



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exacte et des sciences de la nature et de
la vie
Département des sciences de matière

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : science de la matière

Filière : chimie

Spécialité : chimie pharmaceutique.

Réf. : Entrez la référence du document

Présenté et soutenu par :
BELBAHI Fatma Zohra

Le : 19/06/2023

Etude par modélisation moléculaire des dérivés métronidazole.

Jury :

BELAIDI Salah
YOUCEF Oumhani
MELAOUI Malika

M.C.A Université Mohamed Khider de Biskra
M.C.A Université Mohamed Khider de Biskra
M.C.A Université Mohamed Khider de Biskra

Président
Rapporteur
Examinatrice

Année universitaire : 2022/2023

DEDICACE

إلى روح أمي

إلى أبي

إلى أخواتي ..

REMERCIEMENT

« Tout d'abord merci à mon Dieu »

Je tiens à remercier en tout premier lieu, mon encadrante Mme YOUCEF Oumhani pour son encadrement, ses efforts, son soutien, son esprit critique vis-à-vis de mon travail.

Je tiens aussi à remercier ceux qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail : Mr BELAIDI SALAH et Mme MELLAOUI Malika pour avoir accepté d'examiner ce travail et participer au Jury.

merci

SOMMAIRE

Liste des tableaux	1
Liste des figures	2
Liste des principale abréviations	3
Introduction générale.....	4
Références bibliographiques	7
I. Chapitre I : Généralité sur le métronidazole et ses dérivés	8
I.1. Métronidazole.....	9
I.1.1. Introduction	9
I.1.2. Origine	10
I.1.3. Structure et propriétés physico-chimique.....	10
I.1.4. Synthèse.....	11
I.1.5. Nom selon IUPAC.....	12
I.1.6. Formule moléculaire.....	12
I.1.7. Description physique.....	12
I.1.8. Propriétés thérapeutiques.....	13
I.1.9. Cas d'usage.....	14
I.1.10. Mécanisme d'action	14
I.1.11. Propriétés pharmacologiques	15
a) Propriétés pharmacocinétiques	15
✓ Absorption.....	15
✓ Distribution.....	15
✓ Métabolisme	15
✓ Excrétion	16
b) Pharmacodynamique.....	16
I.1.12. Biodisponibilité.....	16
I.1.13. Spécialité.....	17
I.1.14. Effets secondaires et interactions.....	17
I.2. Les dérivés	17
I.2.1. Introduction	17
I.2.2. Activité biologique	18
I.2.3. Synthèse des quelques dérivées de métronidazole	18
Références bibliographiques	22

II. Chapitre II : Aperçu théorique sur les méthodes de calcul.....	24
II.1. Modélisation moléculaire.....	25
II.1.1. Introduction.....	25
II.1.2. Méthodes de la mécanique quantiques.....	27
II.1.2.1. Bases de la mécanique quantique.....	27
II.1.2.2. Les méthodes ab-initio	29
II.1.2.3. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	30
II.1.2.4. Les méthodes semi-empiriques.....	31
II.1.3. Mécanique moléculaire.....	32
II.1.3.1. Le champ de force	34
II.1.3.2. Différents champs de force en mécanique moléculaire	35
II.2. Méthodologie QSAR.....	37
II.2.1. Historique.....	37
II.2.2. Principe de QSAR	38
II.2.3. Application de QSAR	39
II.2.4. Outil et méthodologie de QSAR	40
II.2.4.1 Paramètres biologique	40
II.2.4.2 Descripteurs moléculaires	41
II.2.4.2.1 Les descripteurs physico-chimiques.....	41
II.2.4.2.2 Les descripteurs électroniques	41
II.2.4.2.3 Les descripteurs topologiques.....	41
II.2.4.3 Modèles statistiques.....	42
II.2.5. Régression linéaire multiple.....	42
II.2.5.1 Description de la méthode.....	43
II.2.5.2 Test de la signification totale de la régression	44
a. Coefficient de détermination (R ²)	44
b. Coefficient de corrélation (R)	45
c. Le Test de Fisher-Snedecor (F).....	45
d. Ecart type (s).....	45
e. Coefficient de Prédiction : (Q).....	46
II.2.5.3 Validations des modèles.....	46
II.2.6. Domaine d'applicabilité.....	47
II.3. L'activité biologique	48

II.3.1. Découverte des médicaments.....	48
II.3.2. Les différentes cibles des médicaments.....	48
II.3.3. Les tests biologiques.....	48
a. Tests in vivo.....	48
b. Tests in vitro.....	49
II.3.4. Etude de la liaison ligand-récepteur.....	49
II.4.IC50: Constante d'inhibition d'un complexe.....	50
Références bibliographiques	51
III.Chapitre III : RESULTATS ET DISCUSSION.....	56
III.1. Introduction.....	57
III.2. Méthodologie.....	57
III.2.1. Base de donnée.....	57
III.2.2. Sélection des descripteurs et méthodes de calcul	59
III.2.3. Développement des modèles QSAR.....	65
III.2.4. Interprétation des résultats.....	66
III.2.5. Validation des modèles QSAR	68
a. Validation interne	68
b. Validation externe.....	69
III.2.6. Prédiction de l'activité.....	70
Références bibliographiques	73
Conclusion générale.....	77
Annexe.....	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I-1 : propriétés physicochimique de métronidazole.....	11
Tableau I-2 : Description physique de métronidazole.....	12
Tableau II-1 : données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR...	40
Tableau III-2 : structure chimique et activité biologique expérimentales des molécules utilisés dans l'étude QSAR.....	58
Tableau III-3 : valeurs des descripteurs physicochimique utilisé dans l'étude QSAR.....	61
Tableau III-4: valeurs des descripteurs quantique utilisé dans l'étude QSAR.....	62
Tableau III-5 : valeurs des charges des atomes centraux des molécules utilisé dans l'étude QSAR.....	64
Tableau III-6 : Les matrices de corrélation entre les descripteurs obtenue et l'activité biologique.....	67
Tableau III-7 : les parametres de validation croisé.....	68
Tableau III.-8 :Activité biologique expérimentale , prédite et résiduelle des dérivés de métronidazole.....	71

LISTE DES FIGURES

Figure I-1 : Variété de nitroimidazoles aromatiques partageant le groupe nitrofonctionnel commun (-NO ₂) à la position deux ou cinq de l'imidazole.....	10
Figure I-2 : structure chimique de Métronidazole.....	10
Figure I-3 : réactions de synthèse de Métronidazole.....	12
Figure I-4 : Synthèse des composés 2af-3am / réactifs et radicaux.....	20
Figure I-5 : Synthèse des composés 6a-6b / réactifs et radicaux.....	21
Figure II-1 : Représentation mécanique d'une structure moléculaire.....	33
Figure II-2 : Présentation de la méthodologie QSAR.....	39
Figure III-1 : Structure chimique de métronidazole.....	58
Figure III-2 : Corrélation entre l'activité biologique expérimentale et prédite.....	72
Figure III-3 : Corrélation entre les valeurs résiduelles et expérimentales.....	73

LISTE DES PRINCIPAUX ABREVIATIONS

3D	Trois dimensions
B3LYP	Becke 3-parameter lee-yang-parr
DFT	Density functional theory
DM	Dipole moment
HF	Hartree-fock
HOMO	Highest occupied molecular orbital
IC50	Inhibitory Concentration of 50%
LOO	Leave-one-out
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
MET	Métronidazole
MLR	Multiple linear regression
PRESS	Predicted residual error some square
QSAR	Quantitative structure-activity relationships
QSPR	Quantitative structure-property relationships
SAG	Surface area grid

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

L'azomycine, un nitroimidazole, a été identifiée, et le métronidazole, un dérivé synthétique, a été utilisé pour traiter les infections trichomonadiques chroniques, à partir de 1959. Le métronidazole est trouvé efficace contre *Entamoeba histolytica*, cause de dysenterie amétique et d'abcès hépatique, en 1966. Par ailleurs, *Giardia lamblia* (nommé *G. duodenalis*) a été traité au métronidazole qu'après ce parasite intestinale a été découvert comme cause de malabsorption et de douleur épigastrique dans les années 1970. Ensuite L'activité antibactérienne du métronidazole a été découverte par accident en 1962 lorsque le métronidazole a guéri un patient de vaginite trichomonade et de gingivite bactérienne. [1].

Le métronidazole, le 2-(2-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) éthanol présente une activité biologique allant des antibactériennes et des antiparasitaires aux anticancéreuses. [1,2].

Au fil des ans, plusieurs nouveaux dérivés du métronidazole ont été préparé et évalué leur activité de lutte contre des affections, plusieurs composés préparés présentaient une activité létale contre les parasites pathogènes protozoaires et étaient plus puissants que le médicament standard, le métronidazole. [1]

D'autre coté, la modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale, dans les calculs des surfaces d'énergie potentiel des molécules organique [3]. La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [4]. Elles permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes de complexations et les profils énergétiques mais également de justifier et prédire les conformations les plus stables ainsi que les interactions existantes entre une enzyme et un ligand.

Les relations entre les structures des molécules et leurs propriétés ou activités sont généralement établies à l'aide de méthodes de modélisation par apprentissage statistique. Les techniques usuelles reposent sur la caractérisation des molécules par un ensemble de descripteurs, nombres réels mesurés ou calculés à partir des structures moléculaires. Il est alors possible d'établir une relation entre ces descripteurs et la grandeur modélisée [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 régression linéaire multiple (MLR) est une méthode statistique utilisée pour quantifier la relation entre les variables indépendantes obtenus par les calculs et une variable dépendante données par l'expérience. Cette méthode repose sur un ensemble des paramètres statistiques qui définissent la combinaison linéaire entre les variables indépendantes (descripteurs moléculaires) et l'activité biologique des molécules étudiées. [7].

Le principal objectif de ce travail est l'étude quantitative des relations structure/activité des dérivés de métronidazole et leur activité inhibitrice antiparasitaire. Cette étude permet de développer des modèles mathématiques utilisés dans la prédiction des propriétés bioactives de nouveaux dérivés synthétisés de métronidazole.

Notre travail comporte trois chapitres. Le premier chapitre représente des rappels généraux sur le métronidazole et ses propriétés avec leurs dérivés. Dans le deuxième chapitre nous présenterons des généralités sur la modélisation moléculaire et les méthodes de recherche utilisés à savoir : QSAR, MLR... Dans le troisième chapitre nous présentons les résultats obtenus par l'étude QSAR des dérivés de métronidazole et leurs discussions.

Références bibliographiques

- [1] D.Y.lawadi, H.A.Saadeh, H.Kaur, et al., *Med Chem Res* 24, 1196–1209 (2015).
- [2] J.Samuelson, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(7),1533-1541,(1999).
- [3] S. D. Ittel, L. K. Johnson, M. Brookhart, *Chem. Rev.*, 100, 1169, (2000).
- [4] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*,*JAI Press*,1,Ed.(1988).
- [5] G-S-A. Aurélie, Thèse de doctorat, Université de Paris 6, (2008).
- [6] C.G. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry* 3rd edition. Elsevier Lid, (2008)
- [7] N.Goudarzi, M.Goodarzi, *medicinal chemistry research*, vol 21, 437-443, (2012)

Chapitre I

Généralité sur le métronidazole et ses dérivés

I.1 Le métronidazole

I.1.1 Introduction

Les maladies parasitaires dues à des protozoaires et des helminthes pathogènes affectent plus de 3 milliards d'humains dans le monde, affecte trop sur la santé publique comme sur l'économie particulièrement dans les pays moins développés ou leur prévalence est maximale. [1]

Le métronidazole est l'un des rares exemples d'un médicament développé contre un parasite qui a depuis été largement utilisé comme agent antibactérien. [2]

Le composé a été découvert à la fin des années 1950 lorsque des chercheurs aux laboratoires de Recherche Rhône-Poulenc en France essayaient de créer un produit de synthèse à partir d'un composé dérivé de *Streptomyces* spp. Appelé azomycine qui aurait une activité appréciable contre *Trichomonas vaginalis*. [3]

L'activité antibactérienne du métronidazole a été découverte par accident en 1962 lorsque le métronidazole a été utilisé pour guérir un patient de la vaginite trichomonas et la gingivite bactérienne. Ce n'est que dans les années 1970 que le métronidazole a été popularisé pour le traitement des infections causées par Gram négatif les anaérobies tels que les bactéroïdes ou les anaérobies gram positifs tels que comme *Clostridia*. [2]

Les protozoaires et les bactéries du tube digestif sont tués par le métronidazole parce qu'ils partagent la même enzyme de fermentation, La cytochrome P450 réductase(POR). Une implication de cette observation est que d'autres bactéries qui fonctionne avec l'enzymes de fermentation (p. ex., ADHE et hydrogénase) cibles pour les médicaments antiparasitaires.

Caractéristiques du groupe fonctionnel Nitro dans 200 d'origine naturelle. Les 5-nitroantibiotiques partagent un groupe nitrofonctionnel (-NO₂) à la cinquième position d'un anneau à 5 membres, avec de l'azote (nitroimidazole), oxygène (furane) ou soufre (thiazole) en position 1 (voir les exemples à la figure 1). Une variété de chaînes latérales peut être annexée à l'imidazole. Les hétérocycles sont aromatiques, partage un système

conjugué de liaisons simples et doubles, dans lequel une seule paire d'électrons d'azote, d'oxygène ou de soufre sont délocalisés dans l'anneau. Le groupe nitro de ces promédicaments est nécessaire.

Il est intéressant de noter que certains nitroimidazoles ont une structure Similitude avec les dissociateurs de phosphorylation oxydative ,4 contenant un groupe de retrait d'électrons (nitro), acide faible (par exemple, chaîne latérale hydroxéthylique) et hydrophobe anneau (imidazole). [4]

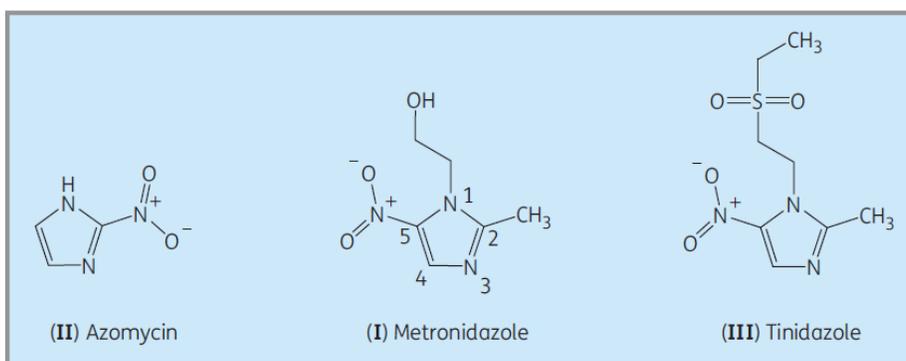


Figure I-1 : Variété de nitroimidazoles aromatiques partageant le groupe nitrofonctionnel commun (-NO₂) à la position deux ou cinq de l'imidazole. [4]

I.1.2 Origine :

Métronidazole [1-(2-hydroxyéthyl) -2-méthyl5- nitroimidazole] est un composé nitroimidazole qui a été disponible en pratique clinique depuis plus de 25 ans. [3]

C'est un antibiotique antiparasitaire synthétique À partir de l'azomycine, un produit nitroimidazole Par les genres Actinobacteria et Proteobacteria [5,6].

I.1.3 Structure et propriétés physico-chimique :



Figure I-2 : structure chimique de Métronidazole [7]

Tableau I-1 : propriétés physicochimique de métronidazole [7].

Propriété	Valeur
Masse moléculaire	171.15
XLogP3	0
HBD	1
HBA	4
Nombre de liaison rotative	2
Mass	171.06439116
Mass mono-isotopique	171.06439116
Surface polaire	83.9 Å ²
Nombre d'atomes lourds	12
Charge	0
complexité	170
Nombre de liaison covalent	1

I.1.4 Synthèse :

Metronidazole, 2-methyl-5-nitroimidazol-1-ethanol (37.2.10), est produite à partir de nitré 2-methylimidazole pour produire 2-methyl-5-nitroimidazole (37.2.9), qui est alors réagi avec 2-chloroethanol ou ethylenoxide, qui se transforme facilement en métronidazole [8].

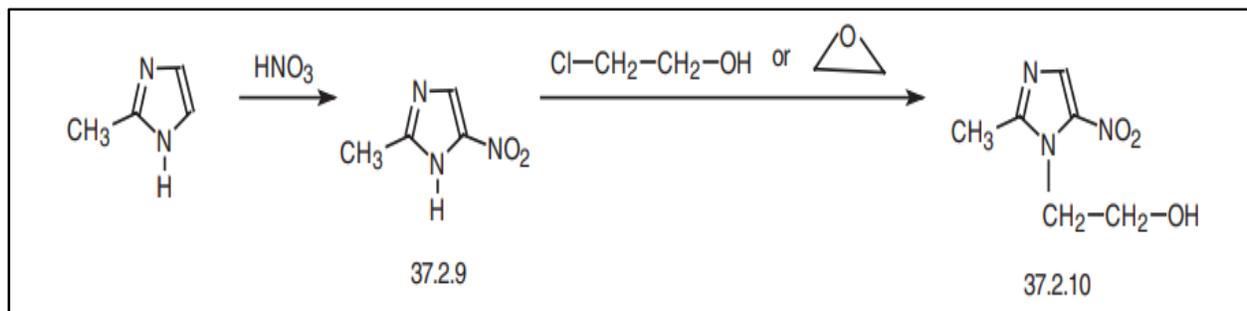


Figure I-3 : réactions de synthèse de Métronidazole [8].

I.1.5 Nom selon IUPAC

2-(2-méthyl-5-nitroimidazol-1-yl) éthanol. [7]

I.1.6 Formule moléculaire

C₆H₉N₃O₃. [7]

I.1.7 Description physique

Métronidazole est une poudre Solide cristalline blanche à jaune clair avec une légère odeur, goût amer et salin, pH (solution aqueuse saturée) d'environ 5.8. [9,10]

Tableau I-2 : Description physique de métronidazole.

Couleur /forme	Cristalline de couleur jaune pâle [11]
Odeur	Inodore [12]
Point d' ébullition	405.4 [13]
Point de fusion	316 à 320 °F / 157.78 à 160 C° [14]
Solubilité	Moins de 1 mg/mL à 68 °F (NTP, 1992) [9]
Pression de vapeur	3.1 X10 ⁻⁷ mm Hg à 25 °C [14]
LogP	-0.02 [15]

Constant de dissociation(pKa)	2.57,15.42 [15]
pH	pH de solution aqueuse saturé 5.8 [11]
Spectre UV	UV: 2561 [16]
Spectre IR	IR: 14987 [17]

I.1.8 Propriétés thérapeutiques

Le métronidazole est l'un des médicaments de base pour le traitement des infections bactériennes anaérobies, des infections protozoaires et des infections bactériennes microaérophiles. Il est cytotoxique pour les micro-organismes anaérobies facultatifs. [3,6]

Il a joué un rôle important dans les infections liées aux anaérobies. Les avantages de l'utilisation du métronidazole sont le pourcentage d'anaérobies Gram-négatifs sensibles, sa disponibilité sous forme posologique orale et intraveineuse, sa destruction rapide des bactéries, sa bonne pénétration dans les tissus, son risque considérablement plus faible d'induire une colite à *C. difficile* et son coût. Le métronidazole a une efficacité notable dans le traitement des abcès cérébraux anaérobies. [3]

De nombreux cliniciens considèrent encore le métronidazole comme l'antibiotique « de référence » auquel tous les autres antibiotiques à activité anaérobie doivent être comparés. [3]

Métronidazole est approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement des infections protozoaires telles que *Trichomoniasis vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, blastocystes et *Balantidium coli*. Il est également approuvé par la FDA pour traiter les infections bactériennes anaérobies causées par les espèces *Bacteroides*, *Fusobacterium* espèces, *Clostridium* espèces, *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Prevotella* espèces, *Porphyromonas* espèces, et *Biophilia Wadsworth*.

Par conséquent, il n'est pas surprenant que le métronidazole soit largement accepté et approuvé par la FDA pour le traitement d'une vaste gamme d'infections : amibes intestinales, amibiase hépatique, septicémie bactérienne, infections osseuses et articulaires,

infections du système nerveux central (SNC) (méningite et abcès cérébral), endocardite, infections gynécologiques (endométrite, abcès tubo-ovarien, vaginose bactérienne), infections intra-abdominales, infections des voies respiratoires inférieures, infections de la structure de la peau et prophylaxie chirurgicale (chirurgies colorectales) [6].

I.1.9 Cas d'usage

Le métronidazole est utilisé dans la prise en charge de : acné rosacées, amibiases hépatiques, amibiases intestinales, giardiasis, infections à germes anaérobies, trichomonas urogénitales, vaginites.

En usage dentaire, le métronidazole est utilisé dans la prise en charge de : antisepsies des canaux radiculaires avant obturation, parodontites. [18]

I.1.10 Mécanisme d'action:

D'après les recherches de différents chercheurs, ils pensent que le mécanisme d'action du métronidazole comporte 4 phases : (a) entrée dans la bactérie cellule ; (b) réduction du groupe nitro ; (c) effet cytotoxique du produit réduit ; et (d) la libération de produits finaux qui sont inactifs. C'est la formation des métabolites intracellulaires intermédiaires redox qui est considéré comme l'élément clé de la destruction des micro-organismes pour le métronidazole. Les cibles intracellulaires pour ces intermédiaires pourraient être l'ARN, l'ADN ou les protéines cellulaires des organismes. [3]

Le métronidazole peut être considéré comme un pré-médicament en ce sens qu'il nécessite une activation métabolique par l'organisme sensible.

L'activité antimicrobienne du métronidazole résulte probablement de la formation d'intermédiaire labile.

Les étapes moléculaires au cours desquelles ces intermédiaires détruisent les cellules n'ont pas été définies, mais concernent probablement les macromolécules cellulaires de l'ADN, les protéines ou les membranes. [1]

I.1.11 Propriétés pharmacologiques:

a. Propriétés pharmacocinétiques:

Absorption:

Le médicament est bien absorbé par voie orale. Concentrations sériques maximales d'environ 5 µg/mL sont obtenus en 1 heure avec une seule prise orale doses de 250 mg. Avec des doses de 500 mg quatre fois par jour, les concentrations maximales sont comprises entre 20 et 30 µg/mL (6). Des doses de 2 g donnent des niveaux de 40 à 80 µg/mL. Le sérum demi-vie est plus longue que 8 heures. Les niveaux sont similaires avec l'administration intraveineuse. [19]

L'absorption du métronidazole a été étudiée sous diverses formes posologiques, par exemple par voie orale comprimés, suppositoires vaginaux et rectaux, et comme un gel topique. [20,3]

L'absorption orale du métronidazole est excellente, avec biodisponibilité souvent signalée comme >90 %. Concentration plasmatique maximale (C_{max}) après une dose unique de 500mg est environ 8 à 13 mg/L, avec un temps jusqu'à C_{max} (t_{max}) de 0,25 à 4h. [20]

Distribution

La liaison protéique du métronidazole est <20 %). Il a une bonne pénétration cellulaire et distribue bien dans une variété de tissus et de fluides. Les volumes de distribution déclarés dans diverses études ont varié de 0,53 à 0,96 L/kg. [3]

Métabolisme

Le métronidazole subit un métabolisme hépatique, formant 5 métabolites. Les 2 principaux métabolites sont un métabolite acide et un métabolite hydroxy. L'activité de la première est considérée comme cliniquement négligeable, car elle ne représente que 5% de l'activité de la composé d'origine. [3]

Excrétion

Le métronidazole est principalement excrété dans la bile comme médicament d'origine et dans l'urine comme ses différents métabolites. Seulement environ 6 à 18% du métronidazole est excrété dans l'urine inchangé. [3]

La demi-vie pour le métronidazole et ses métabolites ont varié de 6,2 à 13,8 h (14, 16). La basse valeur d'excrétion rénale est de seulement 10,2 ml/min par 1,73 m². [19]

b. Pharmacodynamique

Le métronidazole semble avoir un taux de mortalité rapide contre les anaérobies sensibles. Comme les aminoglycosides et les fluoroquinolones, le métronidazole semble également présenter un effet destructeur dépendant de la concentration contre les anaérobies et un effet postantibiotique s'étendant sur 3 heures. À découvert que le métronidazole avait un effet destructeur dépendant de la concentration contre *T.vaginalis* dans des conditions anaérobies à des concentrations allant de 0,1 à ~8 mg/L. Ce serait suggérer que la stratégie générale de dosage optimal pour le métronidazole contre des organismes comme *T. vaginalis*. [3]

Le métronidazole traverse la membrane de la cible cellulaire par diffusion passive, puis son groupe nitro est réduit en radicaux nitro par la ferredoxine ou la flavodoxine.

La sélectivité du métronidazole pour les micro-organismes anaérobies ou microaérophiles est due au potentiel redox de leurs composants de transport d'électrons, qui sont responsables de la réduction du groupe nitro et de générer des métabolites toxiques. Ces métabolites comme l'acide oxamique N-(2-hydroxyéthyl) et l'acétamide peuvent réagir avec l'ADN et former des adduits avec la guanosine 1,5. [5]

I.1.12 Biodisponibilité

La biodisponibilité du métronidazole administré par voie orale ou rectale. Comparativement à la préparation intraveineuse, la biodisponibilité de la dose orale approche généralement 100 %, bien qu'il y ait une variabilité individuelle. La

biodisponibilité de la dose rectale de métronidazole est un peu moins élevée, mais représente encore environ 70 % ou plus de la dose orale ou intraveineuse. [21]

I.1.13 Spécialité :

Le métronidazole se trouve sous forme plusieurs formes pharmaceutiques
FAGYL® 500 Mg comprimé / 250mg sirop / 500mg ovule vaginale
Rozex ® 0.75% crème . [18]

I.1.14 Effets secondaires et interactions

Une prolongation ou une répétition de la durée maximale du traitement n'est réalisable qu'en cas d'indication stricte et sous surveillance intensive, car un potentiel cancérigène a pu être démontré dans le modèle animal en cas d'administration prolongée. En cas de prolongation du traitement, il faut s'attendre à une péjoration du profil d'effets secondaires – y compris les effets secondaires sur le système nerveux central tels que les paresthésies, l'ataxie et les crises convulsives. En outre, le métronidazole renforce l'effet des anticoagulants oraux – en particulier de la warfarine – et il est considéré en cas de prise concomitante d'alcool comme un déclencheur potentiel d'un effet antabuse, bien que certaines études décrivent cette corrélation comme douteuse. [22]

I.2 Les dérivés :

I.2.1 Introduction :

Un médicament peut être conçu pour avoir plus d'un des mêmes groupes biologiquement actifs pour donner un système multifonctionnel. Cette modification peut augmenter l'activité d'un médicament par une administration améliorée ou par une nouvelle activité. La forme extrême de ces médicaments multifonctionnels peut être considérée comme des systèmes de médicaments polymériques. Ces systèmes peuvent agir soit comme vecteur de drogues (pro-médicament), soit comme drogue proprement dite. [23]

Actuellement, plusieurs efforts ont été déployés pour mettre au point de nouveaux composés nitro-imidazoliques, et plus particulièrement des dérivés métronidazolés possédant une activité biologique améliorée. Le développement d'hybrides métronidazole-

triazole contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et préparation de dérivés contenant de la pipérazine exprimant une bonne activité anti *Staphylococcus aureus*. [24]

I.2.2 Activité biologique :

On a constaté que le metronidazole et ses dérivés présentaient une vaste gamme d'activités biologiques allant d'antibactériennes et antiparasitaires à anticancéreuses [25], antiprotozoaires, antifongiques, anti-VIH, antimycobactériens et antitumoraux [26]. Au fil des ans, les scientifiques ont préparé un nombre de nouveaux dérivés du métronidazole et évalués leur activité antiparasitaire. Plusieurs composés préparés présentaient une activité létale contre les parasites pathogènes protozoaires et étaient plus puissants que le médicament standard, le métronidazole [25].

L'activité anti-tumorale, en particulier, a attiré beaucoup d'attention en raison de leur affinité pour la pénétration et l'accumulation dans les tumeurs hypoxiques. Les nitroimidazoles peuvent imiter l'oxygène, en particulier dans les cellules hypoxiques, de sorte qu'ils peuvent être utilisés pendant l'irradiation pour fixer les dommages induits par le rayonnement dans l'ADN ou d'autres macromolécules [26].

I.2.3 Synthèse des quelques dérivées de métronidazole :

Plusieurs dérivés du métronidazole ont bien été préparés pour obtenir des carboxy et aroxy, urée et thiouré ; des dérivés qui contiennent de la pipérazine, acide acétique, ester.etc

La synthèse des dérivés de métronidazole a été décrite dans le schéma [Figure (4)(5)]

Tout d'abord les dérivée urée (**2am**) et les dérivées thiourée (**3am**) ont été décrites dans le schéma (figure (4)) ont été préparés par couplage direct de 2-(2-méthyl—nitroimidazolyl) éthylamine hydrochloride (1) avec divers isocyanates (2) et isothiocyanates (3) dans acétonitrile et en présence de triéthylamine comme indiqué dans le schéma.

En revanche, les dérivées acide hydroxybenzoïque de métronidazole (les dérivés 6a et 6b) ont été synthétisés par la voie indiquée dans Schéma [figure (5)] par la réaction du

2-(2-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) éthyl-4-méthylbenzènesulfonate (4) avec l'acide 3-hydroxybenzoïque (5a) et avec l'acide 4-hydroxybenzoïque (5b) dans l'éthanol et en présence de carbonate de sodium comme une base. [25]

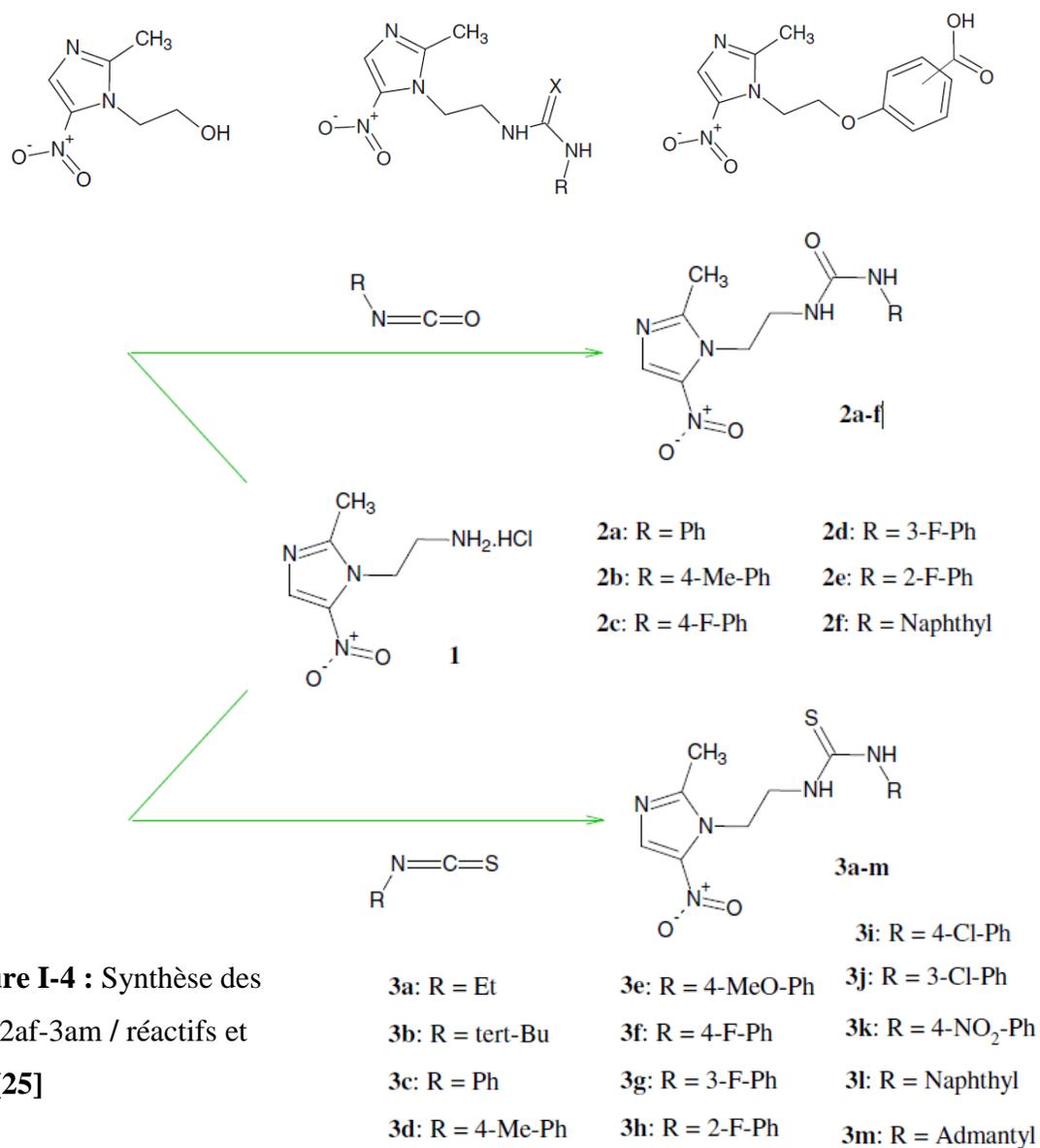


Figure I-4 : Synthèse des composés 2af-3am / réactifs et radicaux. [25]

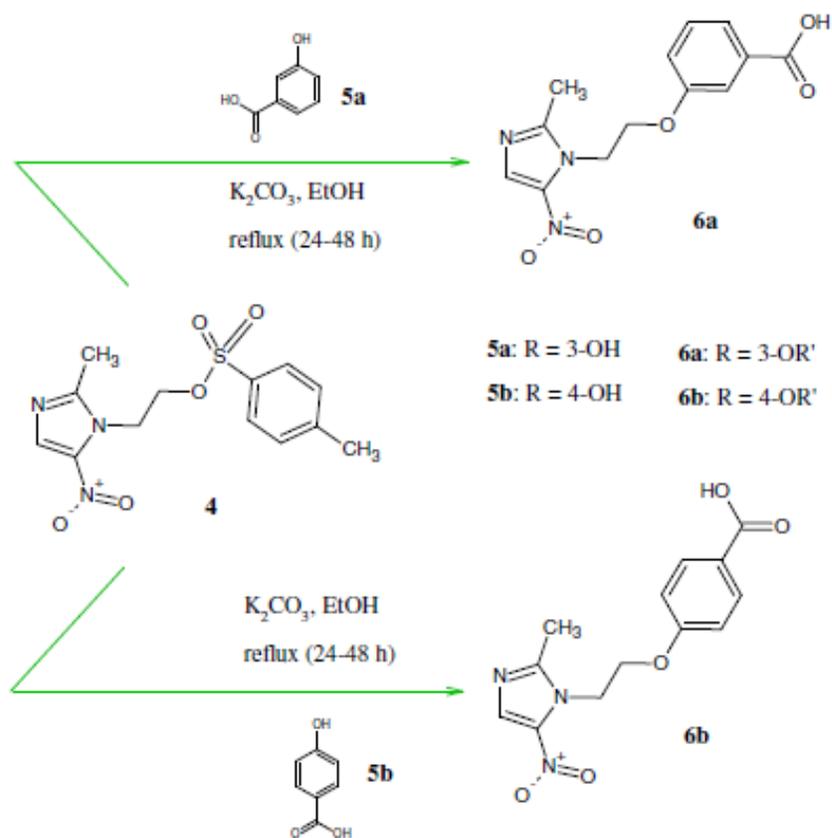


Figure I-5 : Synthèse des composés 6a-6b / réactifs et radicaux. [25]

Référence bibliographique

- [1] G.A.Gilmanm *Bases Pharmacologiques de l'Utilisation des Médicaments*, (1998).
- [2] J.Samuelson, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(7),1533-1541,(1999).
- [3] C.D.Freeman, N.E.Klutman, et K.CLamp, *Metronidazole, Drugs*, 54(5),679,708.(1997).
- [4] Dingsdag, A.Simon ,et N.Hunter. *Mechanisms.Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol.73, 2, 265–279, (2017).
- [5] H.A.Ceruelos, et L.C.Romero-Quezada, et J.C.Ruvalcaba Ledezma, et L.López Contreras, *Therapeutic uses of metronidazole and its side effects an update*, 23,397-401, (1999).
- [6] C.B.Weir, Le JK. *Metronidazole, Treasure Island*,(2023).
- [7] Metronidazole, *National Center for Biotechnology Information. PubChem*.
- [8] R.S. Vardanyan, V.J. Hraby, *Drugs for Treating Protozoan Infections, Synthesis of Essential Drugs*,559-582, (2006).
- [9] Institute of Environmental Health Sciences, *National Institutes of Health (NTP)*. (1992).
- [10] Metronidazole, *Human Metabolome Database: Showing metabocard for Metronidazole*.
- [11] M.J.O'Neil, *Drugs and Biologicals*, p.1095, (2001).
- [12] A.Osol, J.E. Hoover, et al.*Remington's Pharmaceutical Sciences*, p.1161,(1975).
- [13] www.emelcambio.com/metronidazole-41310008.html
- [14] US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite, (2005).
- [15] www.t3db.ca/toxins/T3D4703.
- [16] D.R.Lide,G.W.A. Milne, *Handbook of Data on Organic Compounds*,p. 3207, (1994).
- [17] Hazardous Substances Data Bank (HSDB).
- [18] La base de référence sur les médicaments ,VIDAL.

- [19] E.D.Ralph, J.T.Clarke, R.D.Libke, Luthy RP, Kirby WM.. *Antimicrob Agents Chemother*,691-6. (1974).
- [20] K.C.Lamp, C.D.Freeman, N.E.K, et al. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Nitroimidazole Antimicrobials*, 353–373,(1999).
- [21] E.D.Ralph, *Clinical pharmacokinetics of metronidazole*,(1983).
- [22] J.Wallner, M.Rieder, M.Schwaiger, M.Pau, T.Zrnc, W.Zemann, P.Metzler,*Metronidazole spectrum of activity, use and side effects*, (2022).
- [23] K.Bowden, J.Izadi, *Multifunctional derivatives of metronidazole*,V.53,P.58-6,(1998).
- [24] M.M.Bkhaitan, M.Alarjah, A.Z.Mirza, A.N.Abdalla, H.M.El-Said, H.S.Faidah.. *Chem Biol Drug Des*, (2018).
- [25] D.Y.lawadi, H.A.Saadeh,H.Kaur. et al. *Med Chem Res*,24, 1196–1209, (2015).
- [26] E.F.Mirzaei, S.Sabouri, L.Zeidabadinejad, S.A.Ramazani, M.Abaszadeh, A.Khodadadi, M.Shamsadinipour, M.Jafari, S.Pirhadi, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,V.27,P.305-314, (2019).

Chapitre II

Aperçu théorique sur les méthodes de calcul

II.1 La Modélisation moléculaire

II.1.1 Introduction

La modélisation moléculaire peut être considéré comme un ensemble de techniques informatiques basées sur des méthodes de chimie théorique et les données expérimentales qui peuvent être utilisés soit pour analyser les molécules et les systèmes moléculaires ou à prédire les propriétés moléculaires, chimiques et biochimiques. Il sert de pont entre la théorie et expérience pour :

- ✓ Extraire résultats pour un modèle particulier.
- ✓ Comparer les résultats expérimentaux du système.
- ✓ Comparer les prédictions théoriques du modèle.
- ✓ Aide comprendre et interpréter les observations expérimentales.
- ✓ Corrélation entre détails microscopiques au niveau atomique moléculaire et les propriétés macroscopiques.
- ✓ Fournir de l'information non disponible à partir d'expériences réelles [1].

Dans les Cinq dernières décennies, les techniques de calcul qui sont couramment appliquées à l'éclaircissement des structures en chimie et en biochimie sont devenues de plus en plus utiles dans des applications telles que le dépistage toxicologique.

Depuis la détermination de la myoglobine en structure de trois dimensions en 1958, le nombre des structures clarifiées des protéines a développé jusqu'au des dizaines des milliers.

Par ailleurs Le terme de « pharmacophores » est devenu une étape dans l'industrie pharmaceutique pour la conception de substrats enzymatiques qui affichent une spécificité et une sélectivité accrues, servant ainsi comme meilleurs agonistes ou antagonistes pour les ligands indigènes.

D'autre terme, les méthodes de calcul (in silico) pour le dépistage virtuel des produits chimiques et pour les analyses de liaison et de toxicité, les études dans le laboratoire « in vivo » utilisant des modèles des animaux plus réaliste, nous rapprochant de la réduction de l'expérimentation animale avant la commercialisation d'une variété de composés chimiques [1].

La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques, mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions. Elle est basée sur l'application des équations de la mécanique newtonienne pour prédire le comportement macroscopique des matériaux à partir des interactions interatomiques [2,3]

La voie de la simulation moléculaire s'est considérablement développée parallèlement aux progrès informatiques, en termes de rapidité, de mémoire et d'infographie. L'informatique permet une nouvelle approche d'exploration de la matière en s'enrichissant d'outils dédiés au calcul et à la représentation de molécules de plus en plus complexes. La modélisation moléculaire met en jeu des méthodes de calcul théorique dont les principes font appel à la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et à la mécanique quantique afin de déterminer la géométrie des atomes d'une molécule ainsi que ses propriétés physicochimiques [4,5].

Il existe de nombreuses méthodes de chimie théorique ayant pour but de déterminer des propriétés physiques ou chimiques de molécules isolées, que ce soient des propriétés thermodynamiques comme des enthalpies de liaison, des énergies relatives de différents conformères, ou des simulations de spectres infrarouge, Raman ou électronique.

On peut distinguer deux classes de méthodes de simulation :

- * les méthodes de chimie quantique : permettent de déterminer les propriétés électroniques des molécules avec précision,

- * les méthodes de mécanique moléculaire qui sont basées sur des paramètres empiriques qui permettent notamment de déterminer les paramètres structuraux et d'autre part ces méthodes permettent de calculer les paramètres physicochimiques utilisés dans l'étude QSAR [6]. Et récemment la troisième la dynamique moléculaire [7].

Parmi les méthodes de la modélisation moléculaire on trouve aussi l'arrimage moléculaire (plus souvent connu sous le terme "docking") [8].

Le docking moléculaire connu aussi sous le nom « amarrage moléculaire pour les puristes francophones », fait partie des méthodes de modélisation. Cette technique utilise les mêmes principes que les autres méthodes de modélisation, sauf qu'elle a la particularité de combiner deux molécules ou plus en même temps. Cette propriété fait du docking l'une

des plus importantes méthodes de modélisation moléculaire. Pour cela différentes méthodes et algorithmes ont été mise au point pour l'élaboration de cette technique [9].

Le rôle principal de cette technique est étudié puis prédire les interactions probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et les acides aminés composant la structure de récepteur (protéine). Le docking moléculaire se déroule en deux étapes distinctes :

- ✓ La première étape consiste à positionner le ligand dans le site choisi de la protéine.
- ✓ La seconde étape de cette méthode permet l'évaluation des interactions énergétiques potentielles entre le ligand et la protéine.

Ces deux étapes diffèrent chacune du programme de docking utilisé [10].

II.1.2 Méthodes de la mécanique quantiques

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.

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. [11].

Pour simplifier : La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrit par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [12].

II.1.2.1 Bases de la mécanique quantique

Comme il va l'être vu, les méthodes de chimie quantique permettent le calcul de la structure électronique de systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les espèces radicalaires, les ions, les clusters d'atomes, les surfaces de solides, etc. Des algorithmes de calculs très précis sont utilisés pour minimiser l'énergie totale en fonction des paramètres

structuraux et pour prédire la structure la plus stable des composés étudiés. Les fonctions d'onde ainsi obtenues permettent de calculer des propriétés électriques et magnétiques, de même qu'elles conduisent à l'obtention d'indices de réactivité et d'autres caractéristiques encore. Ces méthodes permettent donc aussi bien l'interprétation de résultats expérimentaux, que la prédiction de propriétés pour lesquelles aucune expérience n'a pu encore fournir d'informations.

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 [13].

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

Où \mathbf{H} est l'opérateur hamiltonien, \mathbf{E} l'énergie totale et Ψ la fonction d'onde du système, il sera alors possible de déterminer toutes les informations du système étudié [14,15].

Dans le cas général des systèmes d'intérêt chimique, qui sont le plus souvent polyatomiques et multi-électroniques, cette équation ne peut être résolue analytiquement. Des approximations ont donc été proposées.

\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 $\Psi = \Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$ d'énergie E , l'hamiltonien total du système est défini en unités atomique. [13]

L'Hamiltonien contient les contributions suivantes :

- Energie cinétique des noyaux
- Energie cinétique des électrons
- Interaction noyaux – noyaux :
- Interaction noyaux –électrons :

- Interaction électrons –électrons :

L'un des principaux avantages de la mécanique quantique, par rapport aux autres techniques de modélisation moléculaire, est qu'elle ne fait appel qu'à un nombre minimal d'approximations et considère de manière explicite les électrons de la molécule étudiée. Ceci permet le calcul de propriétés importantes telles que les charges atomiques, le potentiel électrostatique moléculaire ou la topologie et l'énergie des orbitales frontières (HOMO, LUMO...).

II.1.2.2 Les méthodes ab-initio

L'équation de Schrödinger ne peut être résolue analytiquement que pour les atomes, ou les molécules, possédant un seul électron. Dès que le nombre d'électrons dans le système augmente, il est nécessaire de rendre compte des interactions entre électrons. Différentes procédures vont alors tenter, selon des approches tant calculatoires que conceptionnelles différentes, d'exprimer le mouvement de ces électrons sous l'influence des autres électrons du système. Dans la plupart des cas, l'approximation de Born-Oppenheimer va être utilisée [15].

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 [16].

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 [17].

Avec une station de travail moyenne, on traite, en un temps raisonnable, des systèmes contenant au maximum une vingtaine d'atomes lourds. Ce nombre varie évidemment avec le type de base utilisé et les caractéristiques de l'ordinateur.

II.1.2.3 La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

La théorie densité-fonction DFT : Density Functional Theory est probablement la plus connue pour son immense succès dans la théorie des systèmes étendus. Grâce notamment à l'approximation dite de la densité locale [18].

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [19], 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 [20].

L'énergie de l'état fondamental est une fonction unique de la densité électronique qui est elle-même fonction de coordonnées cartésiennes (théorème de Hohenberg-Kohn), d'où l'appellation de fonctionnelle de la densité. Une fonction d'onde, pour un système à N électrons, contient $3N$ coordonnées cartésiennes. La densité électronique est le carré de la fonction d'onde, mais ne dépend que de trois coordonnées indépendamment du nombre d'électrons. Le problème est alors de trouver la fonctionnelle qui relie la densité à l'énergie. Le formalisme de Kohn-Sham permet de diviser l'énergie en trois termes : un terme d'énergie cinétique et un terme d'énergie coulombienne calculables exactement, et un terme restant, désigné sous le nom d'énergie d'échange-corrélation. Cette dernière énergie est composée d'un terme qui tente de traduire les interactions entre entités et d'une énergie cinétique résiduelle [21].

Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation : les fonctionnelles locales, les fonctionnelles à correction du gradient et les fonctionnelles hybrides.

II.1.2.4 Les méthodes semi-empiriques

Les calculs *ab initio* sont très demandeurs en temps de calcul, temps qui augmente visiblement avec le nombre d'atomes et, de ce fait, avec le nombre d'électrons, dans le système. Afin de s'affranchir de certains calculs trop coûteux en temps d'utilisation d'ordinateur (ou temps CPU : Central Processing Unit), et dont l'apport à la précision recherchée est minime, les méthodes semi empiriques sont introduites. Elles dérivent en fait toutes d'une approximation centrale : l'approximation ZDO (de l'anglais Zero Differential Overlap). Selon cette approximation, le produit de deux orbitales atomiques dépendant de coordonnées électroniques équivalentes est négligeable quand elles sont situées sur deux atomes différents. Afin de compenser cette approximation, les intégrales restantes sont paramétrées. Ce paramétrage diffère selon la méthode employée. Il se distingue par l'intervention d'approximations supplémentaires ou par l'introduction de données expérimentales. Les différentes méthodes ainsi obtenues sont communément désignées de méthodes semi-empiriques. Les codes de calculs les plus couramment utilisés sont les méthodes de calculs AM1, PM3, MNDO. Ils se retrouvent au sein de l'environnement MOPAC [21].

Les calculs semi-empiriques traitent seulement les électrons de valence et utilisent un Hamiltonien plus simple ayant des facteurs de correction basés sur des données expérimentales. L'équation de Schrödinger d'un système moléculaire peut être résolue sans approximation (*ab initio*) ou en introduisant des approximations (semi-empirique).

Selon la nature des approximations utilisées [22], on distingue plusieurs variantes:

- CNDO : (Complete Neglect of Differential Overlap) 1ere méthode semi-empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.

- INDO : (Intermediate Neglect of Differential Overlap) Proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

- MINDO/3 : Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats *ab-initio*, de

plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.

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

□ AM 1 : (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.

□ PM 3 : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.

□ SAM 1: (Semi-empirical Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique [23].

II.1.3 Mécanique moléculaire

L'expression « Mécanique moléculaire » désigne une méthode de calcul qui permet, d'obtenir des résultats de géométrie d'énergie moléculaires en se basant sur la mécanique classique. Cette méthode est apparue en 1930, mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants [24].

La mécanique moléculaire (MM), appelée parfois « calcul par champ de force empirique », qui est un outil informatique mis à la disposition du chimiste pour étudier la structure 3D des molécules et les propriétés physico-chimiques associées. C'est une méthode non quantique résultante de l'ajustement de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples [25,26].

En revanche, la mécanique moléculaire permet d'étudier une gamme étendue de propriétés en décrivant l'énergie d'une somme d'une série de contributions rendant compte

des interactions intra et intermoléculaires. Pour chacune des contributions, des pénalités énergétiques sont appliquées lorsqu'une variable (par exemple, une longueur de liaison ou un angle de valence), s'écarte de sa valeur de référence. Ces variables du calcul sont alors les coordonnées internes du système (longueur de liaison, angle de valence, angle dièdre et distance entre atomes non liés). Chaque coordonnée est définie par la disposition des atomes, et chaque fonction énergétique qui détermine la contribution d'un écart dépend d'une distance ou d'un angle.

Un calcul MM aboutit à une disposition des atomes tels que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernent surtout la géométrie et l'énergie du système [25,26].

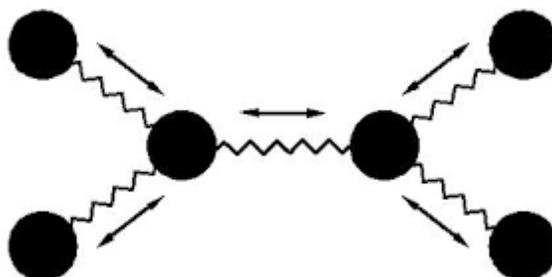


Figure II.1 : Représentation mécanique d'une structure moléculaire. [6].

Contrairement à la mécanique quantique, l'énergie des systèmes moléculaires ne provient pas de la résolution de l'équation de Schrödinger, mais est décrite par les fonctions empiriques auxquelles sont associés des paramètres dérivant de l'expérience ou de calculs précis quanto-chimiques. Le « champ de force » établi par cette méthode représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence [6].

$$E = E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électrostatique}} \quad (\text{II.2})$$

La MM est une méthode empirique où les atomes (noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces (figure II.1).

L'énergie stérique minimale calculée est la somme des contributions apportées par les énergies d'élongation, de flexion, de Van der Waals, électrostatique [27].

Les valeurs de ces forces proviennent de données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des RX ou de valeurs obtenues par les méthodes ab-initio. Le calcul de l'ensemble de ces forces, selon les règles établies pour les oscillateurs harmoniques, permet d'obtenir l'énergie moléculaire et de déterminer la structure tridimensionnelle. Aujourd'hui, la MM est utilisée pour interpréter les données de RMN [25].

II.1.3.1 Le champ de force :

Le champ de force est à la base des techniques de simulations moléculaires. En effet, il contient tous les paramètres qui entrent en jeu dans la simulation moléculaire. Celle-ci utilise ces paramètres pour calculer l'énergie moléculaire et les forces qui s'exercent sur chacun des atomes.

Les champs de force contiennent les valeurs d'équilibre pour les longueurs de liaisons atomiques, les angles de liaison, les angles dièdres, les torsions hors du plan (impropre torsions) pour des atomes liés à un cycle aromatique.

Dans les champs de force coexistent plusieurs types d'atomes pour chaque élément de la table de Mendeleev, et d'autant plus que l'on retrouve l'atome en question dans des configurations différentes en géométrie ou en énergie. Par exemple, plusieurs types d'atomes sont nécessaires pour simuler un atome de carbone dans ses états de liaisons sp^1 , sp^2 ou sp^3 , de même qu'un carbone sp^3 engagé dans un cycle à 3,4,5 ou 6 carbones ne

peut être représenté par le même atome dans le champ de force vu que ces différentes conformations n'ont pas les mêmes caractéristiques structurales.

Le but du jeu est évidemment de décrire avec le moins de types d'atomes possibles toutes les configurations possibles. Le champ de force permet de déterminer l'énergie potentielle d'un système en fonction des coordonnées atomiques. L'expression de l'énergie potentielle d'une molécule ou macromolécule peut se décomposer en un terme d'interactions intramoléculaires qui exprime les interactions entre atomes liés, et un terme d'interactions intermoléculaires ou non liant (les interactions entre atomes non-liés [21]).

II.1.3.2 Différents champs de force en mécanique moléculaire :

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais de différentes Paramètres. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [28].

- Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques ;
 - Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique, ...) ;
 - Champs de force suggérés par Allinger et col. [29], ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.
- ✓ **MM3/MM4** : MM2 est le premier champ de force développé par Allinger et col. [25]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène, alcyne non conjugués, amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [30] et MM4 (1996) [31], lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
 - ✓ **OPLS** : Le programme OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [32].

- ✓ **GROMOS** : GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [33], et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
- ✓ **CHARM (Bio+)** : Développé par Karplus et col [34,35] pour le calcul de biomolécules, son concept est semblable à celui d'AMBER. Bien qu'au début, ce champ de force est conçu pour les aminoacides et les protéines, maintenant il traite d'autres biomolécules.
- ✓ **SPASIBA** : (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating biomolecular conformational Adaptability), élaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi [36] et le champ de force AMBER. Il permet de trouver les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [37].
- ✓ **EMO** : Le programme EMO (Energy Of Molecule), est développé par B. Blaise [38,38] il est basé sur le champ de force MM2. Il est articulé autour de trois menus:
 - Menu 1 : entrée de la molécule à l'aide d'un clavier.
 - Menu 2 : manipulation géométrique sur la molécule.
 - Menu 3 : minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire.
- ✓ **AMBER** : AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), a été écrit par Kollman [39], Le champ est paramétré pour les protéines et les acides nucléiques (UCSF, 1994). Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules.

II.2 Méthodologie QSAR

II.2.1 Historique

Il y a plus d'un siècle et demi, en 1863, des scientifiques ont observé que des propriétés physico-chimiques des alcanes augmentent quand le nombre d'atomes de carbone augmentent. Ils ont observé également une diminution de la solubilité dans l'eau des alcools avec l'augmentation du nombre d'atomes de carbone, cela est considéré depuis, comme la première formulation générale en QSAR.

Cinq ans après, en 1868, Crum-Brown et Fraser [40,41] Postulèrent que « l'activité biologique d'une molécule est une fonction de sa constitution chimique » selon la forme suivante :

$$\boxed{\emptyset = f(C)} \quad (\text{II.3})$$

Quelques décennies plus tard, en 1893, Richet [42], a découvert que la toxicité des composés organiques a un rapport avec leur solubilité dans l'eau est définie par :

$$\boxed{\chi\emptyset = f(\chi C)} \quad (\text{II.4})$$

A la fin du 19^{ème} siècle, Meyer en 1899 et Overton en 1901 [43,44] ont observé « une relation linéaire entre l'activité des narcotiques et leur coefficient de partage huile-eau ».

Six ans après, en 1907, Fühner et Neubauer [45], ont montré pour une série de narcotiques homologues, que l'activité augmente en fonction de la progression géométrique de la série de composés, cela montrait l'importance de la contribution d'additivité de groupements fonctionnels pour l'activité biologique.

En 1962, Hansen [46], a montré l'existence d'une corrélation entre la toxicité des acides benzoïques substitués et les constantes électroniques « σ » des substituants.

L'année 1964 est considérée comme le début des méthodes QSAR modernes. Hansch et Fujita [46] ont établi les premières corrélations entre les propriétés physico-chimiques (log P, pKa, Approches de base, développement, validation et application des méthodes QSAR/QSPR, 21 paramètres stériques et électroniques) et l'activité biologique (activité enzymatique, pharmacologique).

L'approche QSAR résulte de la combinaison de différents paramètres physico-chimiques de façon linéaire additive (eq. 03) ; $\log(1/C)$ est le logarithme de l'inverse de la dose molaire qui produit ou empêche une certaine réponse biologique, $\log P$ est le logarithme du coefficient de partage de (n-octanol/ eau). D'autres méthodes utilisent un paramètre connu sous le nom de paramètre de lipophilie calculée (eq. 4), il est employé au lieu des valeurs mesurées de $\log P$, et la formulation d'une équation parabolique pour la description quantitative non-linéaire des rapports lipophilie-activité (eq. 5)

$$\boxed{\log 1/C = a \log P + b \sigma + \dots + \text{const}} \quad (\text{II.5})$$

$$\boxed{\pi^x = \log Pr_X - \log Pr_h} \quad (\text{II.6})$$

$$\boxed{\log 1/C = a (\log P)^2 + b \log P + c \sigma + \dots + \text{const}} \quad (\text{II.7})$$

Sept ans plus tard, Hansch et Lien ont réalisé une étude QSAR sur différentes familles biologiques. Ils ont observé que quel que soit la famille utilisée, l'activité antifongique dépend du coefficient de partage Eau-Octanol, expérimental ou calculé [47].

Ces études ont été extrapolées aux techniques séparatives en corrélant les propriétés physico-chimiques des analyses avec les temps de rétention obtenus expérimentalement : c'est l'étude quantitative des relations structure temps de rétention noté QSRR [48].

Récemment, des méthodes basées sur des structures 3D comme l'étude CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis) et CoMSIA (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis) [49,50] permettent de traiter les relations structure-activité en trois dimensions, 3D-QSAR/QSPR.

II.2.2 Principe de QSAR :

L'étude QSAR (Quantitative Structure Activity Relation) consiste à définir une relation mathématique entre une activité biologique, ou une propriété mesurée pour une série de composés similaires dans les mêmes conditions expérimentales, avec des

descripteurs moléculaires à l'aide des méthodes statistiques. L'objectif de ces études est d'analyser les données structurales afin de détecter les facteurs déterminants pour l'activité ou la propriété étudiée. Pour ce faire, différents types de méthodes statistiques peuvent être employées.

L'expression mathématique obtenue est utilisée comme un moyen prédictif de l'activité/propriété étudiée pour de nouvelles molécules ou bien des molécules pour lesquelles les données expérimentales ne sont pas disponibles [51].

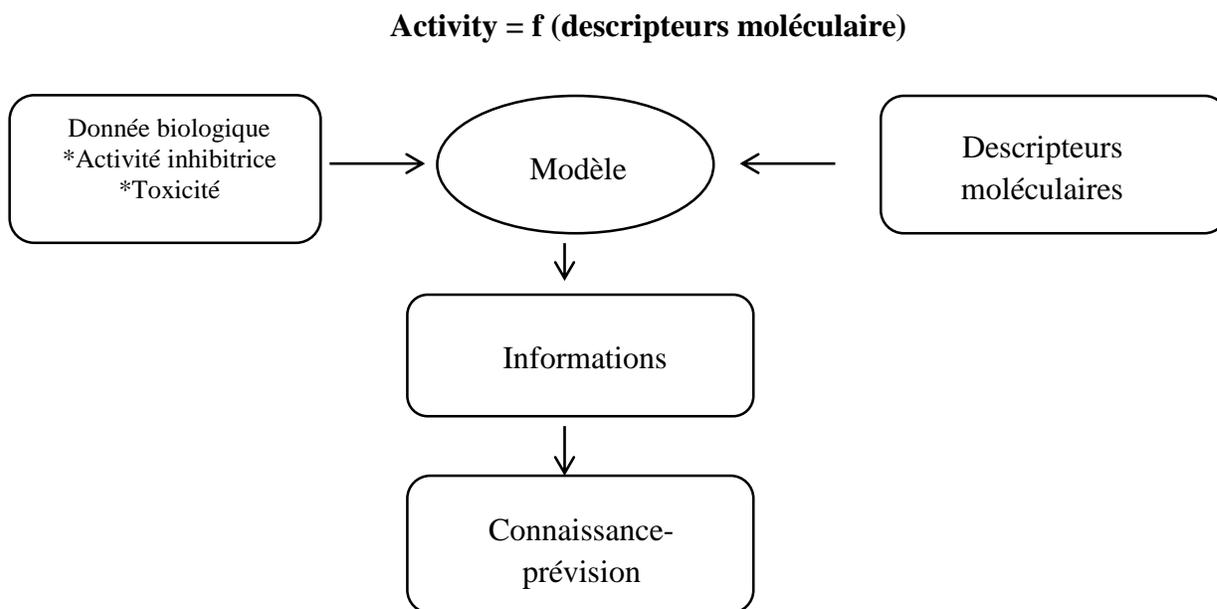


Figure II-2 : Présentation de la méthodologie QSAR

II.2.3 Application de QSAR :

Il existe un grand nombre d'application de mode QSAR en milieu industriel [52] :

- ✓ Identification des composés dangereux aux premier stade de développement
- ✓ La prédiction de la toxicité et les effets secondaire des nouveaux composés.
- ✓ La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimale.

II.2.4 Outil et méthodologie de QSAR :

II.2.4.1 Paramètres biologique :

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 log dose-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 II.1 [53]** :

Tableau II.1 : données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR.

Source d'activité	Paramètres biologiques
Récepteurs isolés	
Constante de vitesse	Log k
Constante de Michaelis-Menten	Log 1/Km
Constante d'inhibition	Log 1/Ki
Systèmes cellulaires	
Constante d'inhibition	Log 1/IC50
Résistance croisée	Log CR
Données biologiques in vitro	Log 1/C
Mutation de gène	Log TA98
Systèmes in vivo	
Facteur de bioconcentration	Log BCF
Vitesses de la réaction in vivo	Log I (induction)
Vitesses pharmacodynamiques	Log T (clairance totale)

II.2.4.2 Descripteurs moléculaires :

L'activité biologique ne peut pas être reliée directement à la structure moléculaire ; cette dernière est codée par des grandeurs qui représentent d'une manière quantitative les informations contenues dans la structure moléculaire telles que les caractéristiques physicochimiques et structurales. Ces grandeurs sont appelées descripteurs. Une fois ces derniers disponibles, il est possible d'établir des relations entre ceux-ci et une activité à l'aide des outils de la modélisation [54].

II.2.4.2.1 Les descripteurs physico-chimiques :

Les descripteurs physico-chimiques caractérisent la structure bidimensionnelle de la molécule, parmi ces descripteurs qui ont une relation avec la composition moléculaire du composé, soit le nombre et le types d'atomes et de liaisons présents dans la molécule, son nombre de cycles, masse moléculaire...etc. Ce sont les descripteurs constitutionnels [55].

Certains représentent la surface accessible au solvant, le volume de solvant couvert par cette surface « Connolly Solvent- Excluded Volume » [56], le caractère hydrophile ou lipophile de la molécule généralement évalué à partir du coefficient de partage octanol/eau représenté par le logP [57].

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

II.2.4.2.2 Les descripteurs électroniques :

Ces descripteurs caractérisent la distribution de charge des molécules (polarité des molécules) mais aussi les paramètres de la chimie quantique : le moment dipolaire, les énergies HOMO et LUMO [55].

II.2.4.2.3 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 point, certains reliés par des lignes, il

permet de représenter la topologie des molécules sans se soucier de la géométrie spatiale exacte de cette dernière [58].

II.2.4.3 Modèles statistiques

L'analyse statistique permet également d'identifier les descripteurs qui sont corrélés entre eux pour ne garder que les principaux et réduire ainsi la redondance d'informations [59].

Dans la terminologie des statistiques, la propriété étudiée est appelée variable cible ou variable dépendante ou encore variable Y. C'est la caractéristique que l'on cherche à expliquer et à optimiser. Les descripteurs, en l'occurrence chimiques, sont appelés variables explicatives, variables indépendantes ou encore variables X.

L'analyse statistique détermine et quantifie les corrélations entre les descripteurs et la variable cible. Elle indique également la contribution relative de chaque descripteur dans l'explication globale de l'activité. Le modèle statistique est une équation donnant la valeur de la variable cible en fonction de la somme des valeurs pondérées des descripteurs. Les principaux outils statistiques pour obtenir un modèle sont :

- ✓ La régression linéaire multivariée (Multivariate Linear Regression - MLR) ;
- ✓ La régression en composante principale (Principale Component Regression - PCR) ;
- ✓ La régression des moindres carrés partiels (Partial Least Squares - PLS) ;
- ✓ Les réseaux de neurones artificiels (Artificial Neural Network - ANN). [60]

II.2.5 Régression linéaire multiple :

La régression multi-linéaire (MLR) est une méthode statistique pour étudier la relation entre une variable dépendante et deux variables indépendantes ou plus. Dans cette méthode, une variable dépendante Y est décrite en termes d'une série de variables explicatives X_1, \dots, X_n comme indiqué dans l'équation (II-10).

$$Y = Y_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_nX_n \quad (\text{II-8})$$

On suppose que toutes les variables explicatives sont indépendantes les unes des autres [61].

Où :

Y : est la variable dépendante (à expliquer ou à prédire).

X_n : sont les variables indépendantes (explicatives).

n : est le nombre de variables explicatives .

Y₀ : est la constante de l'équation du modèle.

a_i : représente les coefficients de descripteurs dans l'équation du modèle.

II.2.5.1 Description de la méthode :

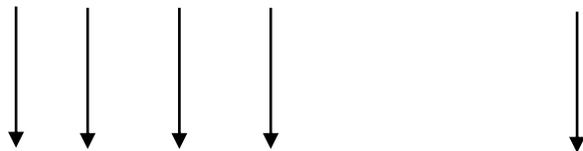
La régression multilinéaire est la méthode la plus simple et la plus employée pour le développement de modèles prédictifs [62]. Elle repose sur l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre une variable dépendante Y (ici, la propriété) et une série de p variables indépendantes X, (ici, les descripteurs). L'objectif est d'obtenir une équation de la forme suivante :

$$\boxed{Y = B_0 + B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_3 X_3 + \dots + B_p X_p + \epsilon} \quad (\text{II-9})$$

Où B, sont les coefficients de la régression.

La détermination de l'équation (II-11) se fait alors à partir d'une base de données de n échantillons pour laquelle a la fois les variables dépendantes et la variable indépendante sont connues. Il s'agit donc de considérer un système de p équations

$$Y_1 = B_0 + B_1 X_{1,1} + B_2 X_{2,1} + \dots + B_p X_{n,1} + \epsilon_1$$



$$Y_2 = B_0 + B_1 X_{1,2} + B_2 X_{2,2} + \dots + B_p X_{n,2} + \epsilon_2$$

$$Y_n = B_0 + B_1 X_{1,p} + B_2 X_{2,p} + \dots + B_p X_{n,p} + \epsilon_n$$

Où les résidus ε représentent l'erreur du modèle, constituée par l'incertitude sur la variable dépendante Y d'une part, sur les variables indépendantes X , d'autre part, mais aussi par les informations contenues dans les variables indépendantes mais non exprimées via les variables dépendantes.

Le modèle s'écrit alors sous forme $Y = X + \varepsilon$

La méthode consiste alors à choisir les coefficients du vecteur B en faisant en sorte de minimiser la somme des carrés des écarts entre les valeurs prédites et les valeurs réelles sur l'intégralité de la base de données et ceci sous couvert de certaines hypothèses de départ. En premier lieu, les variables indépendantes X_i , comme leur nom l'indique, sont supposées indépendantes entre elles et leur incertitude est négligeable. Ensuite, les différents échantillons Y_i sont supposés indépendants entre eux. Enfin, par nature, la dépendance de Y vis-à-vis des X_i est supposée linéaire. La valeur prédite de la variable dépendante est alors :

$$\hat{Y} = B_0 + \hat{B}_1 X_{1,i} + \dots + B_p X_{n,i} \tag{II-10}$$

Les résidus peuvent donc être définis comme la différence entre les valeurs prédites et observées de Y .

$$\varepsilon = Y_i - \hat{Y}_i \tag{II-11}$$

Il s'agit alors de trouver les coefficients \hat{B}_i , afin de minimiser la somme des carrés de ces résidus (RSS) pour l'intégralité de la base de données (6).

II.2.5.2 Test de la signification totale de la régression :

a. Coefficient de détermination (R²) :

Coefficient de détermination R^2 est une mesure dans laquelle mesure la droite de régression représente-t-elle les données sur un diagramme de dispersion, R^2 est une mesure de l'ajustement du modèle de régression. La R^2 peut être utilisé pour déterminer la relation linéaire entre les valeurs mesurées et estimées. R va de 0 à 1.

Le coefficient de détermination R^2 est le rapport de la somme expliquée des carrés à la somme totale des carrés.

$$R^2 = \frac{ESS}{TSS} = \frac{TSS-RSS}{TSS} = 1 - \frac{RSS}{TSS} \quad (\text{II-12})$$

Où :

TSS est la somme des carrés totaux : $TSS = \sum(Y_{obs} - \bar{Y})^2$

ESS est la somme des carrés expliqués : $ESS = \sum(Y_{cal} - \bar{Y})^2$

RSS est la somme des carrés résiduels : $RSS = \sum(Y_{obs} - Y_{cal})^2$

b. Coefficient de corrélation (R) :

La quantité R, appelée coefficient de corrélation (R), est un coefficient de corrélation entre les valeurs observées et prédites des variables dépendantes Y, où $0 < R < 1$.

$$R = (ESS/TSS)^{0.5} = (1 - RSS/TSS)^{0.5} \quad (\text{II-13})$$

c. Le Test de Fisher-Snedecor (F)

Le Test de Fisher, reflète la ration de la variance expliquée par le modèle et la variance en raison de l'erreur dans le modèle, les valeurs élevées du test F indiquent la signification de l'équation

$$F = [ESS/(K)]/[RSS/(n - k - 1)] \quad (\text{II-14})$$

Où n, et (k-1) sont des degrés de liberté associés à ESS et RSS respectivement [61].

d. Ecart type (s)

L'écart type (s) est un autre paramètre habituellement rapporté il indique dans quelle mesure la fonction de régression prédite les données observées, ce paramètre est donné par:

$$S = \sqrt{\frac{RSS}{n-p-1}} \quad (\text{II-15})$$

Dont p est le nombre de variables indépendantes.

e. Coefficient de Prédiction : (Q)

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

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad (\text{II-16})$$

II.2.5.3 Validations 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 carrés résiduels RSS (PRESS), Somme des carrés totaux TSS, qualité d'ajustement R^2_{adj} , coefficient de corrélation de validation croisée R^2_{cv} , la validation standard des erreurs de prédiction (S_{PRESS}) et l'erreur de prédiction (PE). Ces paramètres statistiques sont calculés à partir des relations suivantes (6).

$$PRESS = \sum(Y_{obs} - Y_{cal})^2 \quad (\text{II.17})$$

$$TSS = \sum(Y_{obs} - \bar{Y})^2 \quad (\text{II.18})$$

$$R^2 = (1 - r^2) \left(\frac{n-1}{n-p-1} \right) \quad (\text{II.19})$$

$$R^2_{cv} = 1 - \frac{PRESS}{TSS} \quad (\text{II.20})$$

$$S_{press} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (\text{II.21})$$

II.2.6 Domaine d'applicabilité

Le domaine d'applicabilité est la région de l'espace chimique définie par les molécules de l'ensemble d'apprentissage du modèle. Les modèles QSAR ne peuvent pas prédire des propriétés de manière fiable pour l'intégralité des composés chimiques existants. En effet, un modèle QSAR n'est pas destiné à être employé en dehors de son domaine d'applicabilité c'est à dire en dehors de l'espace chimique couvert par son ensemble d'apprentissage [63].

II.3 L'activité biologique

II.3.1 Découverte des médicaments :

En général, une molécule est d'abord repérée pour son potentiel thérapeutique puis optimiser par modification structurale, le test retenu devra être simple rapide et fiable, de sorte que les tests devront être exécutés ; soit in vitro soit in vivo, en général les tests in vitro sont choisis de préférence aux tests in vivo [64]

II.3.2 Les différentes cibles des médicaments :

Le devenir des médicaments dans l'organisme à partir de la voie d'administration ciblé des récepteurs spécifiques tel que :

- ✓ Des récepteurs. Ex : les anti-sécrétoires gastriques sont des antagonistes des récepteurs histaminiques H₂.
- ✓ Des enzymes. Ex inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par les IEC.
- ✓ Des protéines de transport : elles permettent le transport des ions et petites molécules à travers les membranes cellulaires (transport du glucose, des ions Na⁺...) Ex: inhibition de la Na⁺/K⁺ ATPase par la digoxine, inhibition de la H⁺/K⁺ ATPase (dite pompe à protons) par les inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole [65]

II.3.3 Les tests biologiques

a. Tests in vivo

L'exécution de tests in vivo implique l'induction d'un état pathologique chez l'animal en vue d'y créer des symptômes observables puis traités par des médicaments potentiels et on examine l'amélioration des systèmes, bref si le médicament semble intéresser on vérifieait lequel des médicaments à l'essai guérissait le plus efficace.

Dans les tests in vivo on peut même remplacer des gènes de source par des gènes humains. Plusieurs problèmes sont toutefois associés aux tests in vivo comme par exemple

la souffrance chez les animaux testés, de surcroît, diverses questions épineuses de pharmacocinétique émergée ainsi dans les résultats négatifs, comment pourrait-on savoir si cela est dû au fait que le médicament est incapable de se fixer sur sa cible ou s'il n'a tout simplement réussi à l'attendre.

b. Tests in vitro

Les tests in vitro permettant d'éviter de faire appel à des animaux vivants à leur place, on emploie des ensembles de cellules (tissus), des cellules isolées ou des enzymes particulières.

L'affinité des médicaments vis-à-vis de leur récepteur (c'est-à-dire la mesure de la force de leur ancrage) peut être établie à l'aide de radio-ligands. Dans ce cas, le tissu est mis en contact avec le médicament à tester

En vue de donner ce dernier la possibilité de se lier au récepteur qu'il est censé cibler. Comme ça on peut avoir combien de récepteurs sont restés libres c'est-à-dire n'ont pas été occupés par le médicament testé [64].

II.3.4 Etude de la liaison ligand-récepteur

La liaison du ligand au récepteur est une liaison spécifique qui déclenche un effet biologique ou au contraire bloque cet effet,

La liaison ligand-récepteur est une réaction réversible



Il existe deux types de méthodes d'étude de liaison ligand-récepteur [66].

- ✓ Méthode de saturation.
- ✓ Méthode de déplacement : cette méthode permet de déterminer IC50.

II.4 IC₅₀ : Constante d'inhibition d'un complexe :

La concentration inhibitrice semi-maximale (IC₅₀) est la mesure la plus utilisée et la plus informative de l'efficacité d'un médicament. Il indique la quantité de médicament nécessaire pour inhiber un processus biologique de moitié, fournissant ainsi une mesure de la puissance d'un médicament antagoniste dans la recherche pharmacologique.

La plupart des approches pour déterminer la IC₅₀ d'un composé pharmacologique sont basées sur des essais qui utilisent des systèmes cellulaires entiers. Bien qu'ils fournissent généralement des renseignements exceptionnels sur la puissance, les résultats peuvent dépendre de la lignée cellulaire expérimentale utilisée et ne pas différencier la capacité d'un composé à inhiber des interactions spécifiques [67].

En effet, la valeur de l'IC₅₀ permet d'obtenir une indication sur l'efficacité d'une molécule sans connaître précisément les autres paramètres pouvant influencer la réaction. Il est facile de comparer l'affinité pour un récepteur donné de plusieurs ligands synthétiques par rapport au même substrat. Néanmoins, Les mesures de compétition (IC₅₀) sont très dépendantes de la technique utilisée et des conditions expérimentales [67]. Dans l'idéal, il faudrait que la mesure ne dépende pas des conditions expérimentales. Il est donc très important de comparer les résultats obtenus par d'autres méthodes de mesures d'affinités comme la mesure de la constante de dissociation par exemple.

Références bibliographiques

- [1] G.Höltje, Folkeis, *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications*. VCH, New York.
- [2] C. Audouze, *Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique*, Université Paris-Sud, 1-8, (2003).
- [3] J. Debord, *Introduction à la modélisation moléculaire*, 37-41, (2004).
- [4] D.Frenkel, B.Smit, *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications*. Academic Press, (2002).
- [5] E.E.Santiso, K.E.Gubbins, *Molecular Simulation*, 699-748, (2004).
- [6] N. Melkemi, Thèse de doctorat, Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques, Université Mohamed Khider-Biskra, (2013).
- [7] H.Dodziuk, *Elucidating novel exciting molecular structures*. chap.3, (1995).
- [8] W. Koch, M.C.Holthausen, *Chemist's Guide To Density Functional Theory*, (2000).
- [9] La modélisation moléculaire blog bioinformatique communautaire scientifique,(2017).
- [10] François Martz, Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques, thèse de doctorat de l'université paris 2007.
- [11] R.G.Parr , W.Wang, *oxford university press*, (1989).
- [12] BOYD, B.Donald. et K.B.LIPKOWITZ, *Journal of Chemical Education*, vol.59,p. 269, (1982).
- [13] D.Harkati , Thèse de doctorat , université Biskra , (2015).
- [14] J.P.Doucet, J.Weber, *Theory and applications*, AcademicPress, London, 266, (1966).
- [15] M.Born, R.Oppenheimer, *Zur quantentheorie der molekeln. Ann. Phys.* 84, 457-484, (1927).
- [16] P.D.Leeson , M.Andrew , Davis J. *of med. chem*, 47, (25) , 6338-6348 ,(2004).
- [17] Zergui Amira , mémoire de master, université Biskra, 2019.
- [18] R.G.Parr,W.Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, (1989).
- [19] P.Hohenberg, W.Kohn, *Phys. Rev*, 136, 864 , (1964) .
- [20] W. Kohn, *Phys. Chem*, 100, 12974, (1996).

- [21] A. SOLDERA, Modélisation moléculaire des polymères linéaires, *Techniques de l'ingénieur*, (2003).
- [22] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*, JAI Press, (1988).
- [23] A.R. Leach, Empirical force field models: molecular mechanics, in *Molecular modeling: principles and applications*, (1996).
- [24] D.H. Andrews, *Phys.Rev*, 36, 544, (1930).
- [25] N.L. Allinger. Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms. *Am. J Chem. Soc.*, 99, 8127-8134, (1977).
- [26] J.S. Lomas, L'actualité chimique, La mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire, (1986).
- [27] M. LEDECQ, Thèse de doctorat, Université de Notre-Dame de la Paix, France, (2004).
- [28] U. Dinur, A. Hagler, *Reviews in computational Chemistry*, 2, 99. (1991).
- [29] N.L. Allinger, K. Chen, J.A. Katzenellenbogen, S.R. Willson, G.M. Anstead, *J. Como. Chem*, 17, 747. (1996).
- [30] N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J.H. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8522, (1989).
- [31] N.L. Allinger, K. Chen, J-H. Lii, *J. Comp. Chem*, 17, 642, (1996).
- [32] W.L. Jorgensen., J.T. Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1657, (1988).
- [33] W. F. Van Gunsteren, M. Karplus, *Macromolecules*, 15, 1528, (1982).
- [34] B.R. Brooks., R.E. Bruccoleri., B.D. Olafson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem*, 4, 187, (1983).
- [35] J.C. Smith., M. Karplus., *J. Am Chem. Soc.*, 114, 805, (1992).
- [36] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoten, *Journal of Molecular Structure*, 378, 249-259, (1996).
- [37] A. Bouraoui, M. Fathallah, B. Blaive, R. Gallo, *J. Chem. Soc.*, 2, 1211- 1214, (1990).
- [38] A. Bouraoui., M. Fathallah, F. M'Henni, B. Blaive., J.L. Rivail., R. Gallo., *Studies in Physical and Theoretical chemistry*, 71, 381. (1989).
- [39] D.F. Mierke, O.E. Said-Nejad, P.W. Schiller, M. Goodman, *Biopolymers*, 29, 179-96, (1990).
- [40] A.C. Crum-Brown, T.R. Fraser, *Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 25, 151-203, (1868).
- [41] A.C. Crum-Brown and T.R. Fraser, *Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 25, 693-739, (1869).
- [42] J.A. Pople, *Review of Modern Physics*, 71, 1267-1274, (1999).
- [43] H. Meyer, *Archive pour Pathologie expérimentale et pharmacologie*, 109-118, (1899).

- [44] E. Overton, G. Fischer, Études sur l'anesthésie en même temps, une contribution à la pharmacologie générale, (1901).
- [45] H. Fühner, E. Neubauer, *Archive pour Pathologie expérimentale et pharmacologie*, 333-345, (1907).
- [46] C. Hansch, T. Fujita, *Journal of the American Chemical Society*, 86(8), 1616–1626, (1964).
- [47] C. Hansch et E.J. Lien, *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(8), 653–670, (1971).
- [48] S.Y. Tham, S. Agatonovic-Kustrin, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 28(3), 581-590, (2002).
- [49] R.D. Cramer, D.E. Patterson, and J.D. Bunce, *Journal of the American Chemical Society*, 110(18), 5959-5967, (1988).
- [50] G. Klebe, U. Abraham, T. Mietzner, *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(24), 4130-4146, (1994).
- [51] S.Chtita, Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments, (2017).
- [52] T.puzyn, J.Leszczynski, M.T.D.Cronin, *Springer Dordrecht Heidelberg London newYork*, (2010).
- [53] C.D.Selassie, History of quantitative Structure-Activity relationships, in Book "History of quantitative Structure-Activity relationships, (2003).
- [54] J. Wu, Y. Wang, Y. Shen, *Chemomet. Intel. Lab. Syst.* 131, 22-30, (2014).
- [55] R.Bosque, J.Sales, E.Bosch, M.Rosés, MC.García-Alvarez-Coque, JR.Torres-Lapasió, A. J *Chem Inf Comput Sci*, 43(4), 1240-7, (2003).
- [56] M.L.Connolly, Computation of Molecular Volume, *Journal of the American Chemical Society*, 107(5), pp. 1118–1124. (1985).
- [57] V.N. Viswanadhan, et al., *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 29(3), pp. 163–172. (1989).
- [58] H.P.Schultz, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 29(3), pp. 227–228, (1989).
- [59] A.Fortune, Thèse de doctorat, Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance, Université Joseph Fourier-Grenoble I. (2006).
- [60] P.Khadikar, M.Jaiswal, M.Gupta, D.Mandloi et R. S.Sisodia, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 15, 1249, (2005).

- [61] Z. Almi. Thèse de doctorat, Etude qualitative et quantitative des relations structures activités dans des hétérocycles à intérêt pharmaceutique, Université Mohamed Khider Biskra, (2015)
- [62] I.Charif, Elaboration des corrélations quantitatives structure-activité des acides carbonés. Etude théorique des effets de solvants sur les équilibres libres cétoénoliques des composés b-dicarbonylés cycliques, Thèse de doctorat, Université de Tlemcen, (2012).
- [63] M. SAIHI Youcef, Thèse de doctorat, Etude de la relation quantitative structure-activité inhibitrice des enzymes hydrolytiques : cas des alpha-glucosidases, Université Badji Mokhtar-Annaba, (2015).
- [64] L. Patrick Graham, Chimie pharmaceutique, *De Doeck Supérieur*, (2002).
- [65] C. Loichot, Pharmacologie générale DCEM1, Mécanismes d'action des médicaments, Faculté de Médecine de Strasbourg, (2006).
- [66] A.V. Faure, Martine Fontaine, Pascale Jolliet, Pharmacologie soins infirmiers, *Elsevier Masson*, (2007).
- [67] S.Aykul, E.Martinez-Hackert, Determination of half-maximal inhibitory concentration using biosensor-based protein interaction analysis. *Anal Biochem*, (2016).

Chapitre III

RESULTATS ET DISCUSSION

III.1 Introduction

L'étude QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) est une méthode utilisée en chimie et en pharmacologie pour prédire ou analyser la relation quantitative entre la structure chimique d'une molécule et son activité biologique ou ses propriétés physico-chimiques. Cette approche est basée sur l'hypothèse que des propriétés moléculaires spécifiques peuvent être quantitativement liées à l'activité biologique ou aux propriétés d'intérêt.

Cette étude est réalisable par la mettre en place d'une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires appelé descripteurs avec une observable macroscopique (activité biologique, toxicité, propriétés physico chimique, etc.) pour une série des molécules biologiquement actives à l'aide des méthodes d'analyses de données [1].

Dans ce travail nous nous intéressons à l'études des propriétés physico-chimique et électroniques des dérivés de métronidazole qui permettent de prévoir ces paramètres, qui influent sur l'activité biologique, nous avons choisis une série de vigne-et-un dérivés des différents descripteur physico-chimique et électroniques.

III.2 Méthodologie :

III.2.1 Base de donnée :

Une série de 21 dérivées de métronidazole et le métronidazole a été étudiés pour développer du modèle QSAR, Nous avons sélectionné l'ensemble de molécules en deux groupe :

La première comporte 15 molécules nommées (training set), la seconde comporte 07 molécules nommé (test set) utilisé pour la validation des modèles QSAR obtenu des molécules de training set.

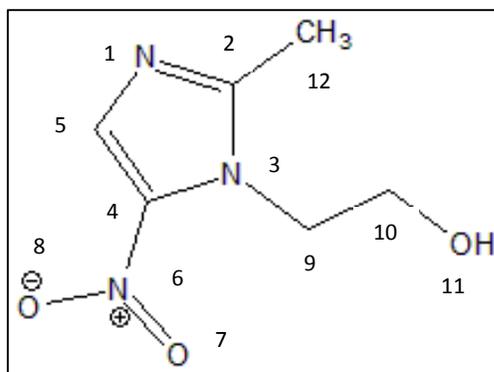


Figure III.1 : Structure chimique de métronidazole.

Les structures et l'activité biologique expérimentale des dérivées de métronidazole sont assemblés dans le tableau (annex.III.1) (tableau III.2). L'activité inhibiteur antiparasitaire contre *Giardia lamblia* est exprimé par pIC50.

Tableau III.1 : structure chimique et activité biologique expérimentales des molécules utilisés dans l'étude QSAR.

composé	substitution		IC50 (exp)		(-) Log IC50	
	R	X	A	B	A	B
1	ph	O	10.1 ± 0.8	9.1 ± 0.5	-1.004	-0.959
2	4-Met-Ph	O	7.0 ± 0.1	8.5 ± 0.8	-0.845	-0.929
3	4-F-Ph	O	16.4 ± 0.2	8.4 ± 0.3	-1.215	-0.924
4	3-F-Ph	O	17.2 ± 0.2	10.0 ± 0.4	-1.236	-1.000
5	2-F-Ph	O	6.8 ± 0.7	10.9 ± 0.3	-0.833	-1.037
6	Naphtyl	O	7.7 ± 1.9	49.0 ± 0.7	-0.886	-1.690
7	Et	S	6.4 ± 0.5	6.3 ± 0.4	-0.806	-0.799
8	tert-Bu	S	5.2 ± 0.2	7.0 ± 0.6	-0.716	-0.845

9	Ph	S	5.4 ± 0.1	6.8 ± 0.2	-0.732	-0.833
10	4-Met-Ph	S	6.6 ± 0.3	6.3 ± 0.3	-0.820	-0.799
11	4-MeO-Ph	S	8.1 ± 1.06	8.2 ± 0.5	-0.908	-0.914
12	4-F-Ph	S	8.7 ± 0.15	7.0 ± 0.9	-0.940	-0.845
13	3-F-Ph	S	8.9 ± 0.2	5.2 ± 0.9	-0.949	-0.716
14	2-F-Ph	S	7.3 ± 0.7	9.2 ± 0.4	-0.863	-0.964
15	4-Cl-Ph	S	6.5 ± 0.5	9.1 ± 0.4	-0.813	-0.959
16	3-Cl-Ph	S	6.5 ± 0.6	7.5 ± 0.7	-0.813	-0.875
17	4-NO ₂ -Ph	S	10.8 ± 0.3	8.1 ± 0.9	-1.033	-0.908
18	Naphtyl	S	10.3 ± 0.4	6.7 ± 0.1	-1.013	-0.826
19	Admantyl	S	8.8 ± 0.2	6.7 ± 1.1	-0.944	-0.826
20	3-carboxy	-	5.9 ± 0.1	8.0 ± 2.0	-0.771	-0.903
21	4-carboxy	-	4.9 ± 0.2	7.5 ± 0.7	-0.690	-0.875
MET	-	-	8.0 ± 0.14	8.0 ± 0.9	-0.903	-0.903

A : activité inhibiteur contre *Trichomonas Vaginalis*.

B : activité inhibiteur contre *Giardia lamblia*.

III.2.2 Sélection des descripteurs et méthodes de calcul :

Un descripteur moléculaire peut être considéré comme la conséquence d'un processus logique et mathématique, appliqué à l'information chimique codifiée à travers la représentation d'une molécule [2].

Le choix des descripteurs dépend de plusieurs facteurs, tels que la nature de la cible biologique, le type de molécules étudiées et les objectifs spécifiques de l'étude QSAR. Il est souvent recommandé d'utiliser une combinaison de différents types de descripteurs pour capturer au mieux les informations pertinentes.

Les molécules de la série des dérivés de la métronidazole ont été dessinés et pré-optimisés au moyen de la mécanique moléculaire, champ de force (MM+) en utilisant le logiciel **HyperChem** (8.0) [3]. Ensuite avec ce dernier logicielle, le module « propriété QSAR » est utilisé pour l'extraction des propriétés suivant : le coefficient de partage octanol/eau (logP), le volume moléculaire (V), la surface moléculaire(SAG) et mass, réfractivité molaire (MR), polarisabilité, l'énergie d'hydratation (HE). **Tableau (III.3)**

Les molécules obtenues ont été ré-optimisé sur le logiciel GAUSSIEN (09)[4], en utilisant la méthode DFT avec une fonctionnelle hybride B3LYP, et puis calculé les descripteurs électroniques : le moment dipolaire (MD), l'énergie des orbitales frontières (E_{HOMO} , E_{LUMO}), les charges (qO, qN, qS) par la méthode DFT (B3LYP /3-21G (d, p) en utilisant logiciel Gaussian 09 et GaussView (5.08). **Tableau (III.4)**, **Tableau (III.5)**

D'autre coté, le website « SWISS ADME » [5], est utilisé pour calculé la liaison hydrogène donneurs (HBD) et la liaison hydrogène accepteurs (HBA). **Tableau (III.4)**.

Le logiciel « CHEMDRAW » [6], est utilisé pour dessiné les structures des molécules correspondantes. **Tableau (III.1)**

Tableau III-2 : valeurs des descripteurs physicochimique utilisé dans l'étude QSAR

Composé	Surface moléculaire (Å ²) (SM)	volum e (Å ³) (V)	Energie d'hydrat ion (Kcal/mol) (EH)	Refracti -vité (Å ³) (REF)	Polarisabi -lité (Å ³) (POL)	mass (uma)	log p
1	485.72	799.94	-10.79	79.69	29.23	289.29	-2.07
2	440.6	843.18	-9.00	83.97	31.06	303.32	-1.92
3	353.91	781.32	-8.97	79.82	29.14	307.28	-2.67
4	411.03	799.16	-9.85	79.82	29.14	307.28	-2.67
5	344.75	781.31	-8.13	79.82	29.14	307.28	-2.67
6	416.47	903.19	-9.36	97.89	35.41	399.35	-2
7	457.23	795.23	-11.44	67.84	26.4	257.31	-0.91
8	507	834.56	-9.92	76.9	30.07	285.36	-0.42
9	352.6	802.95	-10.57	87.98	32.39	305.35	-0.62
10	439.43	872.61	-10.62	92.26	34.22	319.38	-0.47
11	412.78	874.89	-10.64	94.35	34.86	335.38	-1.61
12	374.46	803.93	-8.63	88.1	32.3	323.34	-1.22
13	390.54	823.65	-10.36	88.1	32.3	323.34	-1.22
14	361.76	808.45	-7.48	88.1	32.3	323.34	-1.22
15	383.76	836.97	-8.64	92.69	34.31	339.8	-0.84
16	438	867.9	-11.98	92.69	34.31	339.8	-0.84
17	456.16	898.89	-26.93	94.86	35.01	352.37	-4.28

18	320.84	874.39	-9.46	106.17	38.57	355.41	-0.54
19	374.22	939.49	-7.05	98.71	38.76	363.48	0.47
20	184.49	172.33	-0.15	64.24	21.74	278.16	0.1
21	435.22	791.97	-13.01	75.5	27.8	291.26	-1.77
MET	180.07	154.65	0.73	32.9	11.34	162.08	2.58

Tableau III-3: valeurs des descripteurs quantique utilisé dans l'étude QSAR

Composé	Moment dipolaire (Debyes) (MD)	Ehomo	Elumo	ΔE	Energie stérique (ES)	HBA	HBD
1	6.350	-0.121	-0.201	0.080	5.740	4	2
2	3.487	-0.108	-0.213	0.105	13.827	4	2
3	4.109	-0.106	-0.224	0.118	127.928	5	2
4	4.847	-0.111	-0.222	0.111	14.435	5	2
5	4.566	-0.110	-0.211	0.101	7.631	5	2
6	6.678	-0.090	-0.223	0.134	44.800	4	2
7	5.244	-0.109	-0.200	0.092	7.431	3	2
8	5.357	-0.109	-0.199	0.090	8.749	3	2
9	4.989	-0.108	-0.200	0.092	127.287	3	2
10	6.829	-0.936	-0.213	-0.723	14.373	3	2

11	5.747	-0.124	-0.190	0.067	18.637	4	2
12	7.416	-0.110	-0.204	0.094	48.889	4	2
13	6.162	-0.096	-0.220	0.124	16.382	4	2
14	6.026	-0.107	-0.212	0.105	226.942	4	2
15	6.952	-0.113	-0.209	0.096	14.202	3	2
16	6.313	-0.096	-0.223	0.126	14.819	3	2
17	5.454	-0.095	-0.216	0.121	22.196	5	4
18	6.163	-0.099	-0.204	0.105	55.508	3	2
19	4.030	-0.125	-0.186	0.060	21.109	3	2
20	4.075	-0.094	-0.234	0.140	13.917	6	1
21	7.255	-0.096	-0.236	0.141	14.133	6	1
MET	3.874	-0.096	-0.259	0.163	4.486	4	1

Tableau III -4 : valeurs des charges des atomes centraux des molécules utilisé dans l'étude QSAR

Charge	qO1	qO2	qO3	qN1	qN2	qN3	qN4
1	-0.322	-0.274	-0.521	-0.527	-0.724	0.007	-0.390
2	-0.294	-0.286	-0.510	-0.530	-0.717	0.006	-0.369
3	-0.300	-0.291	-0.505	-0.531	-0.721	-0.005	-0.355
4	-0.300	-0.285	-0.503	-0.529	-0.721	0.001	-0.367
5	-0.317	-0.280	-0.521	-0.530	-0.726	0.006	-0.393
6	-0.319	-0.298	-0.530	-0.538	-0.538	-0.008	-0.382
7	-0.286	-0.310	/	-0.530	-0.725	-0.001	-0.309
8	-0.286	-0.310	/	-0.530	-0.725	-0.001	-0.304
9	-0.301	-0.290	/	-0.530	-0.723	-0.004	-0.302
10	-0.320	-0.296	/	-0.535	-0.725	-0.008	-0.339
11	-0.319	-0.267	/	-0.524	-0.714	-0.016	-0.318
12	-0.303	-0.277	/	-0.526	-0.720	0.012	-0.296
13	-0.294	-0.320	/	-0.535	-0.725	-0.007	-0.336
14	-0.280	-0.331	/	-0.533	-0.717	0.003	-0.282
15	-0.303	-0.276	/	-0.525	-0.720	0.011	-0.293
16	-0.320	-0.293	/	-0.534	-0.725	-0.006	-0.336
17	-0.321	-0.295	/	-0.535	-0.725	-0.008	-0.339
18	-0.290	-0.313	/	-0.531	-0.716	-0.009	-0.327

19	-0.308	-0.268	/	-0.525	-0.712	-0.013	-0.362
20	-0.296	-0.294	-0.565	-0.534	-0.709	0.014	/
21	-0.293	-0.294	0.563	-0.533	-0.710	0.014	/
MET	-0.203	-0.309	-0.294	-0.533	-0.727	-0.004	/

III.2.3 Développement des modèles 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 structurelles des molécules. La matrice de régression linéaire a été effectuée sur tous les descripteurs en utilisant le logiciel SPSS19 [7]. On a utilisé tous les descripteurs physicochimique, électronique et quantique pour le développement du modèle QSAR. Les valeurs des descripteurs sélectionnés pour le modèle QSAR sont présentées dans les tableaux (III.3, III.4, III.5).

Après élimination des descripteurs dont la valeur ne varie pas ou peu sur l'ensemble des molécules, une analyse multivariée suivie d'une évaluation statistique sont menées pour développer le meilleur modèle QSAR [8].

La corrélation entre l'activité biologique et les descripteurs utilisés sont exprimées par les relations mathématiques suivantes :

$$\text{pIC}_{50} = -88.489 + 0.004\text{VOL} + 0.018\text{HE} - 0.650\text{MD} - 0.003\text{ES} \\ - 0.289\text{HBA} + 12.625\text{qO}_1 - 238.723\text{qN}_1 + 46.439\text{qN}_2 + 42.435\text{qN}_3$$

$$N=15 \quad R=0.981 \quad R^2=0.962 \quad F=14.152 \quad S=0.154$$

B_0 : (-88.489) est l'ordonnée à l'origine ou la valeur de base de pIC_{50} .

N : nombre de composés.

R : coefficient de corrélation.

R^2 : coefficient de détermination.

S : erreur standard de l'estimation.

F : statistique Fischer.

III.2.4 Interprétation des résultats :

- ✓ Le coefficient de corrélation R qui mesure le degré d'association de ligne entre deux variables. Il varie en valeur de 0 à 1. Le modèle QSAR doit considérer un $R^2 > 0.6$ pour qu'il soit valide. [9].
- ✓ La valeur $R = 0.981$ ($R^2 = 0.962$) (modèle), nous permis d'indiquer fermement la corrélation entre les différents descripteurs utilisés et l'activité biologique dans (PIC50).
- ✓ La valeur F est jugée significatif statistiquement au niveau de 95%, étant donné que la valeur F calculée est supérieure par rapport aux valeurs du tableau critiques [10, 11].
- ✓ Dans l'équation, le coefficient positif de V montre que toute augmentation dans les valeurs de ce paramètre entraine une augmentation de l'activité du dérivé de métronidazole. Donc les molécules volumineuses possèdent une forte inhibition contre le parasite Giardia lamblia.
- ✓ Les coefficients positifs HE, qO_1 , qN_2 , qN_3 , montrent que toute augmentation dans les valeurs de ces paramètres entraine une augmentation de l'activité des dérivés de métronidazole, l'énergie d'hydratation plus favorable peut être associée à une meilleure activité biologique. L'absorption et la distribution des composés dans le corps Par exemple, dans le cas des interactions ligand-récepteur, certaines molécules peuvent former des liaisons hydrogène avec les résidus d'eau présents dans le site actif du récepteur, améliorant ainsi leur affinité de liaison et leur activité biologique. D'autre coté La charge moléculaire peut également influencer la solubilité d'une molécule, c'est-à-dire sa capacité à se dissoudre dans un milieu donné. Des charges appropriées peuvent influencer l'interaction de la molécule avec les solvants et les environnements biologiques, ce qui peut avoir un impact sur sa biodisponibilité et sa capacité à atteindre sa cible biologique.

- ✓ Le coefficient La moment dipolaire a un signe négatif dans le modèle, ce qui suggère qu'une activité accrue peut être obtenue en diminuant la polarité des dérivés de métronidazole, en effet l'eau est un solvant physiologique protique polaire joues un rôle important dans la polarisation et la stabilité des dérivés de métronidazole ce permet de renforcer les interactions électrostatiques sur les sites d'interactions.
- ✓ Les paramètres HBA sont responsables des interactions électrostatiques des dérivés de métronidazole dans les sites actifs de récepteur biologique. la valeur basse de celui-ci permettent une meilleure réponse.
- ✓ Le coefficient positif de l'énergie d'hydratation (HE) explique que :
 - Toute augmentation de la HE provoque une augmentation de l'activité biologique, et une diminution de la lipophile des molécules.

La matrice de corrélation pour l'activité biologique pIC50 et les descripteurs sélectionnés pour construire le modèle QSAR est présentée dans le tableau **III-5**

Tableau III-6 : Les matrices de corrélation entre les descripteurs obtenue et l'activité biologique.

	pIC50	V	HE	MD	ES	HBA	qO ₁	qN ₁	qN ₂	qN ₃
pIC50	1.000									
Vol	0.111	1.000								
HE	0.056	-0.560	1.000							
MD	-0.386	0.292	-0.341	1.000						
ES	-0.174	0.063	0.133	0.019	1.000					
HBA	-0.125	-0.552	0.018	-0.142	-0.105	1.000				
qO ₁	0.187	-0.224	0.400	-0.036	0.423	0.064	1.000			
qN ₁	0.150	0.219	0.318	-0.619	0.009	-0.219	0.170	1.000		
qN ₂	0.110	-0.451	0.466	-0.143	0.061	0.380	0.434	0.238	1.000	
qN ₃	0.150	-0.651	0.349	-0.097	-0.069	0.730	0.347	-0.149	0.473	1.000

Cette matrice montre que les descripteurs obtenus sont corrélés entre eux et avec l'activité biologique. Il est montré que le descripteur (qO_1) est le paramètre le plus important dans la corrélation entre les descripteurs sélectionnés et l'activité biologique des dérivés de métronidazole.

III.2.5 Validation des modèles QSAR :

a) Validation interne :

Les puissances prédictives des équations ont été validées par la méthode de validation croisée "leave-one-out" (LOO) [12,13]. La validation croisée est une méthode pratique et fiable pour tester la signification d'un modèle.

Cette technique est une méthode pratique et fiable utilisée pour tester la validité de pouvoir prédictif des modèles QSAR sélectionnés.

Le modèle développé a été validé par le calcul des paramètres statistiques suivants :

La somme des carrés résiduels (**PRESS**), la somme des carrés totaux (**TSS ou SSY**), qualité d'ajustement R_{adj}^2 , coefficient de corrélation de validation croisée R_{CV}^2 et la validation standard des erreurs de prédiction (S_{PRESS}) et l'erreur de prédiction (**PE**) (Tableau III.7)

Tableau III-7 : les paramètres de validation croisé

Modèle	PRESS	SSY	PRESS/SSY	S_{PRESS}	R_{CV}^2	R_{adj}^2	6PE
1	0.119	3.145	0.037	0.089	0.962	0.894	0.039

- ✓ La somme des carrés 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 [14].
- ✓ En outre, pour un modèle raisonnable de QSAR, le rapport PRESS/TSS doit être inférieur à 0.4 [9].

- ✓ Les résultats présents dans le tableau (..) indiquent que ce rapport est 0.037 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 [15] est 0.962 et 0.894 Respectivement.
- ✓ On peut également utilise le paramètre S_{PRESS} qui rend compte des variations d'erreurs des prédictions .Le modèle QSAR développé présente une faible valeur de S_{PRESS} (0.089) ce qui indique que le modèle présente des petites valeurs résiduelles entre les activités 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 obtenu (0.039)
- ✓ . Pour le modèle, Le condition $r > 6PE$ est satisfaite et donc ils peuvent être considères comme ayant un bon pouvoir prédictif [16].

b) Validation externe :

Il est nécessaire d'utiliser la validation interne et externe pour tester de manière fiable la capacité prédictive du modèle QSAR .il suffit alors d'appliquer le model QSAR au molécules qui le compose et déterminer la corrélation existant entre les activités calculées et celle expérimentales, plus cette corrélation est importante plus le model est capable de prédire les activités pour des molécules hors l'ensemble d'apprentissage.

Une valeur de q^2 supérieur à **0.6** peut être considéré comme un indicateur de bonne prévisibilité.

$$q^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{pred} - Y_{exp})^2}{\sum(Y_{pred} - Y_{mean})^2}$$

- Y_{pred} et Y_{exp} sont des activités prédite et expérimentales des molécules de test set.

- Y_{mean} est la moyenne de l'activité expérimentale des molécules de training set.

$Pred_r^2$ est la capacité de prédiction du modèle.

$$\text{Pred}_r^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{\text{pred}} - Y_{\text{exp}})^2}{\sum(Y_{\text{pred}} - Y_{\text{mean}})^2}$$

Avec :

Y_{pred} et Y_{exp} sont des activités prédit et expérimentales des molécules de test set.

Y_{mean} est la moyenne de l'activité expérimentale des molécules de test set.

Après le calcul, la valeur q^2 est égale à 0.997.

Et la valeur de Pred_r^2 est égale à 0.917.

III.2.6 Prédiction de l'activité :

Les activités biologiques expérimentales, prédites et résiduelles des dérivés de métronidazole sont représentés dans le tableau (III.8). 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 [17].

Tableau III-8 : Activité biologique expérimentale, prédite et résiduelle des dérivés de métronidazole.

composé	pIC50 expérimentale	pIC50 prédite	pIC50 résiduelle
1*	-0.959	-0.823	-0.136
2	-0.929	-0.947	0.018
3	-0.924	-0.950	0.026
4	-1.000	-0.942	-0.058
5	-1.037	-1.068	0.031
6*	-1.690	-1.390	-0.300
7	-0.799	-0.632	-0.167
8*	-0.845	-0.811	-0.034
9	-0.833	-0.905	0.072
10	-0.799	-0.818	0.018
11*	-0.914	-0.923	0.009
12*	-0.845	-0.813	-0.033
13	-0.716	-0.649	-0.067
14	-0.964	-0.675	-0.289
15*	-0.959	-0.912	-0.047
16	-0.875	-0.666	-0.209
17	-0.908	-0.795	-0.114

18	-0.826	-0.853	0.027
19	-0.826	-0.637	-0.190
20	-0.903	-0.869	-0.035
21	-0.875	-0.837	-0.038
MET*	-0.903	-0.995	0.092

(*) les molécules utilisés dans test set

La **figure III.2** présente la corrélation entre les valeurs prédites et expérimentales pour l'activité inhibitrice des dérivés de métronidazole. Du point de vue des performances statistiques, ce modèle présente un coefficient de corrélation R^2 significatifs de valeur. La valeur de R^2 est égale à 0.664. Ils indiquent que le modèle peut être appliqués avec succès pour prédire l'activité biologique.

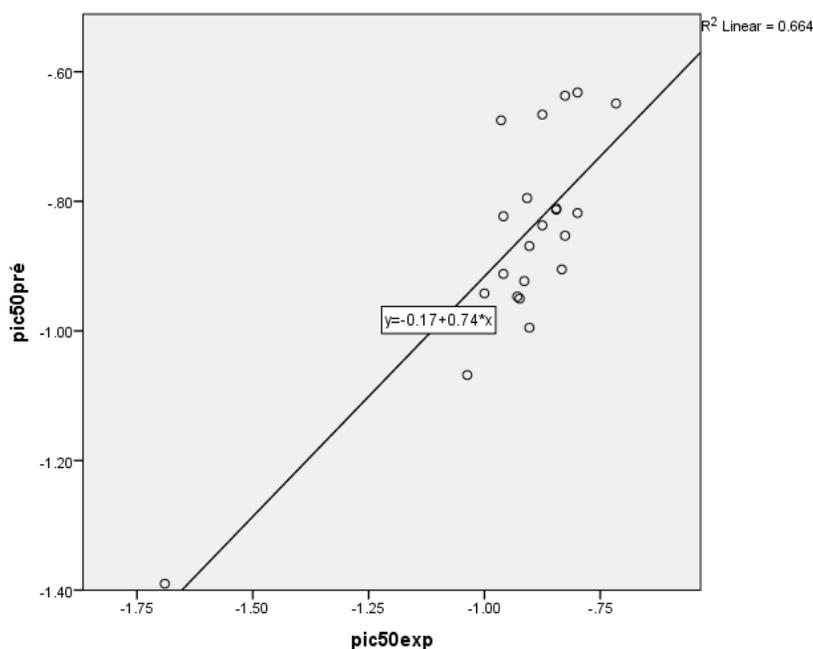


Figure III.2: Corrélation entre l'activité biologique expérimentale et prédite.

Pour rechercher la présence d'une erreur systématique dans l'élaboration des modèles QSAR, les valeurs résiduelles de l'activité biologique ont été tracées en fonction des valeurs expérimentales comme montre la **Figure III.3**.

La répartition des résidus dans les deux côtés de l'axe des abscisses indique l'absence de l'erreur systématique [18]. Il indique que ce modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité inhibitrice pour la série de molécules utilisée dans le développement des modèles QSAR.

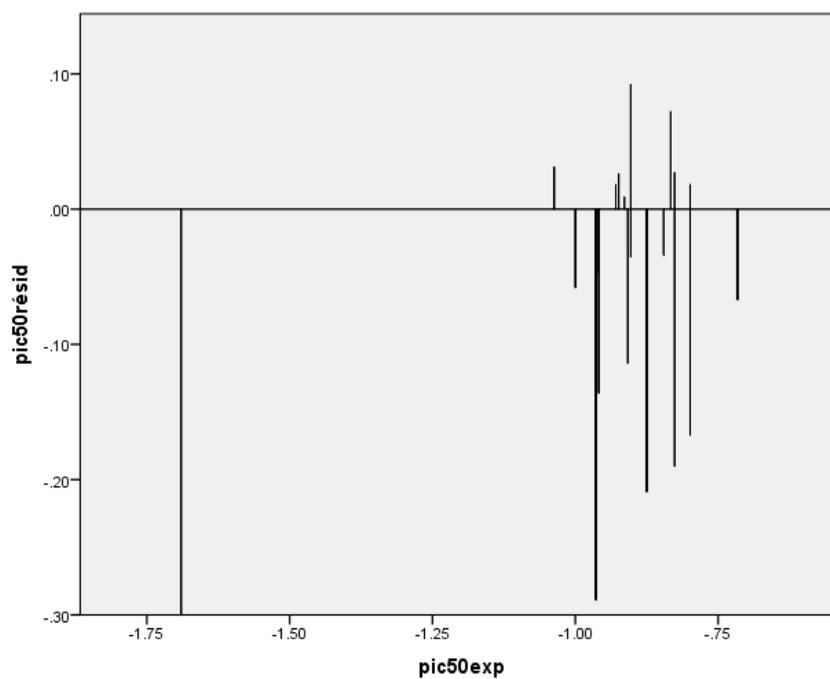


Figure III.3: Corrélation entre les valeurs résiduelles et expérimentales.

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] H. Gonzalez-Diaz, E. Olazabal, L. Santana, E. Uriarte, Y. Gonzalez-Diaz, N. Castanedo, *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 962, (2007).
- [3] HyperChem (Molecular Modeling System), *Hypercube, Inc.*, (2008).
- [4] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, et al., *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, (2009).
- [5] *Swissadme* Available at: <http://www.swissadme.ch>.
- [6] K.R. Cousins, *Journal of the American Chemical Society*, 127(11), pp. 4115–4116, (2005).
- [7] H.A. Carlson. *Curr. Op. Chem. Biol. S*, 447-452, (2002).
- [8] M.G. Damale, S.N. Harke, F.A.K. Khan, et al. Recent advances in multidimensional QSAR (4D-6D): a critical review. *Mini Rev. Med. Chem.*, 14(1), 35-55, (2014)
- [9] K. Ajeet, Bijander, *Int. J. Pharm. & Pharm. Sci.*, 4, 445, (2012).
- [10] K. Dermeche, et al., *Journal of Bionanoscience*, v.9, p.395-400, (2015).
- [11] M. Clark, R.D. Cramer. The probability of chance correlation using partial least squares (PLS). *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 12, 45-137, (1993).
- [12] M. Clark, R.D. Cramer. The probability of chance correlation using partial least squares (PLS). *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 12, 45-137, (1993).
- [13] H. Van der Voet, Comparing the predictive accuracy of models using a simple randomization test, *Chemometr. Intell. Sys. Lab.*, 25, 23-313, (1994).
- [14] P. Kuzmanović, O. Sanja, D. Dragoljub, Cvetković, D. Barna, *International journal of molecular sciences*, vol.10, p.1670-1682, (2009).
- [15] S.O. Podunavac-Kuzmanović, D.D. Cvetković, D.J. Barna, *Int. J. Mol. Sci.*, 10, 1670, (2009).

- [16] A. K.Srivastava,and N. Shukla. *Journal of Saudi Chemical Society*, vol.17, p.321-328, (2013).
- [17] C.Matthew ,R.D. Cramer. *Molecular Informatics*, v.12, p. 137-145, (1993).
- [18] M.Jalali-Heravi, A.Kyani, *J.Chem.inf.comput.sci*.44,1328, (2004).

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Parmi les grandes voies d'étude et de conception de médicaments par modélisation moléculaire est celle qui se fonde sur la relation entre l'activité et la structure moléculaire. Dans ce contexte, l'objectif de ce mémoire était de développer des modèles QSAR Fiables pour la prédiction des pIC50 des dérivés de métronidazole.

Nous avons réalisé une étude quantitative de la relation structure-activité (QSAR) sur une série des dérivés de métronidazole. Plusieurs descripteurs ont été utilisés dans le développement des modèles QSAR à savoir : les charge atomiques O₁, N₁ N₂, N₃, le volume, l'énergie d'hydratation, le moment dipolaire, l'énergie stérique, liaison hydrogène accepteur.

Le modèles QSAR a été établis en utilisant la méthode de régression multilinéaire (MLR). Le modèle obtenu peut être utilisés pour prédire l'activité inhibitrice des nouveaux dérivés de métronidazole.

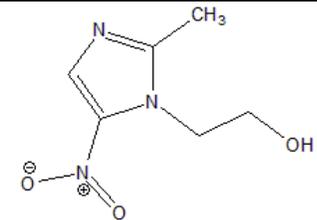
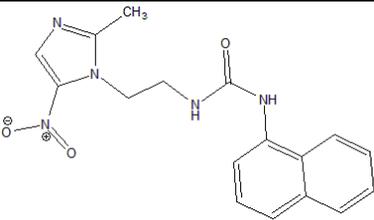
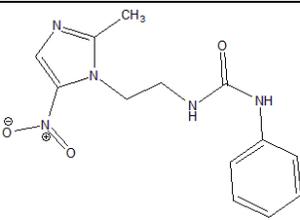
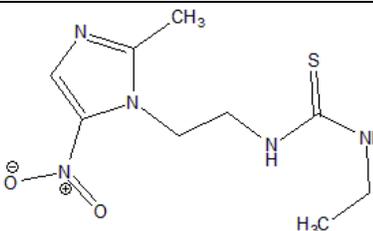
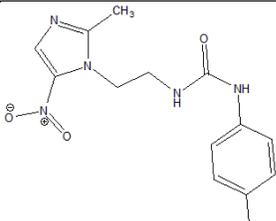
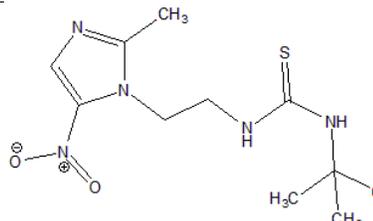
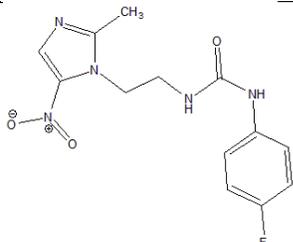
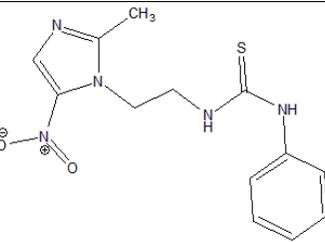
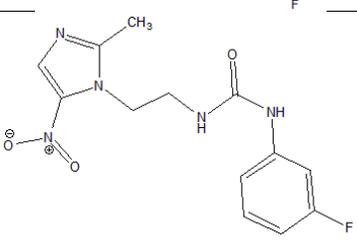
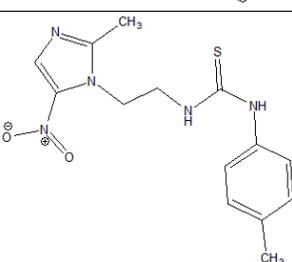
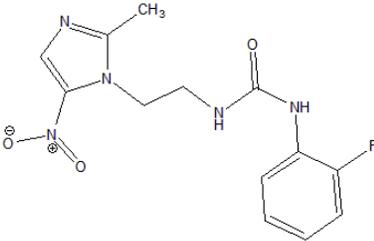
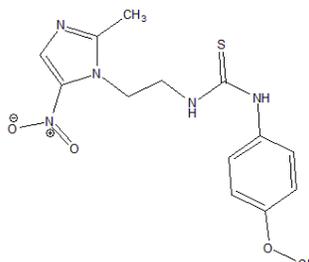
Le pouvoir prédictif des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de validation croisée LOO, La validité du modèle a été établie par la détermination des paramètres statistiques appropriés. Les résultats obtenus de validation interne et externe confirment la fiabilité des modèles prédictifs obtenus. Les valeurs prédites sont proche que les valeurs expérimentales pour les deux activités biologiques.

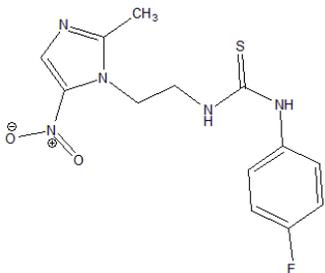
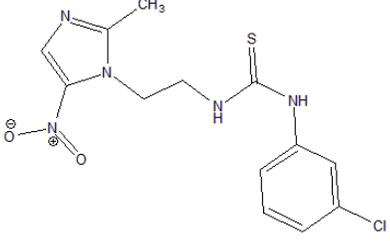
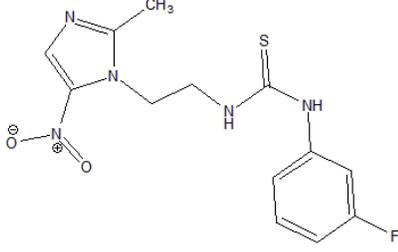
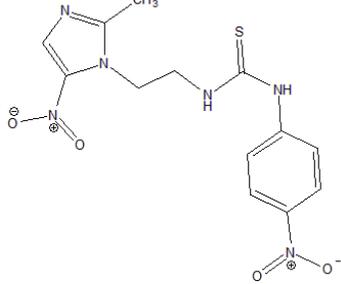
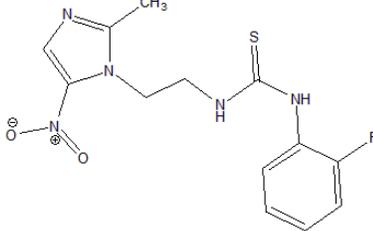
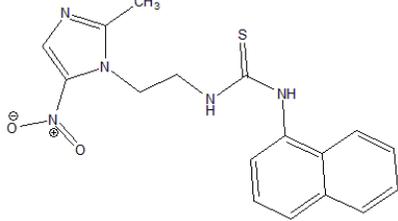
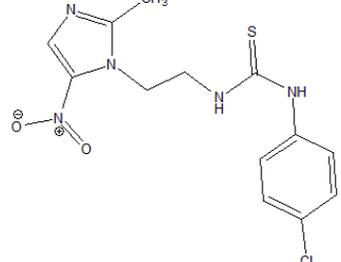
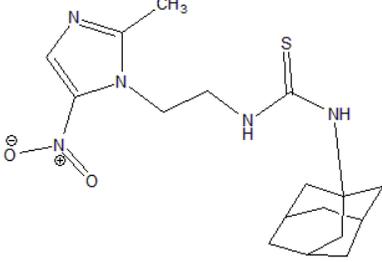
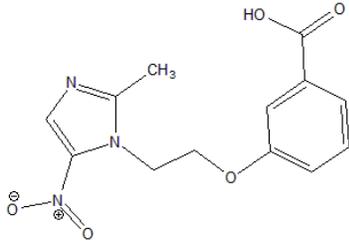
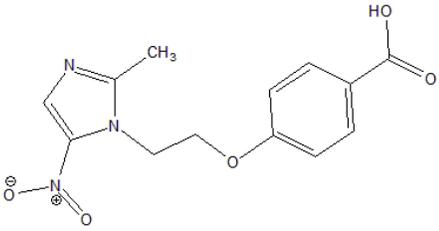
Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites de l'activité inhibitrice, ce qui indique la validité et la qualité des modèles QSAR obtenus.

Enfin, le Métronidazole est largement utilisé pour traiter une variété d'infections en raison de son efficacité élevée par rapport à d'autres médicaments ; cependant, leurs effets secondaires doivent être considérés. Des études supplémentaires de génotoxicité et de neurotoxicité sur les humains devraient être réalisées sur les dérivés pour clarifier leur rôle sur la santé humaine.

ANNEXE

Tableau III -8 : structure chimique des molécules utilisés dans l'étude QSAR.

MET			
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
6		11	

12		17	
12		18	
14		19	
15		20	
16		21	

Résumé :

Une étude QSAR a été effectuée sur 21 dérivés de métronidazole dans la phase en utilisant les descripteurs suivants : V, EH, MD, ES, HBA et les charges atomiques. La régression linéaire multiple (MLR) a été utilisée pour quantifier les relations entre les descripteurs moléculaires et l'activité inhibitrice des dérivés de métronidazole. Le pouvoir prédictif des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de validation croisée LOO. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites de l'activité biologique, ce qui indique la validité et la qualité de modèle QSAR obtenus.

Mots Clés : métronidazole, dérivés de métronidazole, QSAR, MLR, LOO.

Abstract:

A QSAR study was performed on twenty-one metronidazole derivatives using the following descriptors: V, EH, MD, ES, HBA and atomic charges. Multiple linear regression (MLR) was used to quantify the relationships between molecular descriptors and the inhibition activity of metronidazole derivatives. The predictive power of the obtained models was confirmed by the LOO cross validation method. A strong correlation was observed between the experimental and predicted values of biological activity, indicating the validity and quality of the QSAR models obtained.

Keywords: metronidazole, metronidazole derivatives, QSAR, MLR, LOO.