Coefficient de détermination R ²	28
II.2.2.3.Le coefficient de détermination ajusté r ² adj.....	29
II.2.2.4.Déviatoin standard (SD).....	29

II.2.2.5. coefficient de corrélation de validation croisée R_{CV}^2	29
II.2.2.6. Le test de Student	29
II.2.2.7. Test Fischer-Snedecor (F).....	30
II.2.2.8. L'analyse de la variance	31
II.2.2.9. Coefficient de prédiction.....	31
II.2.2.10. Validation des modèles	31
Références bibliographiques.....	33

Chapitre III : Etude quantitative de la relation structure/activité biologique.

III.1.1. Introduction.....	36
III.1.2. Principe de QSAR	36
III.1.3. Paramètres biologiques.....	37
III.1.4. Les descripteurs QSAR.....	37
III.1.5. Les descripteurs physico-chimiques	38
III.1.6. Les descripteurs électroniques.....	38
III.1.7. Les descripteurs topologiques.....	38
III.1.8. Les applications de l'étude QSAR.....	38
III.1.9. Paramètres caractérisant structure moléculaire.....	39
III.1.9.1. Le poids moléculaire.....	39
III.1.9.2. La densité.....	39
III.1.9.3. Le volume moléculaire.....	39
III.1.9.4. L'indice de réfraction.....	40
III.1.9.5. Le parachor	40
III.1.9.6. La surface de tension.....	40
III.1.9.7. Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène.....	40
III.1.9.8. Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène	40
III.1.9.9. L'énergie totale.....	41
III.1.9.10. Le moment dipolaire.....	41
III.1.9.11. Les énergies des orbitales frontières.....	41
a) L'énergie HOMO.....	41
b) L'énergie LUMO.....	41
III.1.9.12. Polarisabilité.....	42
III.1.9.13. Réfractivité molaire (MR).....	42
III.1.9.14. Coefficient de partition (Log P)	42
III.2. Résultats et discussions.....	43

III.2.1.Données expérimentales.....	43
III.2.2.Méthodes des calculs utilisées.....	47
III.2.3.Développement des modèles QSAR	49
III.2.4.Validation des modèles QSAR.....	50
III.3.Etude des propriétés physico-chimiques, des paramètres de lipinski, de veber.....	54
III.3.1.Les règles de lipinski.....	54
III.3.2.Les règles de Veber	55
III.4.Logiciels utilisés.....	57
Références biographiques.....	58
Conclusion générale.....	61
Annexe.	

Introduction générale

Introduction générale

La chimie pharmaceutique est une discipline qui s'intéresse à la conception, à la préparation et à l'interprétation du mode d'action des médicaments. C'est une science qui tente, entre autres, d'établir des relations entre la structure chimique des drogues et leur activité biologique [1].

Le cancer est un problème de santé publique majeur. Le nombre de nouveaux cas de cancer en 2012 était estimé à 14,1 millions et 8,2 millions de morts. On a estimé en 2008 que plus de 70% des décès dus au cancer sont dus au développement des pays. La fréquence des cancers peut augmenter de 50%, avec 15 millions de nouveaux cas par an en 2020 [2,3].

De nombreux dérivés de sulfonamide ont été rapportés enfin montrer dans l'industrie pharmaceutique antitumorale significative Propriétés. Les sulfamides ont été les premiers médicaments utilisés et ils sont systématiquement utilisés comme agents préventifs et chimiothérapeutiques contre diverses maladies. Plus de 30 médicaments contenant cette caractéristique sont utilisés cliniquement, y compris l'antihypertenseur bosentan, antibactérien, antiprotozoaire, antifongique, anti-inflammatoire, et antagonistes non peptidiques des récepteurs de la vasopressine [4,5].

La relation quantitative structure-activité (QSAR) est l'un des outils les plus pratiques en physico-chimie computationnelle. L'idée fondamentale de QSAR consiste en la possibilité d'une relation entre un ensemble de descripteurs, et une réponse moléculaire. QSAR peut être considérée comme une règle calculée par ordinateur qui décrit quantitativement l'activité biologique en termes de descripteurs chimiques, il a été fréquemment utilisé pour prédire les activités biologiques des nouveaux composés [6].

La prédiction de l'activité biologique est basée sur des calculs mathématiques et statistiques, c'est pour cette raison on met le choix d'une méthode statistique, appelée la régression multilinéaire (MLR) [7].

Le principal objectif de ce travail est l'étude quantitative de la relation structure et l'activité inhibitrice (PIC_{50}) contre le cancer de prostate attendue dans des nouvelles molécules bioactives pour certains dérivés (E)-N-Aryl-2-éthène-sulfonamide.

Notre travail comporte trois chapitres. Dans le premier chapitre nous présenterons une étude bibliographique qui s'articule sur deux points : Le premier point consiste à des généralités sur les sulfonamides et le deuxième point sur la maladie de cancer de prostate.

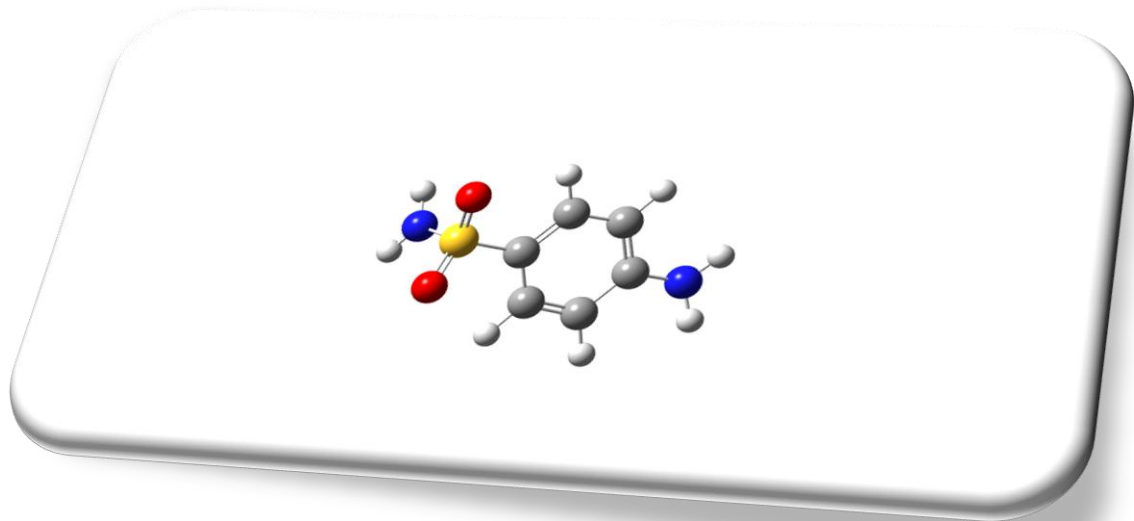
Introduction générale

Dans le deuxième chapitre, nous présenterons des généralités sur la modélisation moléculaire.

Le dernier chapitre présente les résultats obtenus par l'étude QSAR de l'activité anticancéreuse des dérivés (E)-N-Aryl-2-ethene-sulfonamide et leurs discussions.

Référence

- [1] L.João , Z.Mackey , E.Hansell , H.James. Mc.Kerrow , Alexandra Paulo , and Rui Moreira. "Antitrypanosomal and cysteine protease inhibitory activities of alkyldiamine cryptolepine derivatives." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* , vol.22 , no. 19 , pp.6256-6260 , 2012.
- [2] E. Esteve , D. Bazin, C. Jouanneau et al , "How to assess the role of Pt and Zn in the nephrotoxicity of Pt anti-cancer drugs?: an investigation combining μ XRF and statistical analysis. Part II: clinical application ,” *Comptes Rendus Chimie*,vol.19 , pp. 1580–1585 , 2015.
- [3] A.K . MorgansVan Bommel , A.C , Stowell, C.Abrahm , J.L. Basch , E. Bekelman , J.E. Berry , D.L. Bossi , A. Davis , I.D. De Reijke , T.M. and L.J .Denis , Development of a standardized set of patient-centered outcomes for advanced prostate cancer: an international effort for a unified approach. *European urology* , vol.68 , no.5 , pp.891-898.2015.
- [4] A.Kołaczek, I.Fusiarz, J.Ławecka, and D. Branowska. "Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: a brief review." *Chemik*,vol. 68, no.7 ,pp.620-628 , 2014.
- [5] A.Scozzafava , O.Takashi , A. Mastrolorenzo , and Claudiu T. Supuran , "Anticancer and antiviral sulfonamides." *Current medicinal chemistry* , vol.10 , no.11 , pp.925-953 , 2003.
- [6] G .Wermuth , "Designing prodrugs and bioprecursors ,” *The Practice of Medicinal Chemistry (Third Edition)* , 2008.
- [7] N.Goudarzi , M.Goudarzi , and T. Chen , "QSAR prediction of HIV inhibition activity of styrylquinoline derivatives by genetic algorithm coupled with multiple linear regressions." *Medicinal Chemistry Research*,vol. 21 , no. 4 , pp.437-443 , 2012.



**Chapitre I : généralités sur la
maladie du cancer de prostate et
les sulfonamides**

I.1.1.Introduction

Selon l'OMS, « cancer » est un terme général appliqué à un groupe de plus d'une centaine de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes malins — Plus simplement, le cancer est un terme général qui désigne l'ensemble des maladies pour lesquelles il existe une prolifération cellulaire anarchique au sein d'un tissu du corps humain. Une cellule normale est programmée pour se multiplier un nombre défini de fois puis mourir, selon le processus de l'apoptose.

La prostate est une glande fibromusculaire de forme et de taille comparables à celle d'une châtaigne. Glande génitale uniquement masculine, elle fait partie, avec les vésicules séminales, des glandes accessoires qui assurent la fabrication du liquide séminal. Ces vésicules séminales sont deux glandes annexes situées sur la face postérieure de la prostate. Ces vésicules débouchent dans la prostate pour se relier aux canaux déférents. Le liquide séminal qu'elles produisent, riche en fructose et protéines, est l'élément nutritif du sperme. Les sécrétions prostatiques acides, riches en zinc, acide citrique et albumine, favorisent la mobilité des spermatozoïdes [1].

Le cancer de la prostate (**Cap**) pose un problème de santé publique par sa fréquence et par sa gravité. Il est le cancer masculin le plus fréquent. Dans le monde, 670 000 nouveaux cas sont dénombrés chaque année dont 395 000 en Europe. En 2010, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en France était supérieur à 70 000, tandis que le nombre de décès avoisinait les 9200 cas. Son incidence est en forte augmentation (+8,5% par an entre 2000 et 2008) [2].

I.1.2. Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate se développe le plus souvent à partir de la portion périphérique de la glande à distance de l'urètre. La première phase de cancer correspond à la forme localisée du cancer, c'est-à-dire un cancer sans extension au-delà de la capsule prostatique. Il est généralement admis que les cellules tumorales dérivent de cellules normales, bien différenciées provenant de l'épithélium prostatique qui, sous l'action de facteurs tumorigènes (prédisposition génétique, facteurs environnementaux...) subissent des modifications précancéreuses aboutissant à un carcinome *in situ*, puis à un carcinome devenant plus agressif avec une perte de différenciation. L'extension du cancer se fait localement par envahissement de la glande prostatique qui précède le franchissement de la capsule prostatique. Il devient métastatique par voie hématogène et/ou lymphatique. Le

premier site métastatique est l'os, après envahissement des chaînes ganglionnaires iliaques [2].

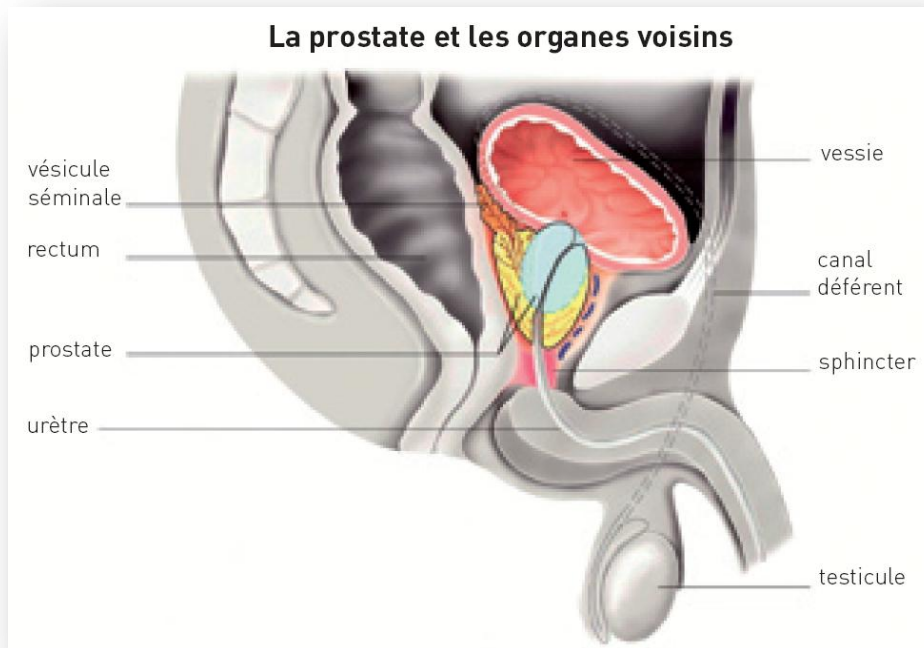


Figure1.1 : la prostate et les organes voisins.

I.1.3.Les traitements

I.1.3.1.La radiothérapie externe

Est une autre solution thérapeutique du cancer localisé de la prostate. Les techniques de radiothérapie évoluent sans cesse et se sont très largement améliorées, notamment grâce à l'imagerie médicale. La technique actuellement recommandée est celle de la radiothérapie conformationnelle avec modulation de l'intensité IMRT. Cette radiothérapie conformationnelle permet de cibler les tissus tumoraux et d'épargner au maximum les tissus sains environnants pour un même résultat carcinologique. Cette technique a aussi favorisé l'accroissement et l'escalade des doses utilisées avec une dose maximale de l'ordre de 80 Gy. La durée du traitement est d'environ 8 à 9 semaines. Il est en outre possible d'effectuer une irradiation des chaînes ganglionnaires citées précédemment. L'irradiation est recommandée pour les patients à risque intermédiaire ou élevé [1].

I.1.3.2.La curiethérapie

Est la troisième technique thérapeutique à visée curative. Elle consiste à placer une ou des sources radioactives au sein de la prostate. Les utilisés permanents perdent activité progressivement. En procédant par implantation, les doses radioactives distribuées au patient sont plus faibles et plus étalées dans le temps, le but principal étant de diminuer les effets secondaires pour le patient. L'implantation se fait en zone périphérique à distance de l'urètre. C'est une procédure de courte durée, de l'ordre d'une à deux heures, effectuée sous anesthésie générale. Les implants sont marqués avec des sources de faible énergie comme l'Iode 125 ou le Palladium 103. Il existe aussi des implants temporaires marqués avec de l'Iridium 192 [2].

I.1.3.3.La chimiothérapie

A une place reconnue dans les cancers de la prostate résistants à la castration (CPRC) : la mitoxantrone et le docétaxel ont fait la preuve de leur efficacité. Le docétaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10 mg/j de prednisone entraîne une amélioration de la survie comparable avec moins de complications thromboemboliques que la combinaison avec le phosphate d'estramustine, et est devenu le standard de traitement des formes résistants à la castration. L'addition d'estramustine à un inhibiteur de microtubules améliore l'intervalle de temps jusqu'à progression et la survie au prix d'une augmentation du risque thromboembolique (jusqu'à 7 %) justifiant une prévention par coumadine [3].

I.1.3.4.Les ultrasons focalisés de haute intensité

Délivrés sous anesthésie par voie transrectale sous contrôle échographique, entraînent une incontinence urinaire chez 12 à 35% des patients et une sténose de l'urètre ou du col vésical chez 17% des patients [4].

I.1.3.5.L'hormonothérapie

Au long cours par anti-androgènes, lorsqu'elle est indiquée dans les stades localisés après radiothérapie, altère la qualité de vie des patients souvent jeunes et sexuellement actifs de par la dysfonction érectile qu'elle engendre. Les bouffées vasomotrices sont aussi des effets secondaires invalidants [4].

I.2.L'histoire de sulfonamide

D'un point de vue historique, le prontosil est le premier sulfonamide dont l'activité thérapeutique ait été démontrée in vivo (travaux réalisés par Domagk en 1935, et qui démontrent que cette molécule présente une activité anti-bactérienne contre certaines formes de streptocoques). Par la suite Domagk a également observé que le prontosil est métabolisé dans l'organisme en sulfanilamide, et que l'apparition de ce métabolite, dont la synthèse a été accomplie en 1936, retarde la croissance bactérienne [5].

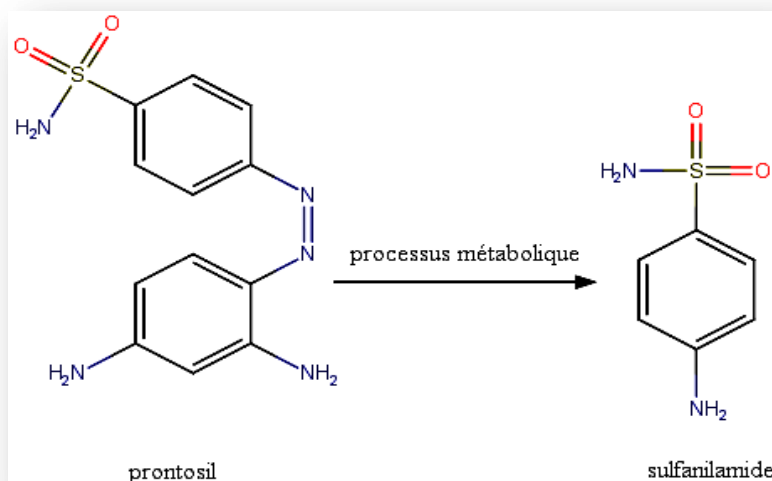


Figure I.2: métabolisme intestinal de Prontosil [5].

I.2.1.Sulfonamide

Sulfamides ont été les premiers médicaments largement utilisés et systématiquement utilisés comme agents de prévention et chimiothérapeutiques contre diverses maladies. Plus de 30 médicaments contenant cette fonctionnalité sont en utilisation clinique, y compris antifongique, anti-inflammatoire, antiprotozoaire, antibactérien, agent antihypertenseur bosentan, les antagonistes des récepteurs antagoniste de la vasopressine et traduction inhibiteurs de l'initiation. Certains dérivés de sulfonamide importants utilisés comme inhibiteurs de l'anhydrase carbonique d'importance commerciale. Ils sont également efficaces pour le traitement des infections urinaires, intestins et ophtalmiques, brûlures, rectocolite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde, la dysfonction érectile comme le sildénafil inhibiteur de la phosphodiesterase-5 – mieux connu sous son nom commercial, Viagra et l'obésité. Plus récemment, les sulfamides sont utilisés comme un agent anticancéreux, comme l'amprénavir inhibiteur de protéase antiviral VIH et dans la maladie d'Alzheimer [6].

I.2.2. Mécanisme d'action

L'acide para-aminobenzoïque (P.A.B.A.) permet la synthèse de l'acide folique intervenant dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, constituants de l'ADN et de l'ARN. Les sulfamides ayant une structure chimique qui rappelle celle du P.A.B.A., ils substituent alors ce dernier, inhibent la synthèse focale et empêchent ainsi la croissance des bactéries procaryotes, d'où leur rôle bactéricide [7].

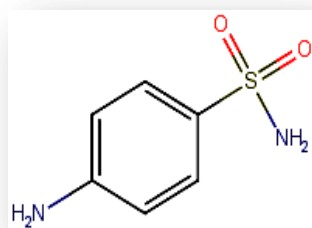


Figure I.3 : Formule développée de sulfamide [7].

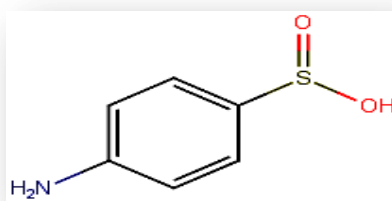


Figure I.4 : Formule développée de l'acide para-aminobenzoïque [7].

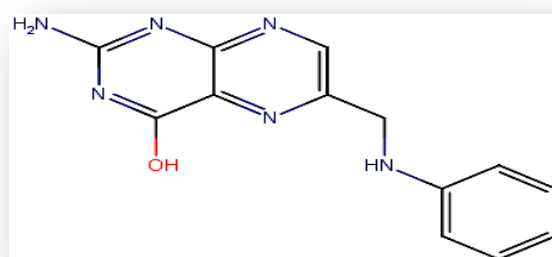


Figure I.5: Formule développée de l'acide folique [7].

L'action des sulfamides est potentialisée par la présence de molécules appelées diaminopyridines, qui inhibent la dihydrofolate réductase : enzyme bactérienne chargée de transformer l'acide folique en acide tétrahydrofolique. Le triméthoprime est une 2,4-diaminopyridine est généralement présent en association avec les sulfamides [7].

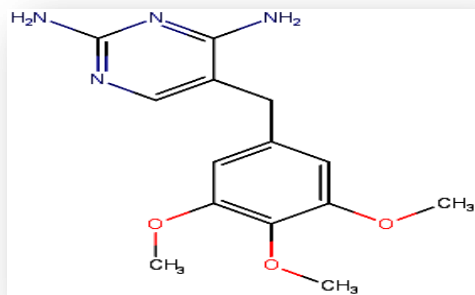


Figure I.6: Formule développée du triméthoprime [7].

Les sulfamides et les diaminopyridines affectent ainsi deux étapes consécutives de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique de la façon suivante : les sulfamides, en tant qu'analogues de l'acide para-aminobenzoïque par leur groupe sulfanilamide et les diaminopyridines inhibent la synthèse d'acide dihydroptéroïque en inhibant de manière compétitive la dihydroptéroate synthétase [7].

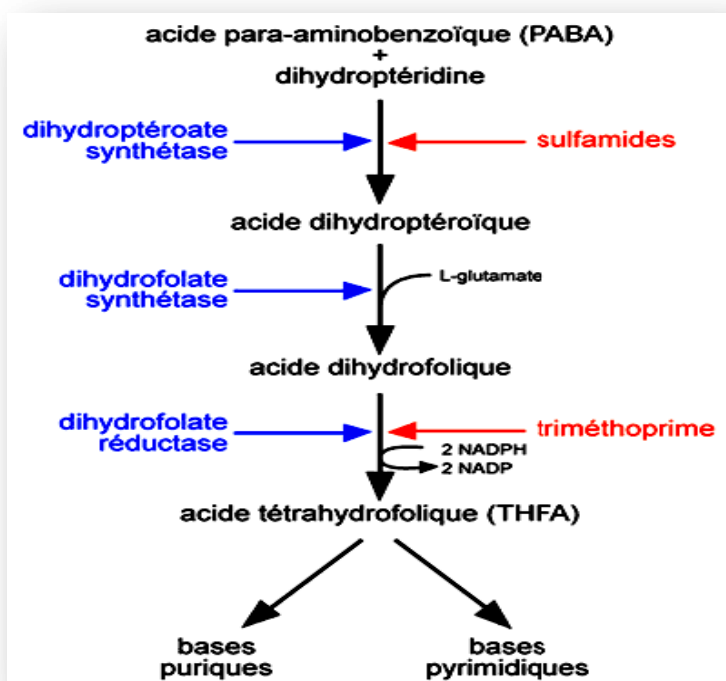


Figure. I.7: Perturbation de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique par les sulfamides et les diaminopyridines [7].

I.3. Activité thérapeutique des sulfonamides

Les sulfonamides sont connus depuis longtemps dans le traitement des maladies infectieuses. Mais, vu que l'émergence de risque toxiques et de résistances, ils ont été

remplacés par d'autres agents antibactériens tels que la pénicilline. Par conséquent, dans la dernière décennie il ya quelques sulfonamides anti- infectieux commercialisés [8].

En général, les sulfonamides ne sont pas utilisés individuellement mais la plupart sont employés sous formes associées. Selon leur mode d'action on peut les classer en deux groupes: les sulfonamides à usage local et les sulfonamides à usage systématique [9].

I.3.1.Sulfonamides à usage local

a) Effet local digestif

Les sulfonamides montrent une grande efficacité dans le traitement des infections intestinale. La sulfasalazine (SALAZOPYRINE®) est hydrolysée dans l'intestin en sulfapyridine (sulfamide antibactérien) et en acide 5-amino-salicylique (5-ASA) qui a un effet anti inflammatoire. En effet, cet acide est le responsable de l'activité thérapeutique ou son utilisation dans le traitement de la rectocolite hémorragique. En effet, cet acide est le responsable de l'activité thérapeutique ou son utilisation dans le traitement de la rectocolite hémorragique (Figure I.8) [10].

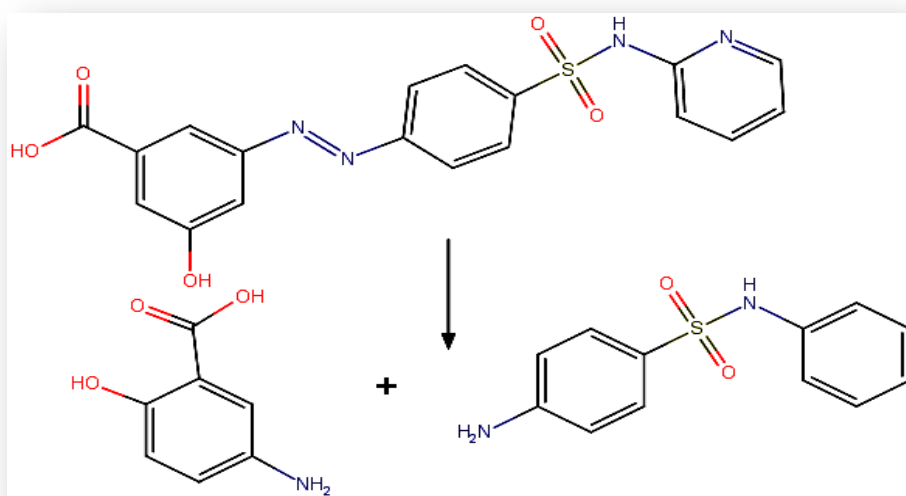


Figure I.8 : Hydrolyse de la sulfasalazine 1 en sulfapyridine 2 et en acide 5-amino salicylique 3 [10].

b) Effet local cutané

La sulfadiazine (FLAMMAZINE®) est utilisée par le traitement des brûlures et des plaies infectées. Elle se présente sous la forme d'une crème à 1% à appliquée quotidiennement en fine couche sur la peau (Figure I.9) [11].

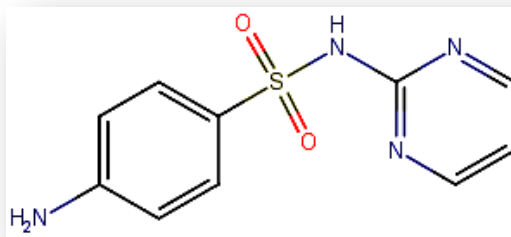


Figure I.9 : Structure de Sulfadiazine [11].

I.3.2. Sulfonamides à usage systémique

Ces sulfonamides sont absorbés par le tube digestif et diffusent dans l'ensemble de l'organisme. Ils peuvent ainsi être utilisés dans le traitement des majorités des infections.

a) Sulfonamides à usage ORL

Le sulfafurazole (PEDIAZOLE®) est indiqué dans le traitement des infections à *Haemophilus influenzae*, en association avec l'érythromycine. Ce sulfamide diffuse bien dans l'oreille moyenne, ce qui rend son utilisation efficace dans le traitement de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant (Figure I.10) [12].

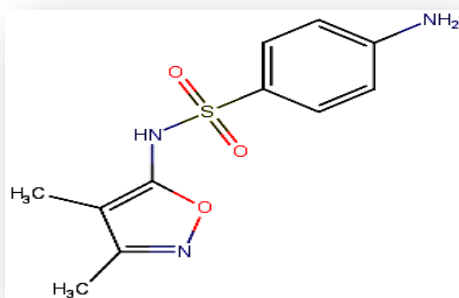


Figure I.10: Structure de sulfafurazole [12].

b) Les sulfamides urinaires

Le Sulfaméthizol (RUFOL®) est appliqué dans le traitement de la cystite aiguë Non compliquée chez la femme à cause de sa utilisation à très forte concentration et son élimination est urinaire [11].

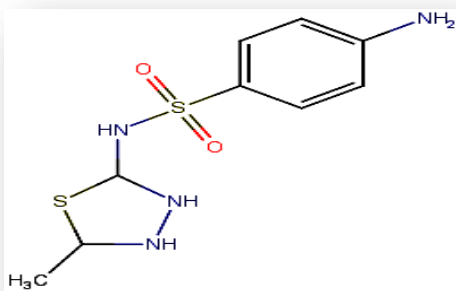


Figure I.11 : Structure de Sulfaméthizol [11].

I.4. Propriétés chimiques des sulfamides

I.4.1. Caractères organoleptiques

Les sulfamides se présentent sous forme de poudres cristallines blanchâtres ou Jaunâtres, à l'exception des dérivés azoïques colorés, inodores et de saveur amère (tableau I.1) [13].

Tableau I.1 : Caractères organoleptiques des principaux sulfamides.

Sulfamide	Caractères organoleptiques
Sulfadiazine	Poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre, inodore et insipide [14].
Sulfadiméthoxine	Poudre cristalline blanche, quasiment inodore [15].
Sulfadimidine	Poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre, inodore et de saveur légèrement amère [14].
Sulfadoxine	Poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre [15].
Sulfaméthoxazole	Poudre cristalline blanche à blanc cassé, quasiment sans odeur [15].
Sulfaméthoxypyridazine	Poudre cristalline très légèrement jaune, inodore, de saveur amère [14].
Sulfaquinoxaline	Poudre cristalline jaunâtre, inodore [15].

I.4.2. Point de fusion

Le point de fusion est propre à chaque dérivé. Il peut être utilisé pour caractériser (tableau I.2).

Tableau I. 2: Point de fusion des principaux sulfamides [14].

Sulfonamide	Point de fusion	Sulfonamide	Point de fusion
Sulfadiazine	253 à 256	Sulfadoxine	197 à 200 °C
Sulfadiméthoxine	198 à 204	Sulfaméthoxazole	168 à 172 °C
Sulfadimidine	197 à 200	Sulfaméthoxypyridazine	180 à 183°C

I.4.3.Solubilité

A l'état de base, les sulfamides sont pratiquement insolubles dans l'eau (quelques milligrammes par litre). Ils sont assez solubles dans l'alcool, l'acétone, mais non dans le chloroforme, le benzène et l'éther. Cependant les dérivés porteurs de fonctions méthoxy sont beaucoup plus lipophiles et se solubilisent dans ces solvants (tableau I.3).

Tableau I.3: la Solubilité des principaux sulfamides.

Sulfamide	Solubilité
Sulfadiazine	Peu soluble dans l'acétone, très peu soluble dans l'alcool à 90°C et dans l'eau à 20°C. Pratiquement insoluble dans l'éther et le chloroforme [14].
Sulfadiméthoxine	Soluble dans CIH dilué et dans les solutions aqueuses de carbonates alcalins. La solubilité dans l'eau varie avec le pH : à pH 4,1 = 4,6 mg/ 00 ml, à pH 8,7 = 5170 mg/100 ml [14].
Sulfadimidine	Soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans l'alcool à 90, très légèrement soluble dans l'eau à 15° et dans l'éther éthylique [14].
Sulfadoxine	Très légèrement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther [15].
Sulfaméthoxazole	Pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éther et le chloroforme, soluble dans l'acétone, modérément soluble dans l'alcool [15].
Sulfaméthoxypyridazine	Soluble dans l'acétone, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'eau [14]

Sulfaquinoxaline	Pratiquement insoluble dans l'eau et l'éther, très légèrement soluble dans l'alcool [15].
-------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------

Références bibliographiques

- [1] X.François ,R.Schmidt, cancer de la prostate : revue d'informations pour le pharmacien d'officine, thèse doctorant, université de Nantes, franca, 2012.
- [2] G. Ploussard, Biomarqueurs émergents dans le cancer de prostate : à propos de la β -tubuline de classe III et du score urinairePCA3, thèse de doctorat, Université Paris-Est, 2011.
- [3] A.M.Ahid ,hormonothérapie de 2^{ème} ligne dans le cancer de la prostate résistant à la castration chimio-naïf, thèse doctorat, université Mohammed V – rabat ,Maroc , 2017.
- [4] C.Violaine, controverse scientifique autour du dépistage du cancer de la prostate: influence sur l'attitude des médecins généralistes pour eux-mêmes et leur famille, thèse doctorat ,université pierre et marie curie (paris 6) ,2012.
- [5] S. Alaoui, Synthèse innovante d'une nouvelle famille de sulfonamideisoxazoles, 1, 2,3-thiazoles et N-nucléosides par cycloaddition dipolaire-1,3 et des réactions tandem sous ultrasons: application en cancérologie, Thèse de doctorat, Université Mohammed V-Rabat, 2017.
- [6] A.Kołaczek, I. Fusiaryz, J.Ła wecka, Danuta Branowska – Institute of Chemistry, Siedlce University, Siedlce, Poland Please cite as: chemik,vol. **68**, pp 620–628, 2014.
- [7] C.Ben Azzedine , Mise au point d'une méthode analytique de détermination des résidus de Sulfamides dans les œufs, rapport de stage, centre national des sciences et technologies nucléaires, Tunis, 2009.
- [8] Moulin, M, Coquerel. A. Pharmacologie.2^{ème} édition. Paris: Masson., 2000.
- [9] A. Ghouarie ,M.belferragui ,S.henine ,K. yacoubé, étude de la formation des complexes d'inclusion des sulfonamides par la cyclodextrine , mémoire magister, université larbi ben m'hidi Oum el bouaghi ,2017.
- [10] Lavoisier., Information hospitalière, édition Paris : Lavoisier, 2004.
- [11] S. Cheraiet-hessainia, synthèse de nouveaux cyclosulfamides contenant le motif phosphonate.activite antibactérienne, thèse doctorant ,université badji mokhtare, Annaba, 2013.
- [12] J. Jacqueline V. "The reported prevalence of urinary symptoms in women in one rural general practice." Br J Gen Pract ,vol. 40, no. 337 ,pp.335-337,1990.

[13] B.Joseph-Enriquez ,G.Milhaud,M.Kolf-Claww . Sulfamides, quinolones, nitrofuranes et nitroimidazoles à propriétés antibactériennes. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Pharmacie-toxicologie, 1999.

[14] F.Dorvault , L'Officine. 20ème éditions. Paris, Vigot, 1978.

[15] Jennifer,M.Delizy, les sulfamides potentialises, revue bibliographique des utilisations chez les carnivores domestiques et les nouveaux animaux de compagnie, École nationale vétérinaire d'alfort, 2004.

Chapitre II : Généralités sur la modélisation moléculaire

II.1.1.Introduction

La chimie assistée par ordinateur (en anglais : Computational Chemistry) appelée aussi chimie théorique ou modélisation moléculaire est une discipline qui permet de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules aux moyens de programmes informatiques. Le développement des outils informatiques a permis de mettre au point des techniques de calculs de plus en plus poussées, rendant ainsi possible l'étude des systèmes de plus en plus complexes [1,2]

Les objectifs de la modélisation moléculaire sont principalement : la visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales, l'obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies et la prédiction qualitative des propriétés des molécules [3]. Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle "**Rational design**" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation [4].

Le but de la modélisation moléculaire de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [5] :

- ✚ Les méthodes quantiques.
- ✚ La mécanique moléculaire.
- ✚ La dynamique moléculaire.

II.1.2.Mécanique quantique

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

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels

électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [6].

II.1.3. Base de la chimie quantique

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point être présentés par des orbitales. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger qui s'écrit pour les états stationnaires [7]

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Où E est l'énergie associée à la fonction d'onde $\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n, t)$, obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps. \hat{H} : Hamiltonien totale d'une molécule comportant N noyaux et n électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsion entre électrons, terme de répulsion entre noyaux, et le terme d'attraction électrons -noyaux). Dans le cas d'un système composé de n électrons en interaction avec N noyaux et décrits par la fonction d'onde poly-électronique $\Psi = \Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n)$ d'énergie E , l'hamiltonien total du système est défini en unités atomique [7].

$$\hat{H} = \sum_{k=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{k=1}^{2n} \sum_{k>1}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r_{kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2)$$

L'Hamiltonien contient les contributions suivantes :

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} + \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{Ne} \quad (3)$$

✓ énergie cinétique des noyaux : $\hat{T}_N = - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2 \quad (4)$

✓ énergie cinétique des électrons : $\hat{T}_e = - \sum_{k=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_k^2 \quad (5)$

✓ interaction noyaux – noyaux : $\hat{V}_{NN} = \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (6)$

✓ interaction noyaux – électrons : $\hat{V}_{Ne} = \sum_{K=1}^{2N} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A}{r_{KA}} \quad (7)$

✓ interaction électrons – électrons : $\hat{V}_{ee} = \sum_{k=1}^{2n} \sum_{l>k}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r_{kl}} \quad (8)$

II.1.4. Les méthodes ab -initio

Les méthodes ab initio sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureusement calculées et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA. Dans les méthodes ab-initio, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie [8], lorsque ces méthodes sont poussées vers leurs limites, elles approchent de la solution exacte de l'équation de Schrödinger non-relativiste. Si l'on veut obtenir un accord exact avec l'expérience, il est nécessaire d'inclure les termes relativistes et de spin-orbital, les deux n'étant importants uniquement pour les atomes lourds. Dans toutes ces approches, en plus du choix de la méthode, il est nécessaire de choisir une base adéquate. Cette base (au sens mathématique du terme) est un ensemble de fonctions, habituellement centrées sur les différents atomes de la molécule, qui sont utilisées pour étendre les orbitales moléculaires par le postulat de combinaison linéaire d'orbitales atomiques (LCAO). Les méthodes ab initio nécessitent donc d'établir un niveau d'application de la théorie (méthode) et une base [9].

II.1.5. La méthode semi-empirique

Les méthodes semi-empiriques sont exclusivement basées sur l'expérience. Elles sont dérivées des méthodes ab-initio dont elles reprennent le principe en ne considérant que les électrons de la couche de valence de chaque atome et en négligeant certaines intégrales rendant compte du recouvrement des orbitales entre elles. Ces approximations sont alors compensées par la mise en jeu de grandeurs physiques expérimentales. Les méthodes semi empiriques sont généralement utilisées pour traiter de grosses molécules, afin d'obtenir une première description de ses propriétés moléculaires (structure, réactivité). On distingue plusieurs variantes : **CNDO**, **INDO**, **MINDO/3**, **MNDO**, **AM 1**, **PM 3**, **SAM 1** [4].

II.1.6. Méthode Hartree –Fock

En 1927, Hartree propose une méthode permettant de calculer des fonctions d'ondes poly-électroniques approchées en les écrivant sous la forme de produits de fonctions d'ondes mono-électroniques [10].

La méthode de Hartree-Fock permet une résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à n électrons et N noyaux dans laquelle la fonction d'onde poly-électronique Ψ_{HF} est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater composé

de spin-orbitales mono-électroniques qui respecte l'antisymétrie de la fonction d'onde [11] :

$$\Psi (1,2,\dots,N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_{1\alpha}(1) & \phi_{1\beta}(1) & \dots & \phi_{N/2\alpha}(1) & \phi_{N/2\beta}(1) \\ \phi_{1\alpha}(2) & \phi_{1\beta}(2) & \dots & \phi_{N/2\alpha}(2) & \phi_{N/2\beta}(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \phi_{1\alpha}(n) & \phi_{1\beta}(n) & \dots & \phi_{N/2\alpha}(n) & \phi_{N/2\beta}(n) \end{vmatrix} \quad (9)$$

Fock eut l'idée de corriger la méthode de Hartree en utilisant le principe variationnel dans laquelle la fonction d'onde approchée est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater. La répulsion coulombienne électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte. Seul son effet moyen est inclus dans le calcul. Des développements supplémentaires sont nécessaires pour résoudre l'équation de Schrödinger pour des systèmes poly-électroniques. La méthode de Roothaan est basée sur la méthode LCAO ("linear combination of atomic orbitals") qui décrit les orbitales moléculaires en terme de Combinaison linéaire d'orbitales atomiques. Les orbitales atomiques utilisées pour représenter les orbitales moléculaires constituent ce qui est appelé les "bases " du système; plus ces bases sont étendues plus les orbitales moléculaires seront proches de celles obtenues en résolvant directement les équations HF, avec la limite HF pour des bases de dimensions infinies. La carence majeure de la méthode HF est le manque de Corrélation électronique [11].

II.1.7.La méthode de la théorie de densité fonctionnelle

La théorie de la fonctionnelle densité (DFT) est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [12], qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, $\rho(\mathbf{r})$, et que toute densité, $\rho'(\mathbf{r})$, autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure. Ainsi contrairement aux méthodes précédentes, la théorie de la fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe, ψ à 3N-dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale ρ [13]. Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation : les fonctionnelles locales, les fonctionnelles à corrélation du gradient et les fonctionnelles hybrides.

II.1.7.1.Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Le principe de la DFT est fondé sur les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn [12, 14,15]. Après avoir corrigé la théorie de la DFT proposée par Fermi et Thomas [16], ils énoncent dans leur article publié en 1964 ces 2 théorèmes :

II.1.7.1.1 Le 1^{er} théorème

Lorsqu'un système de particules (N électrons) sont en interaction dans un potentiel externe V_{ext} les propriétés physiques principalement l'énergie totale de l'état fondamental sont une fonctionnelle unique de la densité ρ (fonction universelle). Cela est vrai si et seulement s'il n'y a pas de dégénérescence de l'état fondamental. Cette fonctionnelle $F[\rho]$ est indépendante de $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$

L'énergie totale du système électronique s'écrit comme suit [16] :

$$E = F[\rho(\mathbf{r})] + \int V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (10)$$

Avec :

$$F[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + U_{\text{ee}}[\rho(\mathbf{r})] \quad (11)$$

II.1.7.1.2. Le 2^{ème} théorème

La densité de charge qui minimise l'énergie totale du système correspond à la densité ρ_0 de l'état fondamental.

$$E[\rho_0(\mathbf{r})] = \min E[\rho(\mathbf{r})] \quad (12)$$

Connaissant $F(\rho)$ il sera aisé d'utiliser le principe variationnel pour déterminer l'énergie totale et la densité électronique de l'état fondamental pour un potentiel donné. Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne nous donnent cependant aucune information sur la forme de la fonctionnelle universelle $F(\rho)$ [16].

II.1.7.2.L'approximation de la densité Locale (LDA)

Afin d'obtenir une bonne approximation de la fonctionnelle d'échange-corrélation Kohn et Sham proposait dès 1965 l'approximation de la densité locale (LDA). Dans cette approximation, on suppose que la densité électronique varie suffisamment lentement à l'intérieur du système pour que l'on puisse écrire :

$$E_{\text{XS}}^{\text{LDA}} = \int \epsilon_{\text{XS}}[n(\mathbf{r})] n(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (13)$$

Où ϵ_{XS} est l'énergie d'échange-corrélation par électron d'un gaz homogène d'électrons de densité $n(\mathbf{r})$. En d'autres termes, on postule qu'autour de chaque point \mathbf{r} , on peut remplacer le système réel par un gaz homogène d'électrons de densité $n(\mathbf{r})$. L'idée de base de la **LDA** est qu'il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant, sur des portions infinitésimales, les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale du système inhomogène. Cette approximation est

raisonnable pour des systèmes faiblement inhomogènes, elle permet d'obtenir dans de très nombreux cas une bonne description des propriétés de l'état fondamental, cette observation doit néanmoins être tempérée en plusieurs domaines. La LDA donne, par exemple une très mauvaise estimation du gap des isolants et semi-conducteur. Il existe de nombreux travaux de paramétrisation de $\epsilon[n(\mathbf{r})]$, par exemple ceux proposée [17].

II.1.7.3. Approximation de Gradient généralisé

La plupart des corrections apportées à la LDA sont nées de l'idée consistant à tenir compte des variations locales de la densité à travers son gradient, dans le but de prendre en compte l'inhomogénéité du système. L'énergie d'échange-corrélation dans l'approximation du gradient généralisé (GGA) est une fonctionnelle des densités de charges locales et de leurs gradients s'écrivent de la forme générale suivante [18]

$$E_{XC}^{GGA}[n(\mathbf{r})] = \int \epsilon_{xc}(n(\mathbf{r}), \nabla n(\mathbf{r})) n(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (14)$$

Les différentes GGA qui existent diffèrent l'une de l'autre par le choix de la fonctionnelle.

Nous avons utilisé la forme de GGA proposé par Perdew-Burke et Enzerhoft.

La fonctionnelle d'échange corrélation reste la seule approximation liée à la DFT, mais d'autres approximations sont nécessaires pour l'étude du système [19].

II.1.8. Base et fonctionnelle utilisée

II.1.8.1. La fonctionnelle B3LYP

La B3LYP représente le fonctionnel hybride la plus populaire de la chimie computationnelle. Elle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993. La particularité de cette fonctionnelle est de présenter une combinaison linéaire entre des fonctionnelles [20].

II.1.8.2. La base 6-31G

La base 6-31G est constituée de deux familles de fonctions, une fonction de base approchée par 6 gaussiennes pour décrire les électrons de cœur et deux fonctions de base approchées respectivement par trois gaussiennes «interne» et une gaussienne «externe» pour décrire les électrons de valence [21].

II.1.9. Mécanique moléculaire

En mécanique moléculaire (MM), la description des systèmes se base sur un formalisme proche de la physique classique. En effet, les atomes sont considérés comme des sphères dures incompressibles, portant des charges partielles fixes, liées les uns aux

autres par des liaisons assimilées à des ressorts. La mécanique moléculaire s'appuie sur le champ de force qui est une somme de termes énergétiques, harmoniques, représentant les interactions liantes et non liantes qui ont lieu à l'intérieur d'une molécule ou entre plusieurs molécules. Les paramètres du champ de force sont obtenus à partir de données expérimentales telles que l'étude par spectroscopie infrarouge de la vibration des liaisons ou encore la mesure de la longueur des liaisons par cristallographie aux rayons X. Des méthodes ab initio telle que la mécanique quantique peuvent également apporter des informations sur les angles de torsions ou sur la fréquence de vibration des liaisons par exemple [22].

II.1.9.1. Le champ de force

L'expression « champ de force » recouvre l'ensemble des fonctions ainsi que les paramètres associés aux différents types d'atomes qu'elles contiennent. Les paramètres ne sont pas des constantes de force et sont caractéristiques d'un champ de force et non d'une molécule, ils vérifient donc le principe dit de "transférabilité" sur lequel repose l'intérêt de cette méthode. Le but est de construire un modèle mathématique qui décrive un ensemble de molécules [23].

L'énergie totale peut être décomposée en deux termes [22] :

$$E_{\text{totale}} = E_{\text{liante}} + E_{\text{non-liante}} \quad (15)$$

L'énergie liante regroupe les atomes liés par au plus deux ou trois liaisons covalentes.

Elle se décompose en plusieurs termes :

$$E_{\text{liante}} = E_{\text{liaison}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}} \quad (16)$$

Au delà, l'énergie est calculée sous forme d'énergie non-liante :

$$E_{\text{non-liante}} = E_{\text{elec}} + E_{\text{vdW}} \quad (17)$$

II.1.9.2. Energie d'interaction entre atomes liés

Les potentiels utilisés sont du même type que ceux utilisés en analyse vibrationnelle. La déformation du squelette décrite par l'élongation des liaisons et distorsion des angles de valence. Ces déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique qu'avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaison "covalentes" [24].

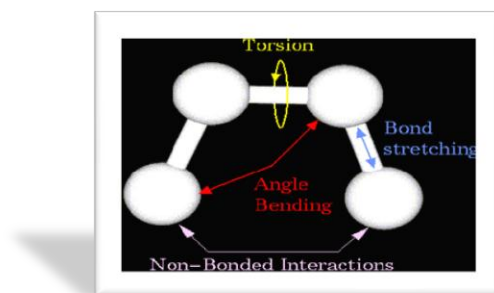


Figure II.1 : Énergie de liaison.

II.1.9.2.1.Énergie d'élongation

Définit l'énergie mise en jeu par les variations de la longueur r des liaisons après extension et compression à partir de leurs valeurs d'équilibre [25].

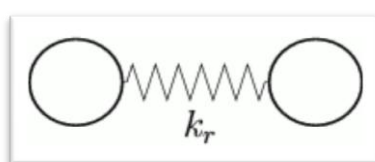


Figure II.2:Élongation entre deux atomes.

$$E(r)=1/2[k_r(r - r_0)^2] \quad (18)$$

r_0 : longueur de liaison à l'équilibre

k_r , constante de force

k_θ : constante de force

II.1.9.2.2.Énergie de torsion

L'énergie de torsion (ou stretching) représente le terme de rotation autour des liaisons. quatre atomes, séparés par trois liaisons, les paramètres tels que la barrière énergétique de rotation V_n , le nombre de minima énergétiques n , la phase à l'origine γ et l'angle dièdre φ permettent de calculer l'énergie de torsion par l'équation suivante : E_{torsion}

$$V_{n=2} \sum [1 + \cos(n\varphi - \gamma)] \quad (19)$$

Enfin, il existe des champs de force où des termes supplémentaires dépendant de coordonnées internes (liaison, angle, angle dièdre) peuvent être ajoutés.

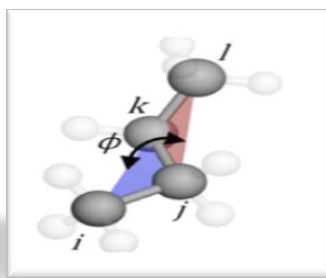


Figure II.3 : Angle de torsion (ou dièdre) ϕ entre quatre atomes de carbone [22].

II.1.9.2.3.Énergie de rotation (flexion)

L'expression de l'énergie de flexion détermine la quantité d'énergie impliquée par les variations d'angle entre deux liaisons contigües à partir d'un angle de liaison à l'équilibre [3]

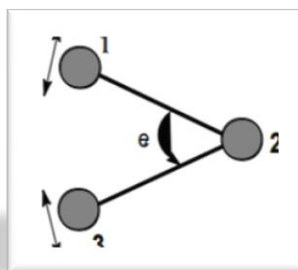


Figure II.4: Énergie de déformation des angles de valence.

De même, l'énergie de flexion est calculée en considérant l'ensemble des angles de la structure moléculaire selon la formule suivante :

$$E_{\theta} = \frac{1}{2} \sum_n k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (20)$$

Où θ_0 désigne la valeur de l'angle à l'équilibre entre 3 atomes (en $^{\circ}$), k_{θ} la constante de force de flexion associée (en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$), θ désigne la valeur d'angle de liaison entre 3 atomes et n est un nombre d'angles dans la molécule.

II.1.9.3.Énergie d'interaction des atomes non-liés

Ce terme s'exprime sous la forme [26] :

$$E_{\text{atomes non liés}} = E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électrostatiques}} + E_{\text{liaisons hydrogène}}. \quad (21)$$

II.1.9.3.1.Énergie de van der Waals

La fonction d'énergie de van der Waals, $E_{\text{van-der-Waals}}$, traduit l'attraction et la répulsion entre deux atomes constituant un dipôle. Elle s'exprime sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones, constitué d'un terme d'énergie attractive en $1/r_{ij}^6$ et d'un

terme d'énergie répulsive en $1/r_{ij}^{12}$. Les interactions de van der Waals ont donc lieu entre atomes relativement proches. Lorsque la distance qui sépare les deux atomes est inférieure à la somme des rayons de van der Waals, c'est le terme répulsif qui prédomine et inversement pour une distance supérieure, c'est le terme attractif qui agit principalement [26]:

$$E_{\text{Van-der-Waals}} = \sum_{i,j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] \quad (22)$$

A_{ij} , B_{ij} : paramètres dépendant de la nature des atomes i et j , distants de r_{ij}

II.1.9.3.2. Interactions électrostatiques

Le potentiel coulombien qui traduit les interactions électrostatiques entre les différentes paires d'atomes [27].

Il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacune charge. L'énergie de cet interaction est décrite par la loi de Coulomb :

$$E_{\text{électro}} = \sum \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \quad (23)$$

q_i , q_j : sont les charges portées par les atomes

r_{ij} : la distance entre les deux atomes.

D : le constant diélectrique du milieu.

Cette constante diélectrique est une propriété macroscopique du milieu environnant les charges; son évaluation n'est pas aisée. Elle prend les valeurs 1.0 et 78,8 dans le vide et dans l'eau respectivement, alors que des valeurs de D entre 4,0 et 7,0 sont employées pour simuler un environnement de protéine [27].

II.1.9.3.3. Energie de liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène sont le résultat des interactions électrostatiques (70%) et de Van der Waals (30%) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) portant un doublet d'électron libre et un atome d'hydrogène porté par un atome électronégatif. Les deux atomes sont distants d'environ 3 Å. L'énergie des liaisons hydrogène est de l'ordre de 3 kcal. mol⁻¹.

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

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

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

Les coefficients A, B, A', B' sont spécifiques des liaisons hydrogène [27].

II.1.9.4. Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est une technique de modélisation sur ordinateur par laquelle l'évolution en fonction du temps ou trajectoire, d'une molécule est décrite par les principes de la mécanique classique Newtonienne [28]. Elle permet de simuler l'évolution des systèmes dans le temps. La dynamique moléculaire a pour but de simuler le mouvement des atomes au cours du temps, à partir de l'énergie potentielle calculée par la mécanique moléculaire, et de regarder comment se comporte la molécule pour une température donnée [29].

II.2. Généralité sur la chimiométrie

La chimiométrie est un outil utilisé afin d'extraire de l'information pertinente et utile à partir de données physico-chimie mesurée ou connues brutes. Elle est basée sur la construction, puis l'exploitation d'un modèle de comportement à d'outils statistique. Il peut traiter des systèmes complexes et donc généralement multi-variables. Le terme « chimiométrie » vient de l'anglais « chemometrics ». Aujourd'hui, il recouvre l'ensemble des applications de la chimie, de la physique, des sciences de la vie, de l'économie, de la sociologie, des méthodes statistiques et de l'informatique. aussi, on lui préfère souvent le terme moins restrictif (rapport à la chimie) « d'analyse multi-variable » en instrumentation consiste à modéliser les variations d'un certain nombre de variables, que nous appellerons Y variables dont l'obtention est délicate certain nombre de variables, (nécessitant une analyse chimique par exemple) en fonction d'autres variables appelées X variables mesurables « facilement » afin de pouvoir se passer ultérieurement de l'obtention des premières. Alors la chimiométrie, ou analyse multi-variable permet de construire un modèle de comportement de phénomènes physico-chimie afin d'exploiter ces phénomènes en instrumentation sa principale difficulté, une fois les méthodes comprises, consiste à adapter la complexité du modèle aux qualités métrologique un compromis et des mesures, et donc de trouver entre précision et fiabilité de ce modèle. D'une façon générale, alors que les méthodes d'analyse de facteurs semblent plus performantes pour modéliser les phénomènes linéaires ou peu non linéaires, les réseaux neuronaux tirent épingle du jeu pour les phénomènes fortement non linéaires qu'ils sont capables de modéliser de manières moins complexe [30].

II.2.1. La régression multiple linéaire RML

La régression linéaire multiple (RML) est une méthode statistique utilisée pour quantifier la relation entre les variables indépendantes obtenues par calculs et une variable dépendante données par l'expérience. Cette méthode repose sur un ensemble de paramètres statistiques qui définissent la combinaison linéaire entre les variables indépendantes (descripteurs quantiques) et l'activité biologique des molécules étudiées [31].

Le problème de la régression linéaire est de déterminer les paramètres d'un modèle reliant Y à X, à partir de n mesures $\{(Y_1, X_1), (Y_2, X_2) \dots (Y_n, X_n)\}$. Le cas simple du modèle du premier ordre avec une seule variable s'écrit :

$$\hat{Y} = \beta_0 + \beta_1 X \quad (24)$$

Le calcul des paramètres $[\beta_0 \beta_1]$ est réalisé en minimisant l'erreur commise sur leur estimation.

II.2.2. Test de la signification globale de la régression

II.2.2.1. Coefficient de corrélation (R)

Le coefficient de corrélation est un coefficient statistique permettant de mettre en évidence, une liaison entre deux types de séries de données statistique. Alors pour savoir s'il existe ou non une relation linéaire entre les variables x_i et y_i , on calcule le coefficient de corrélation de Pearson r , donné par la relation mathématique suivante :

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{(\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2)^{1/2}} \quad (25)$$

Où n est le nombre d'observations, et \sum de $i = 1$ à n.

la valeur de r doit être comprise entre +1 et -1. plus elle est proche de +1 ou de -1 plus grande la probabilité qu'il existe une relation linéaire entre les variables x et y, valeur proche de +1 indique que la pente de la corrélation est positive ; une valeur proche de -1, qu'elle est négative, pour une valeur tendent vers zéro indique qu'il n'existe pas de relation linéaire entre x et y (mais elles peuvent être reliées par une autre fonction) [32].

II.2.2.2. Coefficient de détermination R^2

Pour évaluer la précision avec laquelle la dépendance trouvée la variance de la variable dépendante (c'est-à-dire la qualité de l'ajustement statistique), le carré du coefficient de détermination (R^2) est utilisé. On définit alors le coefficient de détermination, qui mesure la part de variance expliquée par le modèle dans la variance totale [33].

$$R^2 = \frac{SSR}{SST} = 1 - \frac{SSE}{SST} \quad (26)$$

II.2.2.3. Le coefficient de détermination ajusté r^2 adj

Ce coefficient est utilisé en régression multiple par ce qu'il tient compte du degré de liberté :

$$R^2_{\text{adj}} = \sqrt{\frac{r^2(n-1)-p}{n-p-1}} \quad (27)$$

Avec : n est le nombre des observations (les molécules) ; p est le nombre de variables indépendantes (les descripteurs) ; r^2 est le coefficient de détermination du modèle [34].

II.2.2.4. Déviation standard (SD)

La fiabilité de la prédiction de la variable dépendant peut être évaluée également par la valeur de l'erreur type d'estimation « S » ou déviation standard (SD) [35]

$$SD = \text{MSE} = \frac{\sum_i^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n-p-1} = \frac{\text{SSE}}{n-p-1} \quad (28)$$

Root MSE = SD = S

II.2.2.5. coefficient de corrélation de validation croisée R^2_{CV}

La procédure statistique cross-validation peut être utilisée pour évaluer prédictif des modèles QSAR, le coefficient qui décrit la validation est donné par l'équation ci-dessous [36]

$$R^2_{\text{cv}} = 1 - \frac{\sum_i (Y_i^{\text{pred}} - Y_i^{\text{obs}})^2}{\sum_i (Y_i^{\text{obs}} - Y^{\text{mean}})^2} \quad (29)$$

Ce coefficient peut être calculé à partir de PRESS comme suit

$$R^2_{\text{cv}} = 1 - \frac{\text{PRESS}}{\text{S}_{\text{total}}} \quad (30)$$

II.2.2.6. Le test de Student

L'indice de Student (le t-test de Student) est employé afin d'évaluer la pertinence des descripteurs dans un modèle. Il s'agit de tester l'hypothèse considérant le descripteur comme non significatif. Pour une régression multilinéaire, cela revient à supposer le coefficient a_i lui est associé comme nul.

$$|t_i| = \left| \frac{a_i}{s(a_i)} \right| > t_{1-\frac{\alpha}{2}}^{n-p-2} \quad (31)$$

Avec : t_i est le t-test pour le descripteur « i » ; a_i est le coefficient associé au descripteur « i » dans le modèle . $s(a_i)$ est l'erreur type associé au descripteur « i » ; α est l'intervalle de confiance ; n est le nombre des observations (les molécules) ; p est le nombre de variables indépendantes (les descripteurs). Cette hypothèse est rejetée (avec un intervalle de confiance α) si le ratio entre et son erreur type $s(a_i)$ atteint la valeur du fractile d'ordre $(1-$

$\alpha/2$) de la loi de Student à $(n-p-2)$ degrés de liberté. L'indice de Student (le t-test de Student) est employé aussi pour évaluer la significativité du modèle complet. Le test s'écrit: $H_0 : r = 0$ et $H_1 : r \neq 0$ Si le coefficient de corrélation est différent de zéro on rejette l'hypothèse H_0 (l'hypothèse nulle) et on accepte H_1 donc le modèle est significatif. Sous H_0 , la loi de Student à $(n-p-1)$ degré de liberté t_{calcul} s'écrit [37] :

$$t_{\text{calc}} = \left[\frac{r}{\sqrt{\frac{1-r^2}{(n-p-1)}}} \right] \quad (32)$$

$t\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right), (n - p - 1)$ La valeur de la loi de Student, à $(n-p-1)$ degré de liberté, à une Probabilité $\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$.

II.2.2.7. Test Fischer-Snedecor (F)

Le test Fischer permet de justifier la liaison globale entre Y_n et X_j , une version dérivée de cet indicateur peut juger du degré de pertinence des variables du modèle. Il s'agit de vérifier pour chaque variable X_j si, lorsqu'on passe du modèle complet à p prédicteurs au modèle simplifié obtenu en t mesure en fait l'apport marginal de variable X_j à l'explication de Y_n . On peut définir quelques paramètres utilisés dans la régression multilinéaire.

$$\text{Somme des carrés totaux : } TSS = \sum(Y_{\text{obs}} - \bar{Y})^2 \quad (33)$$

$$\text{Somme des carrés expliqués : } ESS = \sum(Y_{\text{cal}} - \bar{Y})^2 \quad (34)$$

$$\text{Somme des carrés résiduels : } RSS = \sum(Y_{\text{obs}} - Y_{\text{cal}})^2 \quad (35)$$

$$\text{Ainsi, } TSS = ESS + RSS \quad (36)$$

F peut s'écrire comme suit :

$$F = \frac{ESS}{p} \frac{n-p-1}{RSS} \quad (37)$$

La forme de l'équation (37) représente le nombre de degrés de liberté associé avec chaque paramètre. Le ESS associé avec p degrés de liberté et le RSS associé $n-p-1$ degrés de liberté. Le test de Fischer mesure le rapport entre la variance de la variable dépendante expliquée et non expliquée par le modèle de régression. En d'autres termes le test de Fischer permet de tester l'hypothèse nulle selon laquelle chaque β est significativement

différent de zéro, ce qui est signe d'une relation évidente entre la variable expliquée et les variables explicatives.

Intuitivement, nous rejeterons l'hypothèse nulle lorsque la somme des carrés expliquée par la régression est grande. En d'autres termes, la région critique de ce test est de la forme ($F > \text{seuil}$). Si la quantité F observée dépasse le seuil, on rejette l'hypothèse H_0 dans le cas contraire, on conserve H_0 [34].

II.2.2.8.L'analyse de la variance

L'analyse de la variance (terme souvent abrégé par le terme anglais (ANOVA) : (ANalysis OF VAriance)) est un test statistique permettant de vérifier que plusieurs échantillons sont issus d'une même population. Ce test s'applique lorsque l'on mesure une ou plusieurs variables explicatives catégorielles qui ont de l'influence sur la distribution d'une variable continue à expliquer. Nous présentons dans le tableau suivant l'analyse de variance. Le degré de liberté (ddl) désigne le nombre de variables aléatoires [35]

Tableau II.1 : tableau de variance.

Source de variation	Degrés de liberté	Somme des carrés	Moyenne des carrés
Modèle	P	$\sum (\hat{Y}_i - \bar{y})^2$	$\sum (\hat{Y}_i - \bar{Y})^2 / p$
Résidus	n-1-p	$\sum (Y_i - \hat{Y}_i)^2$	$\sum (Y_i - \hat{Y}_i)^2 / (n - 1 - p)$
Totale	n-1	$\sum (Y_i - \bar{Y})^2$	-

II.2.2.9.Coefficient de prédiction

Si R^2 est une mesure de la justesse de la corrélation, Q^2 est une mesure de la justesse de la prédiction. Il mesure la capacité prédictive d'un modèle et donne par [36] :

$$Q^2 = 1 - \frac{\text{PRESS}}{\text{SSY}} \quad (38)$$

II.2.2.10.Validation des modèles

Quel que soit le but ultime du modèle QSAR, il doit être obligatoirement validé avant d'être interprété ou utilisé à fins prédictives. Il existe différentes solutions pour s'assurer de validité d'un modèle .La validation croisée LOO (leave-one-out) est un processus qui permet de tester la précision prédictive d'un modèle, cette méthode basée sur le calcul de quelques paramètres statistiques tels que : la somme des carrée résiduels RSS

Chapitre II: Généralités sur la modélisation moléculaire

(PRESS), Somme des carrés totaux TSS, qualité d'ajustement R_{adj}^2 , coefficient de corrélation de validation croisée R_{CV}^2 , la validation standard des erreurs de prédiction (SPRESS) et l'erreur de prédiction (PE). Ces paramètres statistiques sont calculés à partir des relations suivantes [34]:

$$PRESS = \sum (Y_{obs} - Y_{cal})^2 \quad (39)$$

$$TSS = \sum (Y_{obs} - \bar{Y})^2 \quad (40)$$

$$R_{adj}^2 = (1 - r^2) \left(\frac{n-1}{n-p-1} \right) \quad (41)$$

$$R_{CV}^2 = 1 - \frac{PRESS}{TSS} \quad (42)$$

$$SPRESS = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (43)$$

$$PE = 0.6745(1 - r^2)/\sqrt{n} \quad (44)$$

Références bibliographiques

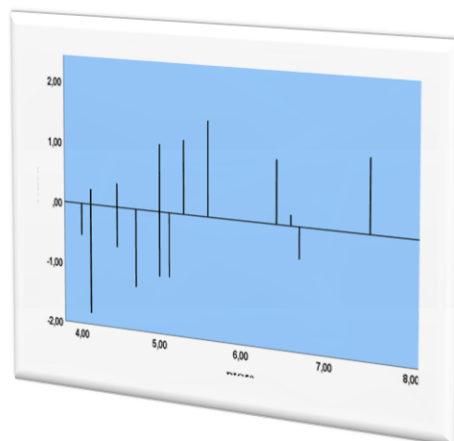
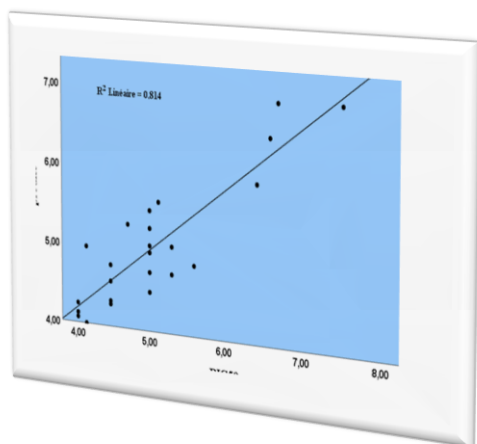
- [1] L. Rivail , "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", CNRS Edition , Paris , 1999.
- [2] D. A. Mc Quarrie , J.D. Simon , "Chimie Physique Approche Moléculaire", Dunod , Paris , 2000.
- [3] S.Belaidi , nouvelle approche de la stéréosélectivité dans les macrolides antibiotiques dissymétrique par la modélisation moléculaire, thèse doctorant, université de Batna , 2002.
- [4] R.Bounehas , approche qualitative la relation structure activité dans des dérivés bioactives de 1, 2,3-triazine , mémoire master , université Biskra , 2014.
- [5] J. Debord , Introduction à la modélisation moléculaire , pp.37-41, 2004.
- [6] R.G.Parr , W.Wang , density theory for atoms and molecules , oxford university press :Oxford ,1989.
- [7] D.Harkati , Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées , de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique , Thèse de doctorat , université Biskra , 2015.
- [8] PD.Leeson , and M.Andrew , Davis. "Time-related differences in the physical property profiles of oral drugs." Journal of medicinal chemistry , vol.47, no. 25 , pp. 6338-6348 , 2004.
- [9] H.Berndsen , J etVan Gunsteren W.F , computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications and perspective in chemistry angew.chem vol.29 , no.9 , pp.992- 1023 , 1990.
- [10] P.Hadrien , Simulation par la théorie de la fonctionnelle de la densité de l'interaction de l'ion uranyle avec les surfaces de TiO_2 et de $NiFe_2O_4$, thèse doctorant Université Paris Sud - Paris XI , Français , 2007.
- [11] S.Ouendadji , Etude des propriétés structurales , électroniques , optiques et thermodynamiques des composés binaires semi-conducteurs CdS , CdSe et CdTe et leurs alliages ternaires par la méthode des ondes planes linéarisées (FPLAPW) , thèse doctorant , Université Badji Mokhtar-Annaba , 2010.
- [12] P.Hohenberg and W.Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, phys. Rev, vol.136 , pp.864,1964.
- [13] W. Kohn , Phys. Chem , vol.10 , pp.12974 , 1996 .

Chapitre II: Généralités sur la modélisation moléculaire

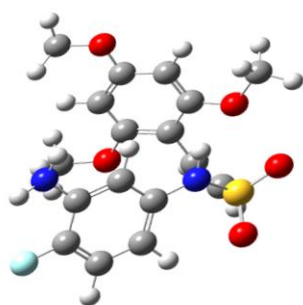
- [14] S. Raoux , M. wuttig , Phase Change Materials Science and Applications. Spinger Science+Business Media , LLC, pp.18, 20, 22 , 2009.
- [15] S.Lardjane , Etude des propriétés structurales , électroniques et magnétiques du semi-conducteur magnétique dilué : ZnO dopé au Cobalt. Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen , 2013.
- [16] W. Kohn , L. J. Sham , Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects , Phys. Rev. vol.140, no.4 A , pp.A1133 , 1965.
- [17] K.Daoud , Propriétés électroniques et élastiques des semi-conducteurs anorganiques Approximation de Gradient généralisé , Thèse de doctorat , université de Setif , 2012 .
- [18] W.Kohn , "Nobel Lecture: Electronic structure of matter—wave functions and density functionals." Reviews of Modern Physics , vol.71, no. 5 , pp. 1253 , 1999.
- [19] JP .Perdew , K. Burke and M. Ernzerhof , 'Generalized Gradient Approximation Made Simple', Phys. Rev. Lett., Vol. 77, no.18 , pp. 3865 – 3868 , 1996.
- [20] Becke , Axel D, "A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories." The Journal of chemical physics vol.98 , no. 2 , pp.1372-1377, 1993.
- [21] W. J. Hehre , W. A. Lathan , R. Ditchfield , M. D. Newton , J. A. Pople , Gaussian 70 Quantum Chemistry Program Exchange , Program , 237 , 1970.
- [22] C.Hercend , Contribution de la modélisation moléculaire à l'étude de pathologies humaines : Application au transporteur ATP7B et au récepteur 5HT2B , Thèse de doctorat , Université René Descartes - Paris V, Français , 2012.
- [23] Z.Almi et Y.Soualah, étude de la relation structure activité des phénothiazines a chaine linéaire , mémoire master , université Biskra , 2010.
- [24] N.L.Allinger , "Calculation of molecular structure and energy by force-field methods." In Advances in physical organic chemistry , vol. 13, pp. 1-82. Academic Press , 1976.
- [25] R.Mazri , Nouvelle approche des relations structures-activités dans des molécules antibiotiques , Thèse de doctorat, université Biskra , 2015.
- [26] MA. Leach , Quantum Mechanical Models, in Molecular modelling: Principles and applications. Addison Wesley Longman Ltd: Harlow.pp. 25-130 , 1996.
- [27] H. Dugas , Princeps de basent modélisation moléculaire , Aspects théorique et pratiques , Chapitre3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie , quatrième éditions , Librairie d L'Université de Montréal , 1996.
- [28] P. Wolfgang , "Über den Zusammenhang des Abschlusses der Elektronengruppen im Atom mit der Komplexstruktur der Spektren." Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei , vol.31 , no. 1 , pp.765-783.1925.

Chapitre II: Généralités sur la modélisation moléculaire

- [29] J.Tirado-Rives , and William L. Jorgensen. "Molecular dynamics of proteins with the OPLS potential functions . Simulation of the third domain of silver pheasant ovomucoid in water." *Journal of the American Chemical Society* , vol.112 , no. 7, pp. 2773-2781 , 1990.
- [30] O.Afoufou , étude quantitative des relations structure –activité dans les 4-aniloquinozalines , agents anticancéreux, mémoire master , université Biskra , 2013.
- [31] N.Goudarzi , M.Goodarzi , and T.Chen. "QSAR prediction of HIV inhibition activity of styrylquinoline derivatives by genetic algorithm coupled with multiple linear regressions." *Medicinal Chemistry Research* vol. 21 , no. 4 pp.437 - 443 , 2012.
- [32] G.Philippe , utilisation du modèle linéaire rappel de base –méthodes de validation novembre , 2000.
- [33] L.Zekri , étude QSAR par doking moléculaire des propriétés cytotoxiques de certaines dérivés de nitrobenzoxadiazole , mémoire master, université Biskra , 2015.
- [34] N.Melkemi , Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques , thèse doctorant , université Biskra , 2013.
- [35] A.Guendouzi , Élaboration des modèles QSPR prédictifs des propriétés physico-chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires , thèse doctorant , Université Abou bekerbelkaid de Tlemcen , 2015.
- [36] Y.Yousfi , étude QSAR de l'activité anti –oxydante d' une série de composés phénoliques , mémoire master université Tlemcen , 2017.
- [37] S.Chtita , Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments , thèse doctorant , Université Moulay Ismail , Morocco , 2017.



Chapitre III : Etude quantitative de la relation structure /activité biologique



III.1.1.Introduction

La **Relation Quantitative Structure et Activité (QSAR)** est un outil que permet d'expliquer l'interaction des composés chimiques avec les sujets actuels, le principe des méthodes QSAR est comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires, appelées descripteurs, avec une observable macroscopique (activité biologique, toxicité, propriété physico-chimique, etc.), pour une série des molécules biologiquement actives à l'aide des méthodes d'analyse de données [1].

III.1.2. Principe de QSAR

Le principe des méthodes QSAR est, comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative la structure moléculaire, codée par des propriétés moléculaires appelées descripteurs, avec une activité en utilisant des méthodes d'analyse de données. Par ces relations nous pouvons développer des modèles prédictifs de la forme générale suivante : **Activité = f (descripteurs moléculaires)**

L'objectif de ces méthodes est alors d'analyser les données structurales afin de déterminer les facteurs influençant l'activité mesurée [2].

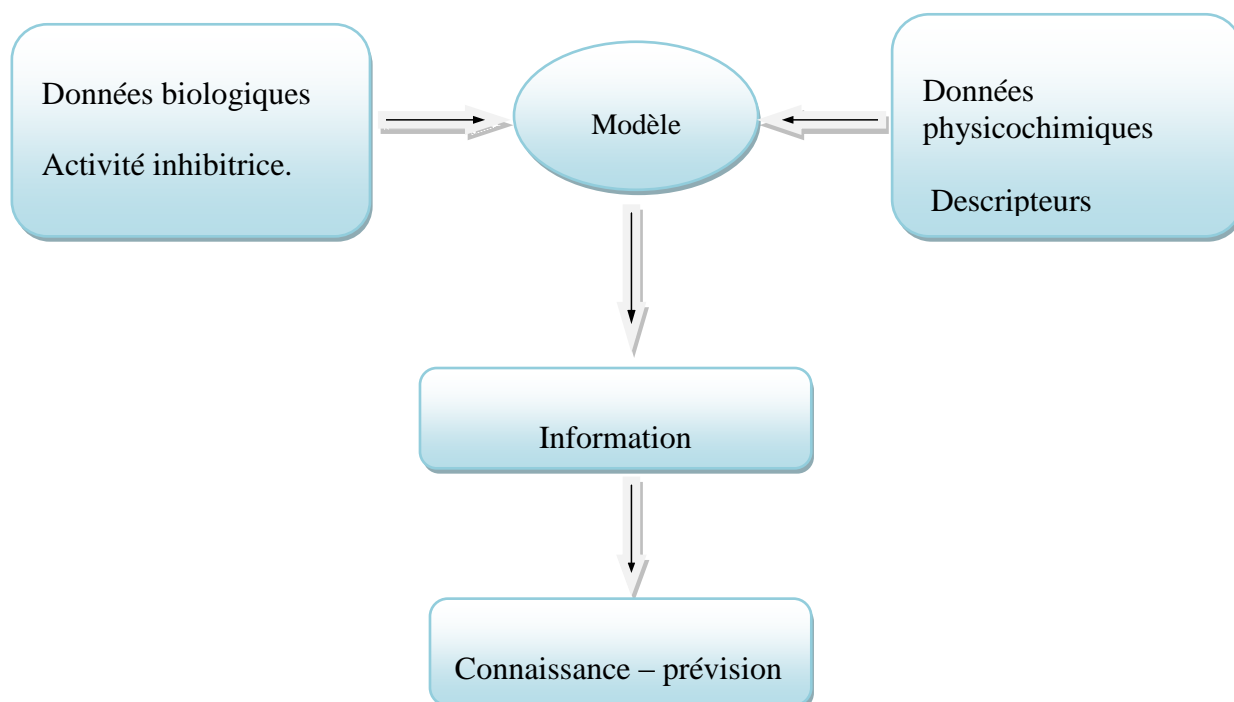


Figure III.1: présentation de la méthodologie de QSAR [2].

III.1.3. Paramètres biologiques

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de la relation linéaire entre la réponse. Les logarithmes inverses de l'activité ($\log 1/C$) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR, sont décrits dans le (tableau III.1)[3].

Tableau III.1 : les paramètres biologique.

Source d'activité	Paramètres biologique
1. récepteurs isolés	
Constante de vitesse	log K
Constante de Michaelis-Menten	log 1/K_m
Constante d'inhibition	log 1/K_i
2. systèmes cellulaires	
Constante d'inhibition	log 1/IC₅₀
Résistance croisée	log CR
Donnée biologique in vitro	log 1/C
Mutation de gène	log TA₉₈
3. systèmes in vivo	
Facteur de bioconcentration	log BCF
Vitesses de la réaction in vivo	log I (introduction)
Vitesses pharmacodynamiques	log T (clairance totale)

III.1.4. Les descripteurs QSAR

Les descripteurs moléculaires sont déterminés pour chaque molécule ensuite liées mathématiquement à l'activité biologique mesurée. Ces descripteurs peuvent être des propriétés moléculaires simples telles que le coefficient de partage ($\log p$) et le poids moléculaire, ou un descripteur plus complexe des champs d'interaction dans l'espace 3D. Dans ce dernier cas, les moléculaires sont superposés et alignés sur une grille, et les

potentiels d'interaction sont déterminés pour chaque molécule au niveau de chaque point de grille [3].

III.1.5. Les descripteurs physico-chimiques

Les descripteurs physico-chimiques caractérisent généralement la structure bidimensionnelle de la molécule. Parmi ces descripteurs, certains reflètent la composition moléculaire du composé, soit le type d'atomes et de liaisons présents dans la molécule, son nombre de cycle, son poids moléculaire ... : Ce sont les descripteurs constitutionnels. Certains représentent la surface accessible au solvant (nommée « Connolly-Accessible Surface »), le volume de solvant couvert par cette surface, le caractère hydrophile de la molécule généralement évalué à partir du coefficient de partage octanol/eau représenté par le log p.

Ces descripteurs ne fournissent pas assez d'information sur la structure des molécules pour l'élaboration des modèles prédictifs plus complexes ; il est nécessaire d'ajouter d'autres types de descripteurs [4].

III.1.6. Les descripteurs électroniques

Ces descripteurs caractérisent la distribution des charges des molécules (polarité des molécules) et les paramètres de la chimie quantique : le moment dipolaire, les énergies HOMO (orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie) et LUMO (orbitale moléculaire non occupée de plus basse énergie) [4].

III.1.7. Les descripteurs topologiques

Ces descripteurs décrivent les connectivités atomiques dans la molécule. Ils sont pour la plupart représentés par des indices comme ceux de Balaban, Wiener... et sont issus de la théorie des graphes. Cette théorie a été développée par Euler en 1736 avec les sept ponts de Königsberg. Un graphe est un ensemble de points, certains reliés par des lignes ; il permet de représenter la topologie des molécules sans se soucier de la géométrie spatiale exacte de cette dernière [4].

III.1.8. Les applications de l'étude QSAR

Certaines études QSAR semblent être un peu plus d'études universitaires, il existe un grand nombre d'applications de ces modèles tels que :

- L'optimisation de l'activité pharmacologique.
- La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants et des produits chimiques fins.
- L'identification des composés dangereux dans les premiers stades de développement des produits ou la projection des stocks de composés existants.
- La prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.
- La prédiction de la toxicité pour les espèces.
- La prédiction de la toxicité pour les espèces environnementales.
- La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que ce soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.
- La prédiction d'une variété de propriétés physico-chimique des molécules.
- La prédiction du devenir des molécules qui sont libérées dans l'environnement.
- La prédiction des effets conjugués des molécules, que ce soit dans des mélanges ou des formulations [5].

III.1.9. Paramètres caractérisant structure moléculaire

III.1.9.1. Le poids moléculaire

Noté MW (appelé aussi le poids de formule), mesuré en daltons (Da). C'est la somme des poids atomiques des différents atomes constituant la molécule. Il est utilisé dans l'étude de transport dont la diffusion et le mode de fonctionnement. Les composés avec des poids plus élevés sont moins susceptibles d'être absorbés et donc ne peuvent pas atteindre le site d'action. Ainsi, essayer de garder des poids moléculaires aussi bas que possible devrait être l'objectif pour établir un médicament [6].

III.1.9.2. La densité

Notée (d), en (kg/m³), est liée à la masse et la taille de la molécule. C'est le rapport du poids moléculaire MW au volume moléculaire MV [7] :

$$d = \frac{MW}{MV}$$

III.1.9.3. Le volume moléculaire

Noté MV, en cm³, est défini par la formule suivante [7] :

$$MV = \frac{MW}{d}$$

III.1.9.4.L'indice de réfraction

Noté n , est défini par la formule de Lorentz suivante [7] :

$$n = \sqrt{\frac{2MR + MW}{MV - MR}}$$

III.1.9.5.Le parachor

Noté (P_c), en (m^3), est un paramètre moléculaire qui définit la nature stérique de la molécule. Il est calculé à partir de la densité d , le poids moléculaire MW et la surface de tension γ par l'équation suivante [8] :

$$P_c = \left(\frac{MW}{d}\right) \gamma^{\frac{1}{4}}$$

III.1.9.6.La surface de tension

Notée γ , en dyne/cm, est calculée à partir du parachor P_c et du poids moléculaire MW selon la formule suivante [8]:

$$\gamma = \left(\frac{P_c}{MW}\right)^4$$

III.1.9.7.Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène

Noté (NHD), calcule le nombre de donneurs de liaison hydrogène dans la molécule. Il s'agit du nombre d'atomes possédant une case quantique vide et contenant un hydrogène acide, c'est-à-dire un atome d'hydrogène lié à un hétéroatome (comme dans les amines, alcools, thiols) [7].

III.1.9.8.Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène

Noté (NHA), calcule le nombre d'accepteurs de liaison hydrogène dans la molécule. Il s'agit du nombre d'atomes possédant des doublets non liants (azote, oxygène ou fluor) et capable de se lier par liaisons hydrogène à d'autres molécules [7].

III.1.9.9.L'énergie totale

Notée E_{total} , mesurée en eV, peut être utilisée comme descripteur moléculaire quantique. Cette énergie approximative a été calculée pour une conformation optimisée de la géométrie la plus stable dont la structure d'énergie est minimale [7].

III.1.9.10.Le moment dipolaire

Noté μ , mesuré en debye (D), mesure la polarité nette moléculaire, et décrit la séparation de charge dans une molécule où la densité d'électrons est partagée inégalement entre les atomes. L'existence d'un moment dipolaire dans une molécule a son origine dans la différence d'électronégativité entre les atomes. La densité électronique est plus élevée au voisinage de l'atome le plus électronégatif. Ceci entraîne une dissymétrie dans la répartition des électrons de liaison. Ainsi, plus le moment dipolaire d'une molécule est élevé, plus la dissymétrie dans la molécule est importante [7].

III.1.9.11.Les énergies des orbitales frontières

a) L'énergie HOMO

Notée E_{HOMO} , mesurée en eV, est le niveau d'énergie le plus élevé dans la molécule qui contient des électrons, il est directement lié au potentiel d'ionisation. Lorsqu'une molécule agit comme une base de Lewis (un doublet d'électrons donneur) dans la formation d'une liaison, les électrons sont alimentés à partir de cette orbite. Il mesure la nucléophilie d'une molécule et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par des électrophiles [9].

b) L'énergie LUMO

Notée E_{LUMO} , mesurée en eV, est le niveau d'énergie le plus bas dans la molécule qui ne contient pas d'électrons, il est directement lié à l'affinité d'électron. Lorsqu'une molécule agit comme un acide de Lewis (un doublet d'électrons accepteur) dans la formation de liaisons, des doublets d'électrons entrants sont reçus dans cette orbite. Il mesure l'électrophilicité d'une molécule et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par les nucléophiles [9].

III.1.9.12.Polarisabilité

La polarisabilité désigne un phénomène causé par le moment des charges électriques de l'atome. Une molécule placée dans un champ électrique E subit une déformation et acquiert un moment électrique dipolaire induit proportionnel au champ E, les polarisabilités sont exprimées en Å³. Elles ont la dimension d'un volume.

La polarisabilité atomique augmente avec la taille des atomes [10].

$$P_{(e)} = \epsilon_0 \alpha E$$

Où :

$P_{(e)}$: Coefficient de polarisabilité.

ϵ_0 : Constante diélectrique.

α : Moment électrique dipolaire induit.

III.1.9.13.Réfractivité molaire (MR)

La réfractivité est un cas particulier de volume moléculaire, c'est une réfractivité ramenée à une quantité de matière, ainsi que la réfractivité est la qualité de réfringence d'un corps, elle est utilisée dans la radioélectricité, en biologie... [11]

En chimie, la réfractivité moléculaire est un critère important pour mesurer le facteur stérique, elle est importante dans le cas où le substituant possède des électrons π ou des doublets libres [12]

La réfractivité moléculaire est définie par la relation suivante :

$$MR = v \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1}$$

Où

V= volume moléculaire.

n=l'indice de réfractivité.

III.1.9.14.Coefficient de partition (Log P)

Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne en partie ses propriétés biologiques telles que le transport, le passage à travers les membranes, la biodisponibilité (distribution et accumulation), l'affinité pour un récepteur et la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité.

Log P, est l'un des paramètres largement utilisées dans les études de relations structure activité quantitatives (QSAR) dans les sciences pharmaceutiques, biochimiques, toxicologiques et dans les sciences de l'environnement. La lipophile intéresse donc tout autant la communauté qui étudie les problèmes de santé humaine que celle qui est impliquée dans les problèmes de l'environnement.

Le coefficient de partage d'une substance chimique entre deux phases non miscibles est le rapport des concentrations à l'équilibre du composé dans la phase organique apolaire et la phase aqueuse. Le solvant organique couramment utilisé pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le 1-octanol. Le coefficient de partage P se calcule de la manière suivante [13]:

$$P = \frac{\text{concentration de compose en solution dans l'octanol}}{\text{cocentraompostion du composé en solution l'eau}}$$

La phase aqueuse est habituellement tamponnée à pH 7,4.

Log P, est souvent appelée la constante de lipophile d'une molécule.

Une valeur positive pour log P, ($P > 1$), indique que le composé est lipophile.

Une valeur négative pour log P, ($P < 1$), indique que le composé est hydrophile.

III.2. Résultats et discussions

III.2.1. Données expérimentales

Dans la présente étude, nous avons choisi 24 dérivés de (E) -N-Aryl-2-ethene sulfonamide dont les activités anticancéreuses. D'autre part et pour le 3D-QSAR étude, les valeurs rapportées de la IC_{50} ont été converties en pIC_{50} en prenant le logarithme négatif ($pIC_{50} = -\log_{10} IC_{50}$) et ensuite utilisé comme variable dépendante pour le développement de modèle 3D-QSAR. La figure III.2 présente structure de base générale des sulfonamides et le tableau III.2 montre les structures chimiques des composés et leurs activités expérimentales correspondantes (pIC_{50}) [14].

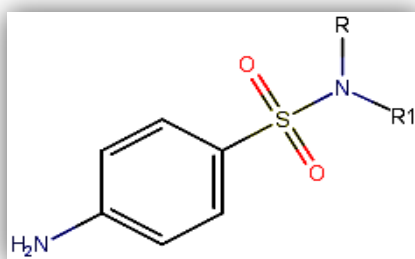
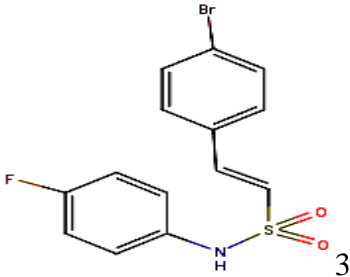
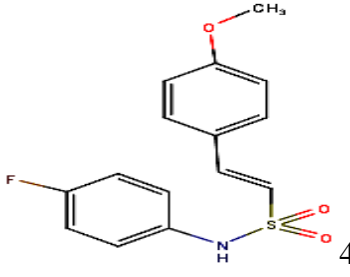
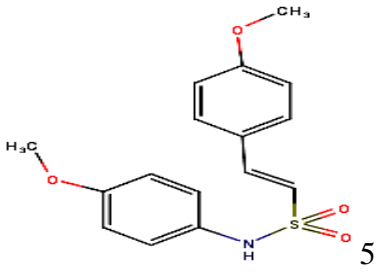
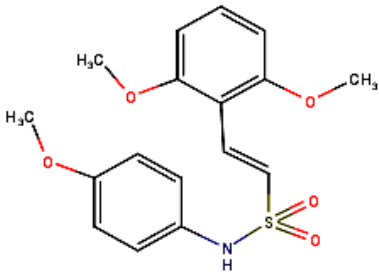
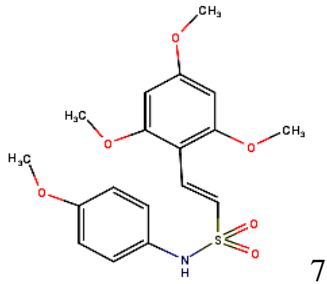
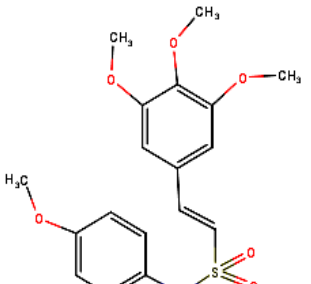
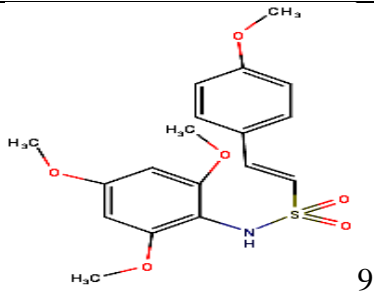
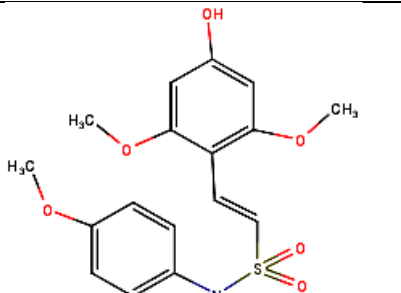
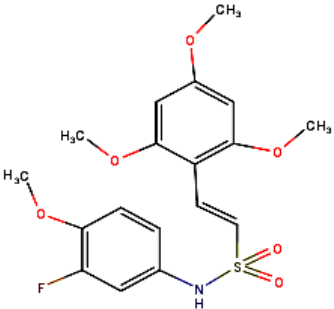
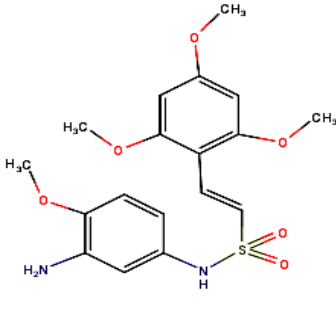
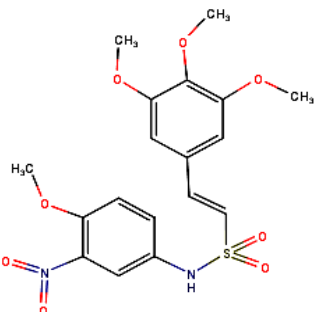
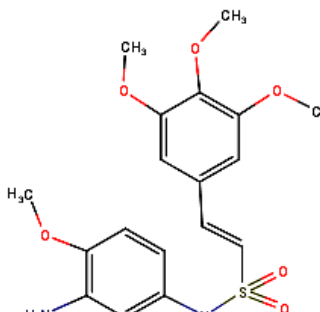
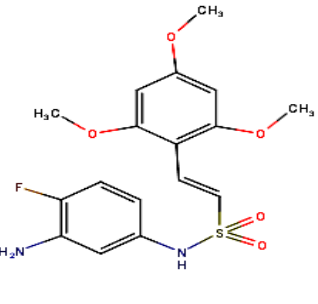
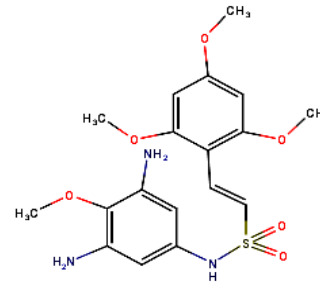
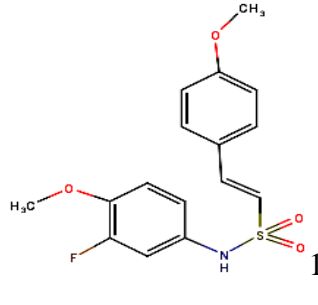
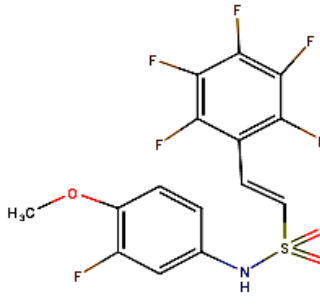


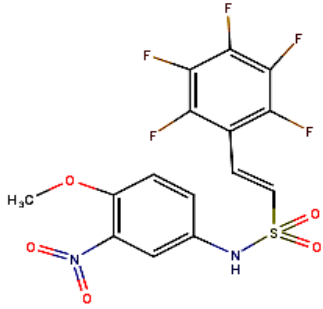
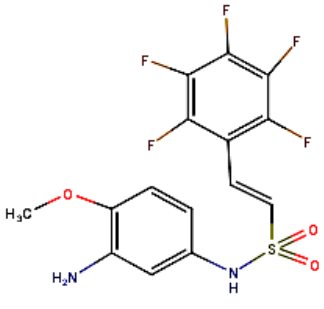
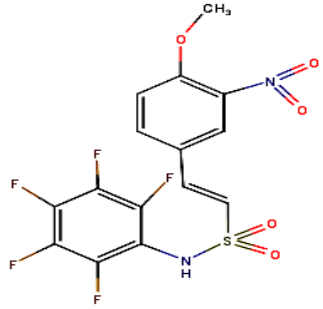
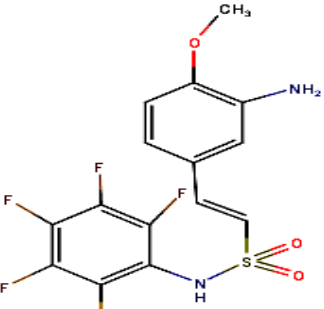
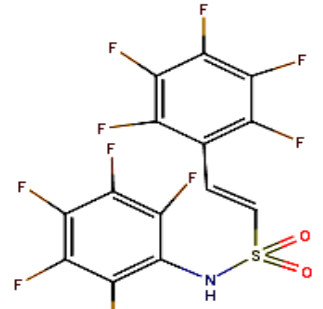
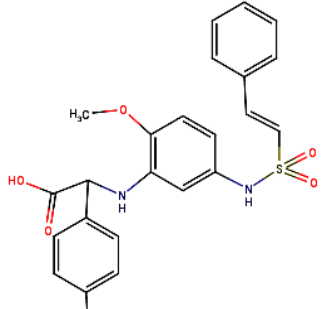
Figure III.2 : Structure générale des sulfonamides.

Tableau III.2 : Structures chimique et activité biologique expérimentale des dérivés de (E) -N-Aryl-2-ethene sulfonamide [14].

pIC_{50}	Structure	Structure	pIC_{50}
5			4.7

5	 <p>3</p>	 <p>4</p>	5
5.3	 <p>5</p>	 <p>6</p>	6.43
6.7	 <p>7</p>	 <p>8</p>	4.46
5.12	 <p>9</p>	 <p>10</p>	5

7.52	 <p>11</p>	 <p>12</p>	4.12
4.46	 <p>13</p>	 <p>14</p>	4
5	 <p>15</p>	 <p>16</p>	5.6
5.3	 <p>17</p>	 <p>18</p>	5

4	 <p style="text-align: right;">19</p>	 <p style="text-align: right;">20</p>	4.12
4	 <p style="text-align: right;">21</p>	 <p style="text-align: right;">22</p>	4.46
4.46	 <p style="text-align: right;">23</p>	 <p style="text-align: right;">24</p>	6.6

III.2.2.Méthodes des calculs utilisées

Dans ce travail, l'optimisation initiale de la géométrie a été effectuée avec une méthode de mécanique moléculaire (MM) en utilisant le champ de force de MM⁺ à l'aide de l'algorithme Polak-Ribière avec pour critère une racine du carré moyen du gradient égale à 0,001 kcal. mol⁻¹. Les structures obtenues ont été ré-optimisées en utilisant la méthode AM1 pour calculer les descripteurs suivants: la masse moléculaire (MW), le coefficient de partage octanol/eau (log P). Après cela, les molécules obtenues précédemment ont été optimisées en utilisant le logiciel Gaussien 09 avec la méthode DFT avec la fonction B3LYP associée à un ensemble de base 6-31G.

Chapitre III : Etude quantitative de la relation structure/activité biologique

Le logiciel Chem Sketch a été utilisés pour calculer les descripteurs suivants: Volume molaire (MV), Réfractivité molaire (MR), le parachor (Pc), densité index (n) de réfractivité surface tension(γ) et la polarisabilité (p).

Le logiciel Marvin Sketch a été utilisé pour calculer les descripteurs suivants : Liaisons d'hydrogène donneur (NHD), liaisons d'hydrogène accepteur (NHA), le nombre des liaisons rotatives, et la surface polaire(PAS).

Tableau III.3 : descripteurs moléculaires utilisés dans l'étude QSAR.

Compo se	μ	MW (uma)	Log P	NHA	NHD	P (cm^3)	d	γ (dyne/cm)	Pc (cm^3)	MR (cm^3)	n	MV (cm^3)	E_{HOMO}	E_{LUMO}	E_{TOTAL}
1	6.95	259.32	0.89	2	1	28.98	1.30	57.6	547.8	73.1	1.65	198.7	-0.228	-0.080	-1144.26
2	6.22	293.76	0.67	2	1	30.89	1.39	58.8	583.7	77.93	1.66	210.7	-0.234	-0.086	-1603.87
3	4.46	256.22	2.87	3	1	32.08	1.62	58.2	605.4	80.93	1.66	219.1	-0.252	-0.093	-3814.45
4	7.85	307.34	1.83	4	1	31.54	1.35	52.7	611.6	79.58	1.61	226.9	-0.233	-0.081	-1357.96
5	6.79	319.37	-1.10	4	1	34.02	1.29	51.5	661.1	85.83	1.61	246.7	-0.221	-0.074	-1373.23
6	9.24	349.40	1.19	5	1	36.55	1.29	49.3	717.8	92.19	1.59	270.7	-0.203	-0.069	-1487.71
7	11.1 4	379.43	0.19	6	1	39.07	1.28	47.6	774.5	98.56	1.58	294.7	-0.200	-0.063	-1602.20
8	7.62	379.43	-0.55	6	1	39.07	1.28	47.6	774.5	98.56	1.58	294.7	-0.216	-0.082	-1602.19
9	7.69	379.43	0.93	6	1	37.15	1.35	54.9	732.8	93.72	1.61	269.2	-0.196	-0.072	-1602.20
10	7.79	365.43	0.08	6	2	37.15	1.35	54.9	732.8	93.72	1.61	269.2	-0.201	-0.061	-1562.91
11	9.68	397.42	-3.69	7	1	39.11	1.32	46.7	781.6	98.67	1.57	299	-0.205	-0.064	-1701.41
12	8.38	394.42	-0.59	7	2	40.5	1.32	52.6	800.3	102.18	1.60	297	-0.179	-0.065	-1657.54
13	4.30	424.42	-4.46	7	1	41.46	1.38	53.6	830	104.59	1.59	306.6	-0.221	-0.107	-1806.60
14	9.52	394.44	-1.33	7	2	40.5	1.32	52.6	800.3	102.18	1.60	297	-0.194	-0.076	-1657.53
15	11.3	382.41	-0.20	7	2	38.02	1.37	53.7	750.8	95.92	1.60	277.2	-0.196	-0.068	-1642.27
16	12.5 6	409.46	-1.37	8	3	41.94	1.36	58	826.2	105.79	1.62	299.3	-0.178	-0.059	-1712.87
17	5.20	337.37	1.58	5	1	34.07	1.34	50.2	668.3	85.94	1.60	250.9	-0.231	-0.079	-1472.44
18	5.31 0	379.29	-3.74	9	1	31.77	1.60	46.3	647.2	80.14	1.55	248	-0.228	-0.105	-1853.83
19	3.84	424.29	-3.74	9	1	34.11	1.65	54.7	695.6	86.06	1.58	255.6	-0.248	-0.109	-1959.17
20	6.08	394.32	-0.62	9	2	33.16	1.60	53.6	665.9	83.64	1.59	246.1	-0.194	-0.098	-1810.10
21	3.21	424.29	-2.29	9	1	34.11	1.65	54.7	695.6	86.06	1.58	255.6	-0.270	-0.122	-1959.17
22	8.96	394.32	-0.67	9	2	33.16	1.60	53.6	665.9	83.64	1.59	246.1	-0.205	-0.100	-1810.11
23	4.79	439.23	1.12	12	1	29.42	1.82	43.6	619.1	74.22	1.52	240.8	-0.271	-0.122	-2136.30
24	7.11	517.39	-0.61	5	3	50.12	1.56	66.7	946.3	126.43	1.68	331	-0.208	-0.077	-4343.45

III.2.3. Développement de modèle QSAR

Le développement d'un modèle QSAR exige un ensemble des diverses données, pour cet effet, un nombre considérable de descripteurs doivent être considérés dans l'étude QSAR. Les descripteurs sont des valeurs numériques qui codent les différentes caractéristiques structurales des molécules. La matrice de corrélation de Pearson a été effectuée sur tous les descripteurs en utilisant le logiciel SPSS [15]. L'analyse de la matrice a révélé 15 descripteurs pour le développement du modèle QSAR. Les valeurs des descripteurs sélectionnés pour le modèle QSAR sont présentées dans le tableau III.3.

La corrélation entre l'activité biologique et les descripteurs, exprimée par la relation mathématique suivante :

$$\text{Modèle}$$

$$\text{Log (1/IC}_{50}) = -7.176 + 0.168 \mu + 0.015 \text{ MW} + 5.569 \text{ d} + 0.155 \gamma + 83.157 \text{ E}_{\text{LUMO}} - 2.558 \text{ NHD}$$

$$\text{N} = 24, \text{R} = 0.90, \text{R}^2 = 0.81, \text{SD} = 0.46, \text{F} = 12.37$$

Ou : N : nombre de composés, R est le coefficient de corrélation, SD est l'erreur standard de l'estimation, F est la statistique de Fisher.

Interprétation :

Les valeurs de la fraction de la variance peuvent varier entre 0 et 1. Le modèle QSAR doit considérer un $R^2 > 0.6$ pour qu'il soit valide.

La valeur $R = 0.902$ ($R^2 = 0.814$) (modèle), nous permis d'indiquer fermement la corrélation entre les différents descripteurs utilisés et l'activité biologique dans (PIC₅₀).

La valeur F est jugé statistiquement significative au niveau de 95%, étant donné que la valeur F calculée est supérieure par rapport aux valeurs du tableau critiques [16, 17].

Dans l'équation de modèle, le coefficient positif du poids moléculaire explique qu'il entraîne une augmentation de l'activité biologique de ces composés, c'est-à-dire notre noyau avec une grande valeur mieux puisque il ne besoin d'une diffusion dans les tissu [18].

Le coefficient du La moment dipolaire a un signe positif dans le modèle, ce qui suggère qu'une activité accrue peut être obtenue en augmentant la polarité des dérivés des (E)-N-Aryl-2-ethene -sulfonamides.

Le coefficient de nombre de donneurs de liaisons H (NHD) a un signe négatif dans le modèle, ce qui suggère augmentation d'activité peut être obtenu en diminuant l'hétéroatome avec un ou plusieurs atomes d'hydrogène.

Les coefficients de E_{LUMO} a un signe positif dans le modèle, ce qui suggère que la substitution par un donneur d'électrons plus fort tels que phényle et éthyle augmente l'activité anticancéreuse des composés étudiés.

Les coefficients de la surface tensions et de la densité a un signe positif dans le modèle, ce qui suggère qu'une activité accrue peut être obtenue ont augmentant l'activité biologie (PIC_{50}).

Tableau III.4 : Les matrices de corrélation entre les descripteurs obtenus par l'analyse MLR et l'activité biologique.

	PIC_{50}	μ	MW	D	γ	E_{LUMO}	HBD
PIC_{50}	1						
μ	0.467	1					
MW	0.037	0.036	1				
D	-0.359	-0.479	0.331	1			
γ	-0.24	-0.045	0.061	0.385	1		
E_{LUMO}	0.581	0.782	-1.99	-0.729	-0.053	1	
HBD	0.38	0.486	0.486	0.196	0.596	0.330	1

Le tableau III.4 montre que les descripteurs obtenus sont corrélés entre eux et avec l'activité biologique. Il et montre que le descripteur (E_{LUMO}) est le paramètre le plus important (58.1 %) dans la corrélation entre les descripteurs sélectionnés et l'activité biologique des dérivés (E)-N-Aryl-2-ethene-sulfonamide.

III.2.4.Validation de modèle QSAR

Afin de tester la validité de la puissance prédictive de modèle MLR sélectionné (éq), la technique de la validation croisée LOO (leave-one-out) a été utilisé. Le modèle développé est été validé par le calcul des paramètres statistiques suivants: PRESS, TSS, S_{press} , R_{adj}^2 , R_{CV}^2 et PE (tableau III.5).

Tableau III.5 : les paramètres de validation croisée.

Modèle	PRESS	TSS	PRESS/TSS	SPRESS	R_{CV}^2	R_{adj}^2	6PE
1	3.751	20.129	0.185	0.395	0.814	0.748	0.025

La somme des carrée résiduels (PRESS, Prédictive Residual Sum of Squares) est une mesure des capacités prédictives d'un modèle. La petite valeur de PRESS signifie la meilleure prévisibilité du modèle [19].

En outre, pour un modèle raisonnable de QSAR, le rapport PRESS/TSS doit être inférieure à 0.4. Les résultats présentes dans le tableau III.5 indiquent que ce rapport est 0.185 pour le modèle. Les valeurs élevées du R_{CV}^2 et R_{adj}^2 sont des critères essentiels pour une meilleure qualification des modèle QSAR. Les résultats obtenus de R_{CV}^2 et R_{adj}^2 pour le modèle QSAR est 0.814 et 0.748 Respectivement.

On peut également utilise le paramètre SPRESS qui rend compte des variations d'erreurs des prédictions .Le modèle QSAR développé présente une faible valeur de SPRESS (0.395) ce qui indique que le modèle présente des petites valeurs résiduelles entre les activité biologiques observées et prédites.

L'erreur de prédiction du coefficient de corrélation (PE) est un autre paramètre utilise pour déterminer le pouvoir prédictif du modèle propose. Nous avons calculé la valeur de 6PE du modèle obtenue et il est présenté dans le tableau III.5. Pour le modèle, Le condition $r > 6PE$ est satisfaite et donc ils peuvent être considères comme ayant un bon pouvoir prédictif [20].

Les activités anticancéreuses expérimentales, prédites et résiduelles des (E)-N-Aryl-2-ethene-sulfonamide et ses dérivés sont représentés dans le tableau III.6. Le résidu est dû d'une part à l'incertitude de la mesure expérimentale et d'autre part à l'imperfection du modèle, donc si l'activité prédite est plus proche de l'activité expérimentale, le modèle peut être applicable [21].

Tableau III.6: Les valeurs expérimentales, prédites et résiduelles.

Composé	PIC ₅₀	PIC ₅₀ Resd	PIC ₅₀ Perd
1	5	0.571	4.73
2	4.7	-1.277	5.30

3	5	-0.133	5.06
4	5	0.047	4.97
5	5.3	0.470	5.07
6	6.43	1.026	5.94
7	6.70	-0.513	6.94
8	4.46	-0.660	4.77
9	5.12	-1.051	5.61
10	5	-0.593	5.27
11	7.52	1.195	6.95
12	4.12	-1.809	4.96
13	4.46	0.388	4.27
14	4	-0.525	4.24
15	5	-1.062	5.49
16	5.6	1.540	4.87
17	5.3	1.200	4.73
18	5	1.096	4.48
19	4	-0.268	4.12
20	4.12	0.253	4.00
21	4	-0.150	4.07
22	4.46	0.302	4.31
23	4.46	-0.224	4.56
24	6.6	0.176	6.51

La figure **III.3** ci-dessous montre la courbe de corrélation obtenue par MLR entre les valeurs prédites par rapport aux les valeurs expérimentales de l'activité inhibitrice PIC_{50} des sulfonamide. La courbe obtenue pour le modèle présente un coefficient de corrélation $R^2(0.81)$ de valeur significative. Il indique que ce modèle, peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité inhibitrice de cette série des molécules.

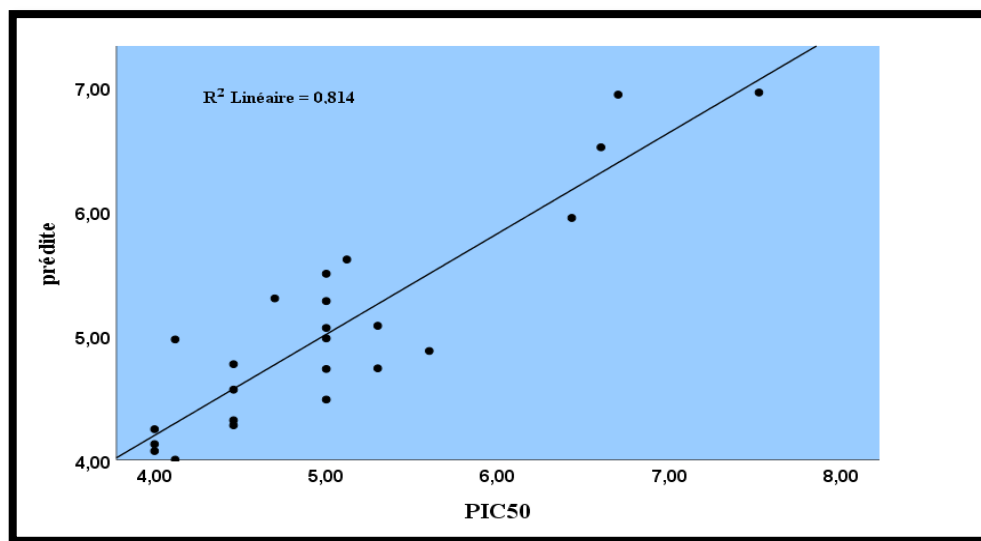


Figure III.3: corrélation entre les activités biologiques expérimentales et prédites pour le modèle.

Pour rechercher la présence d'une erreur systématique dans l'élaboration du modèle QSAR, les valeurs résiduelles de l'activité biologique (PIC_{50}) ont été tracées en fonction des valeurs expérimentales, comme le montre la figure III.4. La répartition des résidus dans les deux côtés de l'axe des abscisses indique l'absence de l'erreur systématique [22]. Il indique que ce modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité biologique anticancéreuse pour la série des sulfonamides utilisée dans le développement du modèle QSAR.

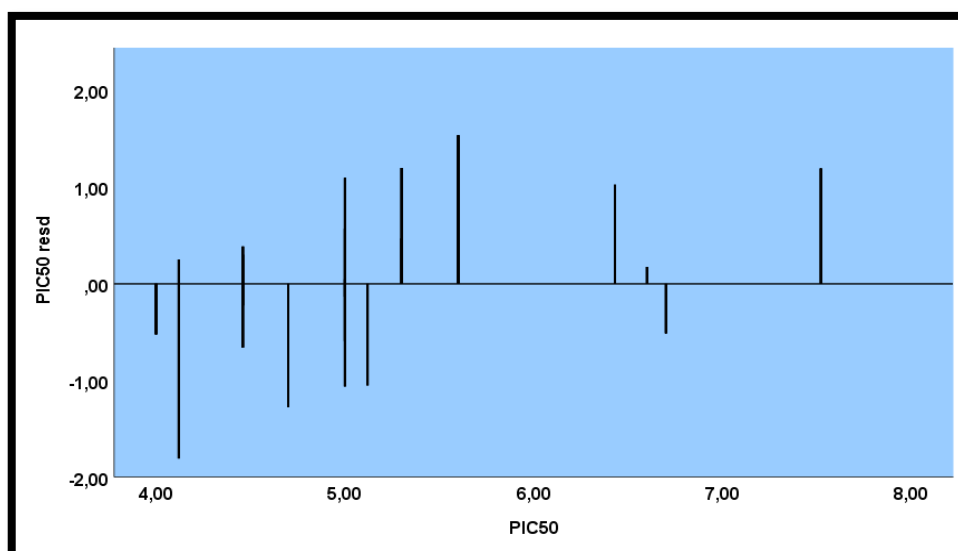


Figure III.4: Représentations graphique des valeurs résiduelles en fonction des valeurs expérimentales pour le modèle.

III.3. Etude des propriétés physico-chimiques, des paramètres de lipinski, de veber.

III.3.1. Les règles de lipinski

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie étant également importantes pour l'efficacité d'un médicament candidat, ces propriétés doivent toutes deux être optimisées pour aboutir à un médicament d'intérêt médical. D'après les principes empiriques suivants, énoncés par Christopher Lipinski et regroupés sous le nom de «règle des cinq», cette règle est la plus utilisée pour l'identification des composés « drug-like », une substance sera mieux absorbée ou pénétrée si :

1. Sa masse moléculaire est inférieure ou égal à 500 Da.
2. Elle possède moins ou 5 donneurs de liaisons hydrogène (somme de OH et NH).
3. Elle possède moins ou 10 accepteurs de liaisons hydrogène (somme de O et N).
4. Sa valeur de log P est inférieure ou égal à 5 [23].

Tableau III.7. Les paramètres de lipinski des dérivés de (E) -N-Aryl-2-ethene sulfonamide.

Composé	NHA	NHD	MW (uma)	Log P	Nombre de violation
1	2	1	259.32	0.89	0
2	2	1	293.76	0.67	0
3	3	1	256.22	2.87	0
4	4	1	307.34	1.83	0
5	4	1	319.37	-1.1	0
6	5	1	349.4	1.19	0
7	6	1	379.43	0.19	0
8	6	1	379.43	-0.55	0
9	6	1	379.43	0.93	0
10	6	2	365.43	0.08	0
11	7	1	397.42	-3.69	0
12	7	2	394.42	-0.59	0
13	7	1	424.42	-4.46	0
14	7	2	394.44	-1.33	0
15	7	2	382.41	-0.2	0
16	8	3	409.46	-1.37	0

17	5	1	337.37	1.58	0
18	9	1	379.29	-3.71	0
19	9	1	424.29	-3.74	0
20	9	2	394.32	-0.62	0
21	9	1	424.29	-2.29	0
22	9	2	394.32	0.67	0
23	12	1	439.23	1.12	1
24	5	3	517.39	-0.61	1

NHA : accepteur d'hydrogène NHD : donneur d'hydrogène

Interprétation

La règle de lipinski est la plus utilisée pour caractériser les composés « drug-like ». nous rappelons que cette règle a pour but d'identifier les composés posant des problèmes d'absorption et de perméabilité. Les composés ne validant pas au moins deux de leurs critères ont de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption ou de perméabilité [24]. Tous les composés de la série ont des masses molaires inférieures à 500 Da et tous les composés sont vraisemblablement solubles et traversent facilement les membranes cellulaires et ils sont conformes aux règles 2 et 3 pour tous les composés. Ils sont sans doute peu polaires et facilement absorbés; et ils répondent à la règle 4 sont solubles en solution aqueuse et donc capables d'atteindre la surface des membranes et ont une tolérance gastrique. Les médicaments les plus efficaces sont donc d'habitude le fruit d'un compromis : ils ne sont ni trop lipophiles, ni trop hydrophiles [24].

D'après, ces critères on peut dire que les composés de la série sont acceptables d'être administrés, sauf les deux composés 23 et 24 parce que le composé 23 a une liaison accepteur de hydrogène à supérieure à 10, et le composé 24 a une masse moléculaire à supérieure à 500DA.

III.3.2. Les règles de Veber

Veber a identifié que la majorité de 1100 composés étudiés avec une biodisponibilité orale avaient moins de 10 liaisons rotatives et une surface polaire (PSA) de moins de 140 Å².

Les caractéristiques de Veber sont [25] :

- Le nombre des liaisons rotatives < 10.
- La surface polaire (PSA) < 140 Å².

Tableau III.8: les paramètres de verber des dérivés de (E) -N-Aryl-2-ethene sulfonamide.

Composés	Liaisons rotatives	PAS	Score de verber
1	3	46.17	2
2	3	46.17	2
3	4	46.17	2
4	5	55.4	2
5	5	64.63	2
6	6	73.86	2
7	7	83.09	2
8	7	83.09	2
9	7	83.09	2
10	6	94.09	2
11	7	83.09	2
12	7	109.11	2
13	8	128.91	2
14	7	109.11	2
15	7	109.11	2
16	7	135.13	2
17	5	64.63	2
18	4	55.4	2
19	5	101.22	2
20	4	81.42	2
21	5	101.22	2
22	4	81.42	2
23	3	46.17	2
24	8	104.73	2






Interprétation

On remarque que tous les composés de la série ayant le nombre des liaisons inférieure à 10, donc tous les composés sont flexibles et capable de changé leur conformation. On remarque aussi que tous les composés de notre série, ont des valeurs de

la surface polaire inférieure à 140 \AA^2 et ce résultat montre une bonne corrélation avec le transport moléculaire passive à travers les membranes, donc, il permet l'estimation des propriétés de transport des médicaments.

III.4. Logiciels utilisés

Pour réaliser ce travail nous avons utilisé les logiciels suivants :

-  Hyper Chem (8.07) [26].
-  Chem sketch (11.02) [27].
-  Marvin sketch (19.9) [28].
-  Gaussain (09) [29].
-  SPSS(25) [30].

Références bibliographiques

- [1] G. Fayet , Développement de modèles QSAR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques , Thèse de doctorat de l'université pierre et marie curie , Paris VI , 2010.
- [2] Y.Saihi , Etude de la relation quantitative structure-activité inhibitrice des enzymes hydrolytiques : cas des alpha-glucosidases, thèse doctorant , université badji mokhtar – Annaba , 2015.
- [3] O.Afoufou , Etude quantitative des relations Structure-activité dans les 4-aniloquinolines , agents anticancéreux , mémoire de master université Biskra , 2013.
- [4] M.Lacroix , “optimisation d'une méthode de dosage de neurotransmetteurs par le couplage LC/FLUO/MS , études théorique par spectrométrie de masse haute résolution, modélisation moléculaire et étude quantitative de relation structure-temps de rétention (3D-QSAR)B , “thèse de doctorant , 2007.
- [5] T.Salah , développement des modèles QSAR pour la prédiction des activités inhibitrices Antitrypanosomiennes des dérivés de cryptolepine , mémoire de master ,université Biskra , 2013.
- [6] S. Rekkab , Drug Design et synthèse de nouveaux calix [8]arènes sulfoniques flexibles à activités anticorrosive et anticoagulantel , Thèse de Doctorat , Université Constantine , 2014.
- [7] S.Chtita , Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments , thèse doctorant , Université Moulay Ismail , Maroc , 2017.
- [8] P.K. Ojha , I. Mitra , R. Das , and K. Roy , Further exploring rm2 metrics for validation of QSPR models , *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* , vol .107 , pp. 194-205 , 2011.
- [9] P.W. Atkins and J. de Paula , *Atkins' Physical Chemistry* , 7th éd , Oxford University Press , Oxford , 2002.
- [10] Tammo (Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization) Editions CRC , Press: Boca Raton , Florida , USA 1995.
- [11] M. Fattouche , étude par des méthodes QSAR de plusieurs séries de molécules hétérocycliques à intérêt pharmaceutique , mémoire de master , université Biskra , 2015.

- [12] N. Melkmi , and S.Belaidi , Structure –property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication properties of some 1,2-Dithiole -3-thione Derivatives , international journal of chemical research , vol.14 , pp.134-139 , 2012.
- [13] D.Harkati , Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées , de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique , Thèse de doctorat , université Biskra , 2015.
- [14] El Ghalia.H , Bourass.M , A.Ouammou, and M.Bouachrine, Organic Compounds Based on (E)-N-Aryl-2-ethene-sulfonamide as Microtubule Targeted Agents in Prostate Cancer: QSAR Study , vol. 2017, pp.14 , 2017.
- [15] Melkemi , N. Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques , Thèse doctorant , Université Mohamed Khider Biskra , 2013.
- [16] Z.Almi , et al. "Structure Activity Relationships, QSAR Modeling and Drug-like calculations of TP inhibition of 1, 3, 4-oxadiazoline-2-thione Derivatives." International Letters of Chemistry , Physics and Astronomy , vol.18 , pp. 113-124 , 2014.
- [17] K.Dermeche , et al. "Qualitative Structure-Activity Relationships and 2D-QSAR Modeling of TNF- α Inhibition by Thalidomide Derivatives." Journal of Bionanoscience , vol.9.no.5 , pp.395-400 , 2015.
- [18] T.Salah, S.belaidi, N.melkmi, and N.tchour, molecular Geometry, Electronic Properties, MO methods and Structure Activity/property relationship Studies of 1, 2, 3,4-thiadaizole Derivatives by theoretical science , 3 , pp.1-10 , 2015.
- [19] P.Kuzmanović, O.Sanja, D.Dragoljub , Cvetković, and D. Barna. "QSAR analysis of 2-amino or 2-methyl-1-substituted benzimidazoles against Pseudomonas aeruginosa." International journal of molecular sciences vol.10, pp.1670-1682, 2009.
- [20] A. K.Srivastava, and N. Shukla. "Quantitative structure activity relationship (QSAR) studies on a series of imidazole derivatives as novel ORL1 receptor antagonists." Journal of Saudi Chemical Society , vol.17 , pp.321-328, 2013.
- [21] C.Matthew , and Richard D. Cramer, "The probability of chance correlation using partial least squares (PLS)." Molecular Informatics , vol.12 , pp. 137-145 , 1993.
- [22] R.Tabet , Etude des propriétés QSAR d'une série des isoindoles à activité thérapeutique , mémoire master , université Biskra , 2013.
- [23] J.Mehdi , and Anahita Kyani . "Use of computer-assisted methods for the

modeling of the retention time of a variety of volatile organic compounds : a PCA-MLR-ANN approach." Journal of chemical information and computer sciences , vol.44 , pp.1328-1335 , 2004.

[24] Y.Rouahana ,S.belaidi , quantitative QSAR studies , Electronic structure , Drug likeness of 1 , 2-Dithiole -3-one derivatives , vol.12 , pp1-9 , 2015.

[25] T.Salah , et al."Molecular Geometry , Electronic Properties , MPO Methods and Structure Activity/Property Relationship Studies of 1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives by Theoretical Calculations." Reviews in Theoretical Science, vol.3 , pp. 355-364 , 2015.

[26] HyperChem v8. Molecular Modelling System , Hypercube Inc , 1115 NW 4th Street , Gainesville , FL 32601, USA (2009).

[27] ACDLABS 10 , Advanced Chemistry Development , Inc , Toronto, Canada , 2015 , <http://www.acdlabs.com/>.

[28] MarvinSketch 5.11.4 , Chem Axon , 2012 , <http://www.chemaxon.com>.

[29] Gaussian 09, Revision D.01 , Gaussian , INC , Wallingford CT , 2009.

[30] SPSS 25 for Windows , SPSS Incorporation , <http://www.spss.com>.

Conclusion générale

Conclusion Générale

La modélisation moléculaire et l'analyse QSAR ont été effectuées pour déterminer quantitativement l'effet de la structure moléculaire des composés étudiés sur leur activité biologique. Des modèles mathématiques ont été développés pour prédire l'activité anticancéreuse de dérivés N- Aryl-2-ethene sulfonamide.

La validité des modèles obtenus ont été établie par la détermination des paramètres statistiques appropriés. Le modèle mis en place a été utilisé pour prédire l'activité biologique étudiée. Les valeurs prédites sont plus proches que les valeurs expérimentales pour l'activité biologique.

Les descripteurs utilisés dans cette étude ont été calculés par la méthode **DFT** avec la fonction B3LYP associée à un ensemble de base 6-31G.

Les résultats de calcul montrent que tous les composés sont en accord avec les règles de cinq de Lipinski sauf deux les composés 23 et 24, ce qui suggère que ces composés théoriquement n'auront pas des problèmes avec la biodisponibilité orale.

Dans notre travail est ensuite porte l'étude la règle de Veber explique que tous les composés de notre série ayant le nombre des liaisons entre de 3-8 ,et aussi que tous les composés de notre série avec des valeurs de la surface polaire sont en accord au la règle 2^{eme} de Veber c'est-à-dire tous les valeurs de la surface polaire entre les valeurs (47.17-135.13 Å²) et ce résultat qui montre une bonne corrélation avec le transport , donc ,il permet l'estimation des propriétés de transport des médicaments.

ANNEXE

Annexe : Tableau de Fisher –Snedecor

v_2/v_1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	161.44	199.50	215.70	224.58	230.16	233.98	236.76	238.88	240.54	241.88	243.90	245.94	248.01	249.05	250.09	251.14	252.19	253.25	254.31
2	18.512	19.000	19.164	19.246	19.296	19.329	19.353	19.371	19.384	19.395	19.412	19.429	19.445	19.454	19.462	19.470	19.479	19.487	19.495
3	10.128	9.5521	9.2766	9.1172	9.0135	8.9406	8.8867	8.8452	8.8123	8.7855	8.7446	8.7029	8.6602	8.6385	8.6166	8.5944	8.5720	8.5494	8.5264
4	7.7086	6.9443	6.5914	6.3882	6.2561	6.1631	6.0942	6.0410	5.9988	5.9644	5.9117	5.8578	5.8025	5.7444	5.7459	5.7170	5.6877	5.6581	5.6281
5	6.6079	5.7861	5.4095	5.1922	5.0503	4.9503	4.8759	4.8183	4.7725	4.7351	4.6777	4.6188	4.5581	4.5272	4.4957	4.4638	4.4314	4.3985	4.3650
6	5.9874	5.1433	4.7571	4.5337	4.3874	4.2839	4.2067	4.1468	4.0990	4.0600	3.9999	3.9381	3.8742	3.8415	3.8082	3.7743	3.7398	3.7047	3.6689
7	5.5914	4.7374	4.3468	4.1203	3.9715	3.8660	3.7870	3.7257	3.6767	3.6365	3.5747	3.5107	3.4445	3.4105	3.3758	3.3404	3.3043	3.2674	3.2298
8	5.3177	4.4590	4.0662	3.8379	3.6875	3.5806	3.5005	3.4381	3.3881	3.3472	3.2839	3.2184	3.1503	3.1152	3.0794	3.0428	3.0053	2.9669	2.9276
9	5.1174	4.2565	3.8625	3.6331	3.4817	3.3738	3.2927	3.2296	3.1789	3.1373	3.0729	3.0061	2.9365	2.9005	2.8637	2.8259	2.7872	2.7475	2.7067
10	4.9646	4.1028	3.7083	3.4780	3.3258	3.2172	3.1355	3.0717	3.0204	2.9782	2.9130	2.8450	2.7740	2.7372	2.6996	2.6609	2.6211	2.5801	2.5379
11	4.8443	3.9823	3.5874	3.3567	3.2039	3.0946	3.0125	2.9480	2.8962	2.8536	2.7876	2.7186	2.6464	2.6090	2.5705	2.5309	2.4901	2.4480	2.4045
12	4.7472	3.8853	3.4903	3.2592	3.1059	2.9961	2.9134	2.8486	2.7964	2.7534	2.6866	2.6169	2.5436	2.5055	2.4663	2.4259	2.3842	2.3410	2.2962
13	4.6672	3.8056	3.4105	3.1791	3.0254	2.9153	2.8321	2.7669	2.7144	2.6710	2.6037	2.5331	2.4589	2.4202	2.3803	2.3392	2.2966	2.2524	2.2064
14	4.6001	3.7389	3.3439	3.1122	2.9582	2.8477	2.7642	2.6987	2.6458	2.6022	2.5342	2.4630	2.3879	2.3487	2.3082	2.2664	2.2229	2.1778	2.1307
15	4.5431	3.6823	3.2874	3.0556	2.9013	2.7905	2.7066	2.6408	2.5876	2.5437	2.4753	2.4034	2.3275	2.2878	2.2468	2.2043	2.1601	2.1141	2.0658
16	4.4940	3.6337	3.2389	3.0069	2.8524	2.7413	2.6572	2.5911	2.5377	2.4935	2.4247	2.3522	2.2756	2.2354	2.1938	2.1507	2.1058	2.0589	2.0096
17	4.4513	3.5915	3.1968	2.9647	2.8100	2.6987	2.6143	2.5480	2.4943	2.4499	2.3807	2.3077	2.2304	2.1898	2.1477	2.1040	2.0584	2.0107	1.9604
18	4.4139	3.5546	3.1599	2.9277	2.7729	2.6613	2.5767	2.5102	2.4563	2.4117	2.3421	2.2686	2.1906	2.1497	2.1071	2.0629	2.0166	1.9681	1.9168
19	4.3807	3.5219	3.1274	2.8951	2.7401	2.6283	2.5435	2.4768	2.4227	2.3779	2.3080	2.2341	2.1555	2.1141	2.0712	2.0264	1.9795	1.9302	1.8780
20	4.3512	3.4928	3.0984	2.8661	2.7109	2.5990	2.5140	2.4471	2.3928	2.3479	2.2776	2.2033	2.1242	2.0825	2.0391	1.9938	1.9464	1.8963	1.8432
21	4.3248	3.4668	3.0725	2.8401	2.6848	2.5727	2.4876	2.4205	2.3660	2.3210	2.2504	2.1757	2.0960	2.0540	2.0102	1.9645	1.9165	1.8657	1.8117
22	4.3009	3.4434	3.0491	2.8167	2.6613	2.5491	2.4638	2.3965	2.3419	2.2967	2.2258	2.1508	2.0707	2.0283	1.9842	1.9380	1.8894	1.8380	1.7831
23	4.2793	3.4221	3.0280	2.7955	2.6400	2.5277	2.4422	2.3748	2.3201	2.2747	2.2036	2.1282	2.0476	2.0050	1.9605	1.9139	1.8648	1.8128	1.7570
24	4.2597	3.4028	3.0088	2.7763	2.6207	2.5082	2.4226	2.3551	2.3002	2.2547	2.1834	2.1077	2.0267	1.9838	1.9390	1.8920	1.8424	1.7896	1.7330
25	4.2417	3.3852	2.9912	2.7587	2.6030	2.4904	2.4047	2.3371	2.2821	2.2365	2.1649	2.0889	2.0075	1.9643	1.9192	1.8718	1.8217	1.7684	1.7110
26	4.2252	3.3690	2.9752	2.7426	2.5868	2.4741	2.3883	2.3205	2.2655	2.2197	2.1479	2.0716	1.9898	1.9464	1.9010	1.8533	1.8027	1.7488	1.6906
27	4.2100	3.3541	2.9604	2.7278	2.5719	2.4591	2.3732	2.3053	2.2501	2.2043	2.1323	2.0558	1.9736	1.9299	1.8842	1.8361	1.7851	1.7306	1.6717
28	4.1960	3.3404	2.9467	2.7141	2.5581	2.4453	2.3593	2.2913	2.2360	2.1900	2.1179	2.0411	1.9586	1.9147	1.8687	1.8203	1.7689	1.7138	1.6541
29	4.1830	3.3277	2.9340	2.7014	2.5454	2.4324	2.3463	2.2783	2.2229	2.1768	2.1045	2.0275	1.9446	1.9005	1.8543	1.8055	1.7537	1.6981	1.6376
30	4.1709	3.3158	2.9223	2.6896	2.5336	2.4205	2.3343	2.2662	2.2107	2.1646	2.0921	2.0148	1.9317	1.8874	1.8409	1.7918	1.7396	1.6835	1.6223
40	4.0847	3.2317	2.8387	2.6060	2.4495	2.3359	2.2490	2.1802	2.1240	2.0772	2.0035	1.9245	1.8389	1.7929	1.7444	1.6928	1.6373	1.5766	1.5089
60	4.0012	3.1504	2.7581	2.5252	2.3683	2.2541	2.1665	2.0970	2.0401	1.9928	1.9174	1.8364	1.7480	1.7001	1.6491	1.5943	1.5343	1.4673	1.3893
120	3.9201	3.0718	2.6802	2.4472	2.2899	2.1750	2.0868	2.0164	1.9588	1.9105	1.8337	1.7505	1.6587	1.6084	1.5543	1.4952	1.4290	1.3519	1.2539
∞	3.8415	2.9957	2.6049	2.3719	2.2141	2.0986	2.0096	1.9384	1.8799	1.8307	1.7522	1.6664	1.5705	1.5173	1.4591	1.3940	1.3180	1.2214	1.0000



Résumé :

Une étude **QSAR** a été effectuée sur vingt quatre(24) molécules analogues de la régression multilinéaire (**MLR**) a été utilisée pour quantifier les dérivés (E) N-Aryl-2-ethene sulfonamide relations entre les descripteurs moléculaires et les propriétés de chimioprévention des dérivés (E) N-Aryl-2-ethene sulfonamide. Les descripteurs utilisés ont été calculés par la méthode **DFT** en utilisant la base **6.31G**. Le pouvoir prédictif de modèle obtenus a été confirmé par la méthode de Validation -Croisée (**LOO**). Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites pour l'activité biologique anticancéreuse de prostate.

Mot clés: (E) N-Aryl-2-sulfonamide, DFT, LOO, QSAR, MLR.

Abstract :

A **QSAR** study was carried out on 24 similar molecules of (E) n-Aryl-2-ethen sulfonamide. The multiple linear regression (**MLR**) was used to quantify the relations between the molecular descriptors and the properties of chemo-prevention of . The descriptors used were calculated by **DFT**(E) N-Aryl-2-ethen sulfonamide method by using the base 6.31G. The predictive capacity of the model obtained was confirmed by the method of Crosse Validation (**LOO**). A strong correlation was observed between the experimental and predicted values for biological activity inhibitors

Keywords:(E)-N-Aryl-2-ethene sulfonamide, DFT, LOO, QSAR, RLM .

المخلص :

تم إجراء دراسة **QSAR** على أربعة وعشرين (24) جزيئية مماثلة الانحدار الخطي المتعدد لتكميم الارتباطات (**MLR**) بين الواصفات الجزيئية و الخصائص الوقائية الكيماوية لمشتقات (E) N-أريل - 2 إيثيل سلفوناميد. تم حساب الواصفات المستخدمة بواسطة طريقة **DFT** باستخدام القاعد 6.31G تم تأكيد القدرة التنبؤية للنموذج التي تم الحصول عليه من خلال طريقة التحقق من الصحة (**LOO**) وقد لوحظ وجود ارتباط عال بين القيم التجريبية والقيم المتوقعة للنشاط المضاد لسرطان البروستاتا.

الكلمات المفتاحية, نظرية الكثافة الوظيفية , طريقة التحقق من الصحة , الانحدار الخطي المتعدد , (E) N-أريل - 2 إيثيل سلفوناميد