



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

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Matière
Filière : Chimie
Spécialité : chimie pharmaceutique

Présenté et soutenu par :

GABOUSSA Aya _ KADRI Soumia

Criblage virtuel dans la conception des médicaments appliqué dans une série de composés anti-angiogénèses

Jury :

YOUCEF OumHani	M. C.B	Université Mohamed Khider de Biskra	Président
BELAIDI Salah	Professeur	Université Mohamed Khider de Biskra	Rapporteur
AGGOUN Siham	M. A. A.	Université Mohamed Khider de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2019-2020

Remerciement

Nous remercions avant tout Allah, qui a nous aidé nous a réaliser le présent travail

Ce travail a été réalisé à l'Université Med Kfider Biskra, Département des sciences de la matière, au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement (LCME) et dans l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique

Nous remercions profondément notre encadreur Mr Salah Belaidi, pour ses aides, ses encouragements et ses conseils précieux durant toute la période du projet, malgré l'épidémie et la quarantaine.

Nous remercions également les membres du jury Dr Youcef Oum Hani et Mme Aggoun Siham pour avoir accepté d'évaluer et de juger ce modeste travail.

Nous adressons aussi notre sincère remerciement à l'ensemble des enseignants d'université de Mohamed Kieder Biskra qui ont contribué à notre formation.

Enfin Nous adressons aussi notre sincère remerciement à tous nos proches et amis,

À la réussite de ce travail pour le quel nous avons tant consacré en y mettant aussi tout notre cœur.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont les plus chers, je cite :

Ma vie Mama **la** plus chère au monde, qui dieu la garde et la protège

Mes frères Midou et fias et mon fiancé imade

Ma grande mère et grand père < pais a son âme < mon exemple dans cette vie
qui m'a beaucoup appris, soutenu et m'en

A ma sœur Aya et mon binôme pour son entente et sa sympathie

A mes oncles et mes tantes

A tous les collègues de la promotion 2020 du master 2

soumia

.....

Je tiens à dédier ce mémoire :

À mes chers parents, à qui je leur souhaite une bonne santé

A mes sœurs : lamia , Nawel, Marwa, Nouha, Amani , hania, Anfel pour leurs
motivations et leurs conseils tout au long mes études

A mes frères : omarn farouk , Abdelaziz

A mon amie intime et mon binôme soumia qui est très gentille avec moi

Ainsi à tous mes collègues de la promotion 2020 du master 2

Aya

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLAUX

LISTE DES FIGURE

Introduction

générale.....	1
Référence.....	3

1^{ere} partie : recherche bibliographique

Chapitre I : Les 1, 2,3-thiadiazoles et ses dérivés dans le traitement des maladies.

I.1. Introduction	4
I.2 Inhibition de l'angiogénèse en thérapeutique.....	5
I.2.1 Qu'est ce que l'angiogénèse	5
I.2.2 Angiogenèse tumorale	6
I.2.2.1 Découverte du lien angiogénèse/cancer.....	6
I.2.2.2 Croissance tumorale et transition angiogéniques.....	6
I.2.2.3 Réseau vasculaire tumoral	8
I.2.2.4 Régulateurs de l'angiogénèse : facteurs pro et anti-angiogéniques.....	9
I.2.3 Principaux acteurs de l'angiogénèse : Système VEGF/VEGFR.....	10
I.2.3.1 Le VEGF	10
I.2.3.2 Signalisation cellulaire de vegfr-2.....	12
I.2.3.2.1 Structure du VEGFR-2.....	12
I.2.3.2.2 fonction du VEGFR-2	12
I. 2.4. Inhibiteurs des tyrosine-kinases	15
Références bibliographiques.....	19

Chapitre II : Aperçu théorique sur les méthodes utilisées dans la modélisation moléculaire et les méthodes de sélection de candidats médicaments

II.1.Introduction.....	23
II.2 : Base de la chimie quantique.....	23
II.3. Méthodes de calcul de la modélisation moléculaire.....	25
II.3.1. Mécanique moléculaire.....	26
II.3.1.1. Champ de force en mécanique moléculaire.....	27
II.3.1.1.1. Les différentes énergies.....	28
II.3.1.2.1.1.Energie d'interaction entre atomes liés.....	29
a. Energie d'élongation.....	29
b. Énergie de flexion angulaire (inflexion).....	29
c. Énergie de torsion.....	30
II.3.1.2.1.2. Energie d'interaction entre atomes non liés.....	30
a. Energie d'interaction de Van der Waals (VDW).....	30
b. Energie d'interactions électrostatiques	31
c. Énergie de liaison hydrogène.....	31
II.3.2. Les méthodes semi-empiriques.....	32.
II.3.3 Méthodes de la mécanique quantique.....	33.
II.3.4. Limitation de la modélisation moléculaire.....	35
II.3.5. Domaine d'application de la modélisation moléculaire.....	35

II.4. Méthodes de la sélection des médicaments "screening virtuel and drug-likeness" ...	36
II.4.1 Le criblage virtuel	37
II.4.2. Multi-Parameter Optimization (MPO)	37
II.4.3. Méthodes de relations quantitatives structures activités/propriétés	
QSAR/QSPR.....	38
II.4.3.1 Principe des méthodes	
QSAR	39
II.4.3.2 Les techniques de QSAR	39
II.4.3.3 Les propriétés physico-chimiques de QSAR	40
a. La surface moléculaire (SAG).....	40
b. Le volume moléculaire (V).....	40
c. La polarisabilité (Pol).....	41
d. Energie d'hydratation	41
e. La réfractivité (MR)	41
f. Le coefficient de partage (logP).....	42
g. L'énergie HOMO/LUMO	43
II.4.4. Les méthodes statistiques.....	43.
II.4.4.1. Régression linéaire multiple (MLR).....	44
II.5. Quand pouvons-nous accepter le modèle QSAR développé comme fiable et	
prédictif.....	44
II.6. Programmes utilisées et matériels.....	44
Références bibliographiques.....	46

2^{ème} partie : Résultats et discussion

Chapitre III : Étude structurale, Électronique et MESP sur le noyau de base : 1,2,3-thiadiazole , en utilisant plusieurs méthodes quantiques de calcul

III.1 Introduction	51
III.2. Etude des propriétés structurales et électroniques de noyau de base de 1,2, 3-thiadiazole.....	52
III.3. Conclusion	57
Références bibliographiques.....	58

Chapitre IV : Étude qualitative de la relation structure-activité d'une série des dérivés de 1, 2, 3-thiadiazole.

IV.1. Introduction	59
IV.2. Etude des propriétés QSAR de la série des dérivés de 1,2, 3-thiadiazole	59
IV.2.2. Etude des paramètres amphiphiles de la série 1,2, 3-thiadiazole	66
IV.3. QSAR Optimisation théorique et multi-paramètres (MPO)	70
IV.3.1 Représentation des Calculs « drug-like » sur la base de Lipinski	70
IV.3.2. Les règles de Veber	73
IV.3.3. Les règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski	75
IV.3.4. Efficacité de ligand « LE »	78
IV.3.5. Efficacité lipophile de ligand (LLE)	80
IV.4. Conclusion	83

Références bibliographiques	85
Conclusion générale	87
Annexes	

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

- Ab initio:** en anglais first principles.
- ADME :** Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion
- AM1:** Austin Model 1.
- AMBER:** Assisted Model Building and Energy Refinement.
- B3LYP:** Becke 3-parameter lee-yang-parr.
- DFT:** Density Function Theory.
- E:** Energy
- HBD:** Hydrogen Bond Donor.
- HBA:** Hydrogen Bond acceptor.
- HF:** Hartree-Fock.
- HOMO:** Highest Occupied Molecular Orbital.
- LE :** Efficacité de ligand.
- LLE (LipE):** Efficacité lipophile de ligand.
- Log P :** Coefficient de Partage.
- LUMO:** Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
- MDO :** Optimisation Multi dimensionnelles.
- MESP:** Molecular Electrostatic Surface Potential.
- MLR:** Multivariate Linear Regression.
- MM:** La Mécanique Moléculaire
- MQ:** Mécanique Quantique.
- MP:** Møller Plesset.
- MPO:** Multi-Parameter Optimization.

LISTE DES ABREVIATIONS

MTD:	Minimum Topological Difference.
MVD:	Molegro Virtuel Docker.
NRB:	Number of Rotatable bonds.
PCR :	Principale Componant Regression.
PDB:	Protein Data Bank Bookhaven.
PM3:	Parametric Method 3.
QSAR:	Quantitative Structure Activity Relation Ship.
SAR:	Structure Activity Relation Ship.
MM:	Mécanique Molecular.
OF :	Orbitales frontières.
OM :	Orbitales Moléculaires.
SAG:	Surface Area Grid.
SAR :	Relation Structure Propriété
V:	Volume.
W :	Weight.
Pol:	Polarisabilité.
VEGF :	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR :	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
3D :	Trois dimensions

Liste des tableaux

Tableau	Légende	page
Chapitre I		
Tableau I.1 :	Recense, plusieurs anticorps et TKI anti-angiogènes, leurs cibles et leurs applications thérapeutiques.	18
Chapitre III		
Tableau III.1	Les valeurs calculées de longueur de liaison, les angles de valence de 1,2,3 thiadiazole	53
Tableau III. 2	Les Angles dièdres en (°).	53
Tableau III.3	Les Charges nettes atomiques de 1,2, 3-thiadiazole .	54
Chapitre IV		
Tableau IV.1	Comparaison structurales des dérivés 1, 2,3-Thiadiazole étudiés (ChemDraw).	59
Tableau IV.2	Paramètres QSAR des dérivés de 1,2, 3-thiadiazole	67
Tableau IV.3:	Règles de Lipinski des dérivés de 1,2, 3-thiadiazole	71
Tableau IV.4	Règles de Veber des dérivés de 1, 2,3-thiadiazole.	73
Tableau IV.5	Règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloskides dérivés de 1, 2,3-thiadiazole.	76
Tableau IV.6	Efficacité de ligand des dérivés de 1,2,3-thiadiazole	78
Tableau IV.7	Efficacité lipophylique de ligand pour les dérivés de 1, 2,3-thiadiazole	81

Liste des figures

Figure	Légende	page
Chapitre I		
Figure I.1	Formation du réseau vasculaire : étapes de vasculogenèse et d'angiogenèse.	5
Figure I.2	Transition angiogénique. Passage d'un état dormant avascularisé à une croissance tumorale vascularisée suite à un déséquilibre de la balance entre facteurs pro et anti-angiogéniques en faveur des facteurs pro-angiogéniques.	7
Figure I.3	Réseau vasculaire « normal » (haut) et pathologique (bas). A gauche : schéma présentant la structure du réseau vasculaire ; Au centre : Imagerie par microscopie biphotonique de ce réseau ; A droite : Représentation schématique de la balance entre facteurs pro et anti-angiogéniques.	8
Figure I.4	Structure du VEGF (PDB 2VPF). Le monomère 1 est représenté en bleu et le monomère 2 en rouge. Une des deux régions en nœud à cystéine est cerclée en jaune.	11
Figure I.5	Mécanisme d'activation du VEGFR-2 par le VEGF-A, les différentes voies de signalisation amènent à la survie, la perméabilité, la migration, et la prolifération des cellules endothéliales.	13
Chapitre II		
Figure II.1	Elongation de 2 atomes liés	29
Figure II.3	Déformation des angles de valence	29
Figure II.3	Angle de torsion	30
Figure II.4	Interactions de Van der Waals	31
Figure II.5	Interaction électrostatique.	31

Chapitre III		
Figure III.1	Structure de base de 1,2,3 thiadizole (chem draw 7.0).	52
Figure III.2	Orbitales frontières HOMO et LUMO du noyau de base 1 ,2,3 thiadizole (hypechem).	56
Chapitre IV		
Figure IV.1	Sites donneur et accepteur du composé 1 et 17	69

Liste des schémas

Schéma	Légende	page
Chapitre I		
Schéma I.1	isomères de Thiadiazole.	4

*Introduction
générale*

Introduction

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent basé sur l'utilisation de l'informatique associée à une étude par la chimie-information qui est devenue indispensable pour le développement de nouveaux composés, bioactives, matériaux etc.,

Ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire [1, 2].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab- initio ou semi empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ,la relations entre constituants ,l'énergie totale, l'énergie d'interaction, les charges, les dipôles et moments multipolaires ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée [3].

La modélisation quantitative des relations structure-activité est l'un des principaux outils de calcul utilisés en chimie médicale moderne. [4][5]. C'est la discipline chargée de déterminer l'influence de la structure chimique sur l'activité biologique. Elle concerne la découverte, le développement, l'interprétation, l'identification et le mécanisme d'action de composés biologiquement actifs au niveau moléculaire. La relation quantitative structure-activité (QSAR) établit une relation statistique entre les réponses biologiques ou pharmacologiques induites par les médicaments et leurs descripteurs structurels moléculaires individuels qui incluent des propriétés physicochimiques. [6]

Pour développer un modèle QSAR, plusieurs méthodes statistiques peuvent être utilisées. L'analyse de régression linéaire multiple est une technique permettant de modéliser les relations entre deux variables (ou plus) une variable dépendante et une ou plusieurs variables indépendantes. [7] Afin de déterminer l'importance relative de chacune de ces variables et afin de s'assurer d'avoir d'un modèle le plus simple possible. [8]

Ces dernières années, la chimie des hétérocycles a connu un essor remarquable, et la majorité des composés développés dans les domaines de la chimie pharmaceutique, biologique et industrielle sont basés sur cette famille de molécules. En effet il est à noter que les deux tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles. Il n'est donc, pas étonnant que cette classe

INTRODUCTION GENERALE

de composés est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens. [9-10-11]

Le but de ce travail consiste à faire une recherche fondamentale et originale sur le noyau de base de 1,2, 3-thiadiazole et ses dérivés. Dans le but de développer la relation entre la structure et l'activité de ces substances actives.

Notre travail s'articule autour de quatre chapitres :

- **Premier chapitre** : rappel générale sur l'aspect chimique et des généralités sur la maladie de la l'angiogenèse tumorale .
- **Deuxième chapitre** : Etude théorique des méthodes utilisées dans la modélisation moléculaire et les méthodes de sélection des candidats médicamenteux.
- **Troisième chapitre** : une étude des propriétés électroniques et structurales du 1, 2,3-thiadiazole. en utilisant plusieurs méthodes quantiques DFT et ab initio.
- **Quatrième chapitre** : une étude de la relation structure-activité dans une série 1, 2,3-thiadiazole et leurs propriétés QSAR avec interprétation des résultats de calcul et l'application des méthodes de sélection (MPO, drug likeness).

Références bibliographiques :

- [1]. E. Derety, J. Mol. Structr. Theochem 459, 273, **1999** .
- [2]. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, J. Soc.Alger. Chim, 14, 27, **2004**.
- [3]. J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, pp 37-41 , **2004**.
- [4] Artem Cherkasov, Eugene N. Muratov, Denis Fourches, Alexandre Varnek,|| Igor I. Baskin, Mark Cronin, John Dearden, Paola Gramatica, Yvonne C. Martin, Roberto Todeschini, Viviana Consonni, Victor E. Kuz'min, Richard Cramer, Romualdo Benigni, Chihae Yang, James Rathman, Lothar Terfloth, Johann Gasteiger, Ann Richard, and Alexander Tropsha. Journal of Medicinal Chemistry, 57, 4977–5010, **2014**.
- [5] Tropsha, A. Predictive Quantitative Structure–Activity Relationship Modeling. Comprehensive Medicinal Chemistry II, 149–165, **2007**.
- [6] Goto, S. QSAR study for transdermal delivery of drugs and chemicals. Colloid and Interface Science in Pharmaceutical Research and Development, 121–129, **2014**.
- [7] Salleh, F. H. M., Zainudin, S., & Arif, S. M. Multiple Linear Regression for Reconstruction of Gene Regulatory Networks in Solving Cascade Error Problems. Advances in Bioinformatics. 1–14, **2017**.
- [8] Thierry Karsenti, Simon Collin, Acfas. Congrès. TIC, technologies émergentes et Web 2.0: quels impacts en éducation , Presse de l'université de Québec, **2013**.
- [9] F. A. Carey, R. J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry fifth ed. Part A: Structure and Mechanisms, Springer Science Business Media, LLC, New York, USA, **2007**.
- [10] R. Brukner, Advanced Organic Chemistry, Reaction mechanisms, Elsevier, **2002**.
- [11] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds), Dictionary of Alkaloids, Chapman & Hall, New York, **1989**.

Chapitre I :

Les 1, 2,3-thiadiazole et ses dérivés dans le traitement des maladies et leurs activités biologiques.

I. Introduction

Les hétérocycles occupent chaque jour une place plus importante dans la chimie organique et la chimie médicinale (pharmaceutique). Ils constituent le squelette de base pour une grande variété des composés, Les hétérocycles contenant de l'azote, de l'oxygène et du soufre forment un groupe de produits possédant des propriétés chimiques et biologiques intéressantes. [1 - 2]

Ces composés sont organisés en fonction de la taille de la structure cyclique (nombre total d'atomes) et les hétéroatomes présents dans leurs structures, qui ont un fort impact sur les propriétés physico-chimiques. Parmi les diverses applications, les composés hétérocycliques ont un rôle actif considérable en tant que médicaments antibactériens, antiviraux, antifongique, anti-inflammatoires et anti tumoraux..... [3]

Le 1,2, 3-thiadiazole est un système hétérocyclique à cinq chaînons contenant deux atomes d'azote et un atome de soufre. Il existe plusieurs isomères de thiadiazole tels que le 1, 2,3-thiadiazole, 1,2, 4-thiadiazole, 1, 2,5-thiadiazole, et 1, 3,4- thiadiazole (Figure I.1).

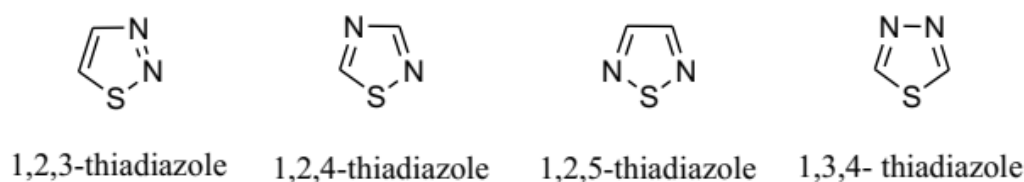
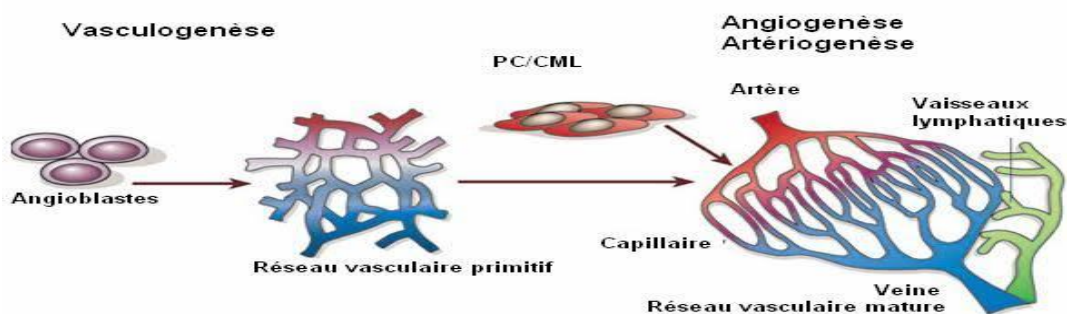


Schéma I-1 isomères de Thiadiazole

I-2 l'angiogenèse et Inhibition de l'angiogenèse en thérapeutique :

I-2-1 Qu'est ce que l'angiogenèse :

L'angiogenèse se définit comme la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Ceci est avant tout un phénomène physiologique indispensable à de nombreux processus biologiques. L'activité angiogénique est prédominante lors du développement embryonnaire et post natal. La formation du réseau vasculaire s'établit selon deux étapes distinctes (*Figure 2*). Une première étape de vasculogenèse permet la formation d'un réseau primitif à partir de cellules progénitrices endothéliales (ou angioblastes). Ce phénomène est restreint à une étape précoce du développement vasculaire. L'étape d'angiogenèse, à proprement parler, permet ensuite de créer de nouveaux vaisseaux sanguins et donc d'étendre le réseau vasculaire. Le développement de ce réseau mature se fait par élongation, bourgeonnement, division et remodelage des vaisseaux existants.[4],[5]



FigureI- 2: Formation du réseau vasculaire : étapes de vasculogenèse et d'angiogenèse. [6]

En raison de la longévité des cellules endothéliales, à l'âge adulte, le système vasculaire est généralement à l'état quiescent (0,01 % des cellules endothéliales en division). En effet, l'activité angiogénique n'intervient que de façon locale ou transitoire. On retrouve notamment ce phénomène lors des menstruations, de la grossesse [7], du processus de cicatrisation[8], de la réparation osseuse ou encore au niveau des cellules musculaires lors d'exercices physiques prolongés [9]. Bien qu'à l'état quiescent, l'angiogenèse peut donc être activée à l'âge adulte lors de stimuli particuliers.

L'angiogenèse est un processus finement régulé par un nombre important de facteurs activateurs ou inhibiteurs. Lors de dérèglement ou dysfonctionnement du système de régulation, ce phénomène peut devenir pathologique et être impliqué dans le développement de nombreuses maladies.

Comme précisé précédemment, l'angiogenèse est nécessaire au développement tumoral. Ce phénomène est également impliqué dans d'autres processus pathologiques tels que la dégénérescence musculaire liée à l'âge (DMLA), certains problèmes cardiaques ou respiratoires, les phénomènes d'inflammations, certaines infections, ou encore l'obésité.[10]

I-2-2. Angiogenèse tumorale :

I-2-2.1 Découverte du lien angiogenèse/cancer

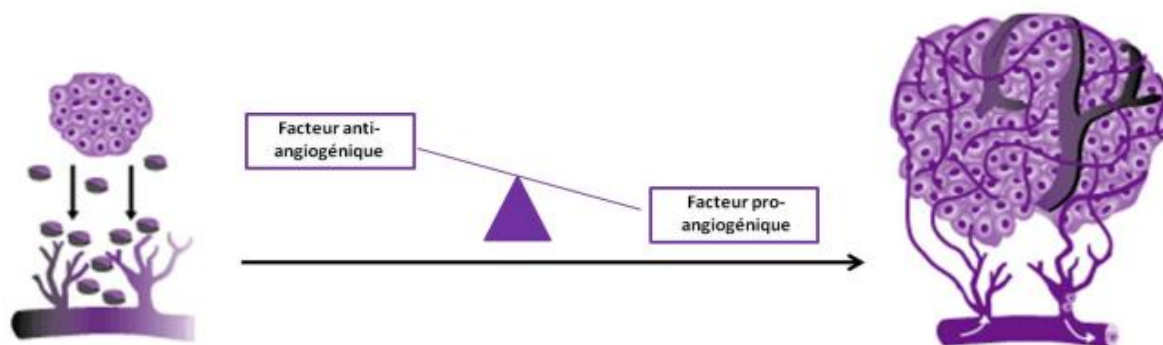
Le lien entre cancer et angiogenèse est établi depuis longtemps. Il y a plus d'un siècle, il a été mis en évidence que la croissance tumorale était généralement accompagnée d'une augmentation de la vascularisation.[11] Plus tard, il a été proposé que la croissance tumorale était fortement dépendante du développement vasculaire.[12] En 1968, il a été postulé que les cellules cancéreuses pouvaient produire des substances « angiogénique » et ainsi induire, à distance, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.[13][14] Enfin, en 1971, le lien entre cancer et angiogenèse a été confirmé par le Dr.Folkman. Ainsi, il émit l'hypothèse qu'inhiber l'angiogenèse et donc la croissance vasculaire priverait la tumeur en oxygène et nutriments et donc bloquerait le développement tumoral.[15] A partir de ce postulat est né le concept de thérapie anti-angiogénique ciblée. Suite à ces observations et hypothèses, de nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer les facteurs responsables de l'angiogenèse. Ceci a conduit à l'identification de nombreux régulateurs de l'angiogenèse dont certains représentent aujourd'hui des cibles thérapeutiques.

I-2-2-2 Croissance tumorale et transition angiogénique :

Il est établi que la croissance tumorale n'est pas linéaire et se déroule selon deux phases distinctes :
une première étape dite « avasculaire » suivie d'une seconde dans laquelle la vascularisation, et donc l'angiogenèse, jouent un rôle essentiel[16] Dans la plupart des cas, les cellules tumorales entament leur croissance dans un environnement avascularisé. Jusqu'à une taille généralement de quelques millimètres cube, l'apport en nutriment et en oxygène est assuré par

simple diffusion passive. Les tumeurs atteignent ensuite un « état dormant » qui se caractérise par un équilibre entre prolifération et apoptose (ou nécrose). Cette phase de dormance tumorale a été mise en évidence lors d'autopsie de patients décédés suite à des causes autres que le cancer.[17] Ce résultat supporte donc l'idée que seule une partie des tumeurs dormantes entre dans la seconde phase de croissance vascularisée. Afin de se développer pleinement, les tumeurs acquièrent ensuite un «phénotype angiogénique ».[18]

Le passage des cellules cancéreuses dites dormantes vers un état plus invasif est appelé transition angiogénique (angiogenic switch).[19] Ce phénomène se traduit par la libération de facteurs proangiogéniques. Ceci conduit à une rupture de l'équilibre entre les régulateurs pro et antiangiogéniques et ainsi à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires au développement tumoral et à la dissémination métastatique (*Figure 3*).[16]



FigureI- 3: Transition angiogénique. Passage d'un état dormant avascularisé à une croissance tumorale vascularisée suite à un déséquilibre de la balance entre facteurs pro et anti-angiogéniques en faveur des facteurs pro-angiogéniques.

Différents stimuli peuvent être à l'origine de cette transition et de l'initiation de l'angiogenèse : stress métabolique (situation d'hypoxie, baisse du pH, chute de la glycémie), stress mécanique (pression induite par la prolifération cellulaire), réponse immune et inflammatoire, ou encore par exemple des mutations géniques (activation d'oncogènes ou délétion de gènes suppresseurs de tumeurs). [20][21] .

Parmi ces différents facteurs, l'hypoxie semble être un élément indispensable. Comme toutes cellules, les cellules cancéreuses ont besoin d'apport en oxygène et nutriments pour leur croissance.

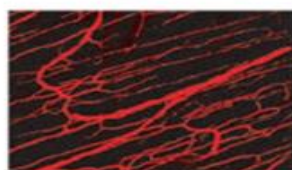
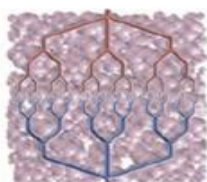
A partir d'un certain stade de développement de la tumeur, des cellules tumorales se trouvent trop éloignées des vaisseaux sanguins et l'apport par simple diffusion passive ne peut

plus avoir lieu (limite de diffusion : 100-200 μM). Ces cellules se retrouvent donc en situation d'hypoxie, libèrent des facteurs pro-angiogéniques et ainsi induisent le phénomène d'angiogenèse.[10] Cette transition angiogénique peut avoir lieu à différents stades de la progression tumorale en fonction du type de tumeurs et de l'environnement. Elle peut notamment avoir lieu à des stades précoces de la progression (lésions précancéreuses).[16]

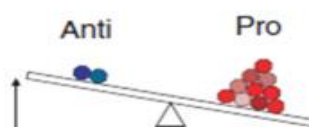
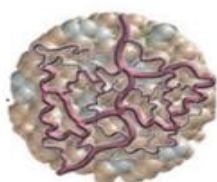
I-2-2.3 Réseau vasculaire tumoral :

Les vaisseaux sanguins produits lors de l'angiogenèse tumorale sont anormaux à la fois d'un point de vue structural et fonctionnel (*Figure 4*).[10] Contrairement aux vaisseaux normaux, ils sont hautement désorganisés, tortueux, gonflés et leurs diamètres irréguliers. Ils sont caractérisés par des branchements et interconnexions excessifs. Leurs parois sont également fragiles et irrégulières. Elles présentent des ouvertures en raison de jonctions intercellulaires lâches et élargies. La membrane basale est discontinue et incomplète ce qui conduit à une perméabilité accrue de ces vaisseaux.[10]

Conditions normales



Conditions pathologiques



FigureI- 4 : Réseau vasculaire « normal » (haut) et pathologique (bas). A gauche : schéma présentant la structure du réseau vasculaire ; Au centre : Imagerie par microscopie biphotonique de ce réseau ; A droite :

Représentation schématique de la balance entre facteurs pro et anti-angiogéniques. [22]

Ces anomalies structurales ont des conséquences fonctionnelles. La structure de ces vaisseaux conduit à un flux sanguin irrégulier et chaotique.[23] Ceci conduit, malgré la néovascularisation, à maintenir un état d'hypoxie et une acidité dans certaines régions des tumeurs. Ce phénomène favorise donc une surproduction de facteurs pro-angiogéniques et

participe ainsi à une persistance et une exacerbation de l'architecture anormale de ces vaisseaux. De plus, la paroi des vaisseaux au sein des tumeurs comprend également des cellules tumorales. L'ensemble de ces caractéristiques favorisent l'invasion des cellules tumorales et donc le processus métastatique. Ces anomalies structurales et fonctionnelles ont également un effet sur les traitements anticancéreux classiques. La détérioration de l'apport sanguin ainsi que l'hypertension interstitielle (élévation de la pression à la surface des vaisseaux due à la croissance des cellules cancéreuses) qui résulte de l'architecture de ce réseau interfèrent non seulement avec l'apport en oxygène mais également avec la diffusion des agents thérapeutiques cytotoxiques. L'hypoxie et les différences de pH au sein des tumeurs induisent l'apparition de résistances aux traitements par chimiothérapie et radiothérapies.[22],[24] Bien que pouvant à première vue sembler contre intuitif, l'un des avantages de l'utilisation d'agents anti-angiogéniques est de conduire transitoirement à une normalisation du réseau vasculaire tumoral. Celle-ci peut ainsi réduire les problèmes d'hypoxie et ainsi accroître non seulement la diffusion en oxygène mais également celle en agents cytotoxiques. Par conséquent, l'utilisation de thérapies anti-angiogéniques en association avec des traitements plus conventionnels peut ainsi renforcer l'efficacité des traitements de chimiothérapie et radiothérapie.[22]

I-2-2.4 Régulateurs de l'angiogenèse : facteurs pro et anti-angiogéniques :

L'angiogenèse apparaît donc comme un phénomène complexe, finement régulé par divers activateurs (facteurs pro-angiogéniques) et inhibiteurs (facteurs anti-angiogéniques). Depuis la mise en évidence du rôle clé de l'angiogenèse dans la croissance tumorale, un nombre abondant de régulateurs endogènes ont été identifiés et étudiés.

De nombreux facteurs pro-angiogéniques agissant directement ou non sur la prolifération et la différenciation des cellules endothéliales ont été mis en évidence, en particulier : le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor «), le FGF (Fibroblast Growth Factor), le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), l'angiogenine, le NO.[25] De la même manière, un large nombre de facteurs endogènes anti-angiogéniques ont été caractérisés ces dernières années : la TPS-1 (thrombospondine-1), l'angiostatine, les VEGFR solubles, l'endostatine[26]

Ces différents régulateurs peuvent être produits soit par les cellules tumorales, soit par les cellules de l'environnement (cellules du stroma, de la matrice extracellulaire). Parmi ces

régulateurs, les deux molécules les plus étudiées sont d'une part le facteur pro-angiogénique VEGF et d'autre part le facteur anti-angiogénique TPS-1.

Comme précisé précédemment, en conditions pathologiques et en particulier lors de cancers, l'équilibre entre ces facteurs pro et anti-angiogéniques est rompue en faveur des inducteurs de l'angiogenèse.[27],[16] Ces régulateurs, et notamment le VEGF, induisent une cascade d'événements (dégradation de la membrane basale, augmentation de la perméabilité, dégradation de la matrice extracellulaire) conduisant à la migration, l'invasion et la prolifération cellulaires nécessaires au mécanisme de l'angiogenèse et donc à la croissance tumorale.[25]

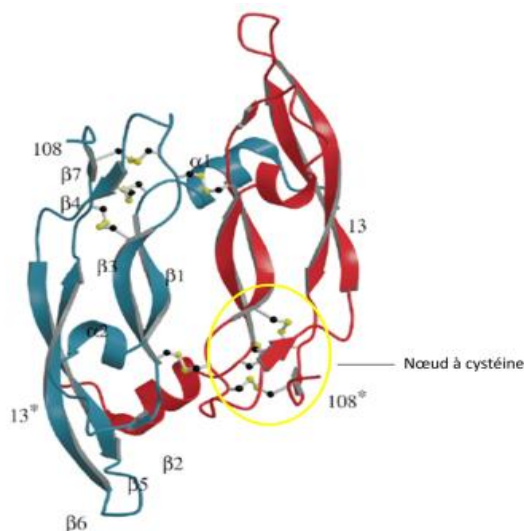
I-2-3. Principaux acteurs de l'angiogenèse : Système VEGF/VEGFR

Parmi les facteurs pro-angiogéniques, le VEGF semble être l'un des acteurs principaux de l'angiogenèse tumorale. Il exerce son activité pro-angiogénique en se fixant à la surface de récepteurs à activité tyrosine kinase (VEGFR).

I-2-3.1 Le VEGF :

Dans les années 1980, deux équipes de recherche indépendantes ont découvert ce facteur de croissance VEGF. En 1983, l'équipe de Senger mis en évidence un composé capable d'induire une forte perméabilité vasculaire, ils l'appelèrent VPF (« Vascular Permeability Factor »).[28] Peu de temps après, en 1989, Ferrara et Henzel, ont quant à eux identifié un nouveau facteur de croissance appelé VEGF (« Vascular Endothelial Growth Factor »).[29] Plus tard, il a été admis que ces deux molécules correspondaient en réalité à un même et unique facteur de croissance connu aujourd'hui sous le nom de VEGF .

Structuralement, le VEGF est une glycoprotéine homodimérique antiparallèle de 45 kDa dont les deux monomères sont reliés par deux ponts disulfures (cystéines 51 et 60). Chaque monomère est constitué de 7 brins α et de 2 hélices. La structure de chaque monomère est formée d'un domaine central en feuillet composé de quatre brins antiparallèles (1, 3, 5, 6). Les brins 1 et 3 sont reliés entre eux par un fragment contenant l'hélice 2 et le brin 2. La région N-terminale du VEGF est constituée de l'hélice 1. Un autre motif particulier de la structure des monomères de VEGF est une région appelée nœud à cystéines. Cette structure est commune à de nombreux facteurs de croissance et est constituée de 6 cystéines formant des ponts disulfures entre les résidus C₅₇-C₁₀₂, C₆₁- C₁₀₄ et C₂₆-C₆₈ (Figure 5).[30]



FigureI- 5 : Structure du VEGF (PDB 2VPF). Le monomère 1 est représenté en bleu et le monomère 2 en rouge. Une des deux régions en nœud à cystéine est encerclée en jaune. D'après Y. A. Muller et al., *Structure*, 1997. [30]

Le VEGF joue un rôle essentiel dans l'angiogenèse. Au niveau physiologique, le VEGF est indispensable au développement du réseau embryonnaire[31][32] et est aussi impliqué dans les phénomènes d'angiogenèse survenant à l'âge adulte.

Ce facteur de croissance est également impliqué dans le développement de différentes pathologies telles que l'arthrite, les maladies cardiovasculaires, certaines complications du diabète, la rétinopathie, le psoriasis ou encore le cancer[25].

Le VEGF joue un rôle clé dans l'angiogenèse tumorale. Ce facteur de croissance est surexprimé dans de nombreux cancers.[33] Son expression est fortement régulée. L'hypoxie a un rôle essentiel dans sa régulation via le facteur de transcription HIF-1 (« Hypoxia Inducible Facteur »).[34][35] De plus, le VEGF peut être séquestré dans la matrice extracellulaire (MEC). Sa libération est régulée par différentes protéines telles que les héparinases, la plasmine ou encore des métalloprotéases matricielles MMPs). Ce mécanisme de séquestration/libération participe à la régulation de ce facteur de croissance.[36]

Initialement identifié pour ses propriétés de perméabilité des vaisseaux, le VEGF induit également de nombreux autres effets.[35],[37] Notamment, il assure la migration, l'invasion, la prolifération et la survie des cellules endothéliales. Il exerce également un effet sur d'autres types cellulaires dont les monocytes, les cellules progénitrices de la moelle osseuse ainsi que les cellules du système immunitaire.

I-2-3.2 Signalisation cellulaire DE VEGFR2 :

I-2-3-2-1 Structure du VEGFR-2 :

Le VEGFR2 est une glycoprotéine de 210-230 kDa. Elle lie le VEGF avec une affinité de 750 pM et est responsable de la plupart des effets cellulaires du VEGF. La fixation du VEGF sur ce récepteur induit une perméabilité vasculaire accrue, une survie cellulaire, ainsi que la prolifération, la migration et l'invasion cellulaire [36] Ce récepteur est majoritairement présent à la surface des cellules endothéliales. Il est principalement exprimé lors du développement embryonnaire. A l'âge adulte son expression diminue mais est réactivée lors de phénomènes physiologiques ponctuels ainsi que dans des pathologies telles que le cancer. Le VEGFR2 semble donc être le médiateur principal de l'activité angiogénique. Par conséquent, il est fortement impliqué dans le développement embryonnaire. Il a été montré que l'inactivation du gène codant pour ce récepteur (VEGFR2^{-/-}) bloque la vasculogénèse et conduit à une détérioration du développement des cellules endothéliales et hématopoïétiques. Ceci induit la mort des embryons de souris (J = 8,5).[37] Ce résultat est similaire à celui obtenu lors de l'inactivation du VEGF (VEGF^{-/-}). Ces données confirment donc l'importance et le rôle essentiel de ce récepteur lors du développement. Il a également été montré que le VEGFR2 est impliqué dans l'angiogénèse pathologique. En effet, une surexpression du VEGFR2 a été observée au niveau du système vasculaire tumoral de diverses tumeurs malignes. [38],[39][36]

D'un point de vue biochimique, la fixation du VEGF induit la phosphorylation de plusieurs tyrosines impliquées dans différentes voies de signalisations et conduit donc à diverses réponses biologiques. Parmi elles, la tyrosine 1175 joue un rôle crucial. La prolifération cellulaire induite par le VEGFR2 implique notamment l'activation des voies de signalisation de la phospholipase C gamma-protéine (PLC) et des MAP kinases (C-Raf-MAP kinase). La survie serait, quant à elle, en partie due à l'activation de PI3K, et la migration cellulaire à la kinase d'adhésion focale FAK [36]

I- 2-3-2-2 fonctions du VEGFR-2 :

Le VEGFR-2 est considéré comme étant le principal médiateur de la fonction du VEGF-A dans l'angiogénèse et la vasculogénèse et il est exprimé dans les cellules endothéliales, les cellules hématopoïétiques et les neurones. Les souris 'knock-out', soient homozygotes ou hétérozygotes pour le VEGFR-2 meurent *in utero* en raison des défauts dans

la formation d'îlots sanguins et dans le développement vasculaire [40]. Le VEGFR-2 est aussi le principal récepteur du VEGF-A pour induire non seulement la perméabilité vasculaire mais aussi la prolifération, l'invasion, la migration et la survie des cellules endothéliales pendant l'angiogenèse [41] [42].

La dimérisation du VEGFR-2 induite par le VEGF-A génère l'autophosphorylation des différents résidus tyrosines dans le domaine intracellulaire du récepteur (Figure 1.2). Il existe deux types d'autophosphorylation, *cis* et *trans*. Dans l'autophosphorylation *cis*, un

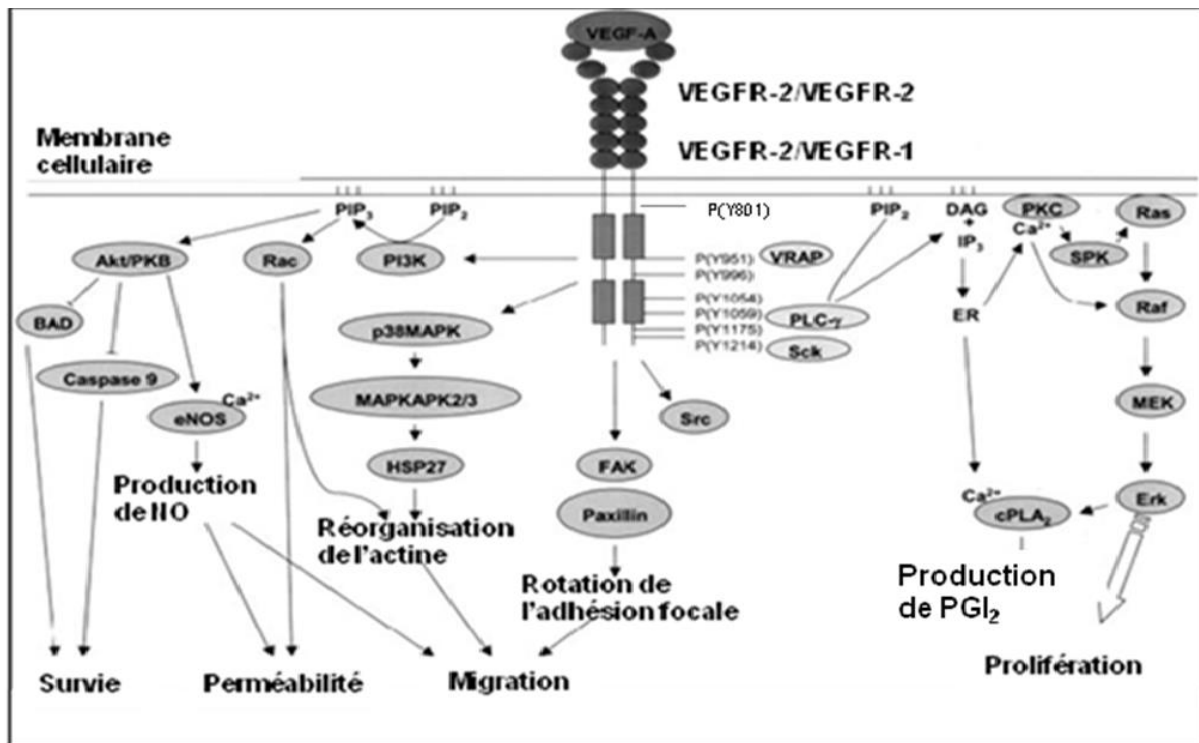


Figure I-6. Mécanisme d'activation du VEGFR-2 par le VEGF-A, les différentes voies de signalisation amènent à la survie, la perméabilité, la migration, et la prolifération des cellules endothéliales.

récepteur catalyse sa propre phosphorylation; dans le cas de l'autophosphorylation *trans*, un récepteur du dimer sert comme l'enzyme pendant que l'autre récepteur sert comme substrat, et vice versa [43]. L'autophosphorylation *cis* est indépendante de la concentration de l'enzyme, pendant que la *trans* est dépendante de la concentration de l'enzyme.

L'autophosphorylation du VEGFR-2 se produit d'une manière *trans* car elle est dépendante de la concentration de l'enzyme [44]. Dans le cas du VEGFR-2, un domaine kinase formé par 70 acides aminés crée des séquences consensus pour le recrutement spécifique de protéines intracellulaires. Le domaine tyrosine kinase du VEGFR-2 catalyse la

réaction nécessaire pour le transfert d'un groupe phosphate vers la protéine ciblée en présence du magnésium [43]. Les résidus tyrosines 951, 1054, et 1059 ont été identifiés dans un système d'expression bactérienne comme étant les cibles de l'autophosphorylation [45].

D'autres études d'expression chez le baculovirus ont identifié les tyrosines 801 et 1175 comme étant aussi phosphorylées [46] et plus récemment, la tyrosine 1214 chez des cellules mammifères stimulées au VEGF-A [47]. La phosphorylation de ces résidus crée une séquence de consensus pour le recrutement des protéines intracellulaires spécifiques via leurs domaines d'homologie Src 2 (SH2). Par exemple, la phosphorylation de la tyrosine 951 sert de site de liaison pour la protéine associée au récepteur du VEGF (VRAP) aussi appelée TSA_d ou molécule adaptatrice spécifique pour les cellules T et elle a un rôle dans la réorganisation de l'actine et la migration [48]. Les tyrosines 1054 et 1059 présentes dans la boucle d'activation du récepteur sont nécessaires pour l'activité catalytique du VEGFR- 2 [49]. La tyrosine 801 est importante dans la perméabilité induite par le VEGF-A, car sa phosphorylation permet le recrutement et active directement la sous-unité p85 de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) et la kinase Akt ce qui induit la production du monoxyde d'azote par la synthétase endothéliale du monoxyde d'azote (eNOS) [50].

La prolifération des cellules endothéliales implique l'activation de la cascade de signalisation de PLC γ , de la protéine kinase C (PKC), de Raf et d'Erk suite à une transactivation du récepteur et de la phosphorylation de la tyrosine 1175 [51]. La liaison de PLC γ à la tyrosine 1175 mène à l'hydrolyse du PIP₂ ce qui génère les messagers secondaires DAG et IP₃. DAG est l'activateur physiologique de PKC, pendant qu'IP₃ agit sur des récepteurs présents sur le réticulum endoplasmique ce qui mène à la libération du calcium intracellulaire [47]. Ce calcium intracellulaire mène à une induction de la production de PGI₂ et à l'expression de gènes nécessaires pour la prolifération. La survie cellulaire et la migration sont contrôlées par les voies de la PI3K et de la kinase d'adhésion focale (FAK) par le recrutement et l'activation de la protéine adaptatrice Shb au résidu 1175 respectivement [52].

Cette activation mène à la production de PIP₃ nécessaire pour l'activation d'AKT et la survie de cellules. D'un autre côté, l'activation de Shb mène à l'activation de FAK et la rotation de l'adhésion focale nécessaire pour la migration. La phosphorylation de la tyrosine 1214 crée un site de liaison pour la protéine adaptatrice Nck et mène à son activation. Cette

activation déclenche la voie de signalisation Cdc42 et p38MAPK nécessaire pour la réorganisation du cytosquelette et la migration des cellules endothéliales.

Une activation spécifique du VEGFR-2 avec le VEGF-E, qui lie préférentiellement le VEGFR-2 et la Neuropiline 1, génère une forte stimulation des cellules endothéliales *in vivo* et *in vitro*, ce qui confirme la capacité du VEGFR-2 d'induire l'angiogenèse par lui-même en induisant la prolifération des cellules endothéliales et la perméabilité vasculaire.

La co-expression du VEGFR-1 peut aussi avoir une influence positive ou négative sur l'activité du VEGFR-2 [53]. L'activation du VEGFR-1 par le PlGF, mène à la transphosphorylation du VEGFR-2 dans des cellules endothéliales co-exprimant les deux récepteurs [53]. De la même façon, une version soluble du VEGFR-1 a été reconnue comme inhibitrice de l'activité du VEGF en le séquestrant et en prévenant sa liaison au VEGFR-2 [54].

Plusieurs approches sont utilisées pour contrer l'activité du VEGFR-2 dans l'angiogenèse tumorale, dans la croissance primaire des tumeurs et des métastases. Par exemple, des inhibiteurs de l'activité kinase du récepteur et des anticorps monoclonaux qui neutralisent le récepteur sont utilisés, ce qui a pour résultat une diminution de la prolifération des tumeurs, de la densité micro vasculaire et une augmentation de la nécrose tumorale et de l'apoptose [55] [56].

I-2-4 Inhibiteurs des tyrosine-kinases :

Les inhibiteurs des tyrosine-kinases (TKIs) sont des petites molécules hydrophobes, qui passent la membrane plasmique et agissent de façon intracellulaire en inhibant l'activité enzymatique de diverses tyrosine-kinase (récepteurs de facteurs de croissance, protéines de signalisation intracellulaire). Le Bevacizumab permet d'améliorer la survie des patients lorsqu'il est administré en combinaison avec la chimiothérapie. Au contraire, les inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKis) diminuent la taille des tumeurs en monothérapie probablement du fait qu'ils sont moins spécifiques et ont plusieurs cibles. Ces inhibiteurs multi-cibles permettent une amélioration du patient et un allongement de la survie [57]. Les TKIs inhibent l'activité tyrosine-kinase des protéine-kinases cibles en se liant de façon compétitive au site ATP de ces enzymes. Ces kinases sont alors incapables de phosphoryler leurs substrats.

Le SunitinibTM et le SorafenibTM sont les premiers TKIs utilisés dans un grand nombre de tumeurs solides et à avoir un effet bénéfique en monothérapie. Le Sunitinib cible les VEGFR-1, -2 et -3 mais également c-KIT et le PDGF. Il a été testé entre autre en clinique (phase III) dans le cancer du rein métastatique [58]. En combinaison avec la chimiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules, des bénéfices cliniques pour le patient sont observés mais il ne prolonge pas sa survie [59].

Le SorafenibTM inhibe à la fois le VEGFR-2, la kinase B-Raf, un effecteur de la voie MAP kinase, ainsi que c-Kit, PDGFR et Flt-3.

L'inhibition simultanée de plusieurs cibles paraît une stratégie prometteuse. De nombreux essais en phase III sont en cours comme c'est le cas pour le NintedanibTM, un inhibiteur du VEGFR, FGFR, et PDGFR dans le cancer de l'ovaire et le cancer du poumon non à petites cellules.

Actuellement, le PazopanibTM administré à 800 mg/jour a montré des résultats encourageants en phase III dans le traitement du rein métastatique en augmentant de manière significative, la survie sans progression tumorale [60]. Il s'agit d'un anti-angiogène ciblant les VEGFRs-1, -2 et-3, PDGFR et c-Kit

Le Tableau 1: recense, plusieurs anticorps et TKIs anti-angiogènes, leurs cibles et leurs applications thérapeutiques [61].

Spectre d'action	Molécule	Cible	Type de cancer	Dose	Phase de développement
	bevacizumab	VEGF-A	Cancer colorectal métastatique, Cancer du poumon non à petites cellules et non épidermoïde Cancer du rein métastatique	5-15 mg/kg	Approuvé US/UE
Cible	Cetuximab	EGFR	Cancer tête Cancer		Approuvé

unique	(erbitux)		colorectal		US/UE
	Panitumumab (vectibix)	EGFR	Cancer métastatique colorectal		Approuvé US/UE
	Trastuzumab (herceptin)	HER-2	Cancer du sein et gastrique surexprimant HER-2		Approuvé US/UE
	Aflibercept	VEGF-A -B, PIGF	Cancer colorectal métastatique	4 mg/kg	Approuvé US/UE
	Axitinib	VEGFR-1- 2-3, PDGFR, KIT	Cancer rénal avancé		Approuvé US/UE
	cediranib	VEGFR-1- 2-3, PDGFR, KIT	Cancer métastatique colorectal Glioblastome récurrent, Cancer de l'ovaire, Cancer du poumon		Phase III
Multi cibles	indetanib	VEGFR, PDGFR, FGFR	Cancer de l'ovaire, Cancer du poumon non à petites cellules		Phase III
	pazopanib	VEGFR-1- 2-3, PDGFR, KIT	Cancer rénal avancé, sarcome avancé des tissus mous	800 mg/jour	Approuvé US/UE
	sorafenib	VEGFR-2- 3, Raf,PDGFR, KIT	Carcinome hépatique, Cancer rénal avancé	50 mg/jour	Approuvé US/UE
	sunitinib	VEGFR-1- 2-3, PDGFR, KIT, FLT3, CSF- 1R, RET	Cancer rénal avancé, Cancer du pancréas avancé ou métastatique, Tumeurs endocrines, Tumeurs gastro- intestinales	37.5-50 mg/jour	Approuvé US/UE
	vandetanib	VEGFR-2, EGFR,	Cancer médullaire de la		Approuvé US/UE

		KIT, RET	thyroïde		
	vatalanib	VEGFR-1-2-3, PDGFR, KIT	Cancer colorectal		Phase III

Références :

- [1] A. Albright, K. Burdett, H. Whangbo, *Orbital interactions in chemistry*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [2] T. A. Albright, J. K. Burdett, M-H. Whangbo, *Orbital interactions in chemistry*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [3] : Martins P, Jesus J, Santos S, Raposo LR, Roma-Rodrigues C, Baptista PV, Fernandes AR. *J Molecules.* ; 20,9:16852-91, **2015**.
- [4] M. R. Swift and B. M. Weinstein, *Circ. Res.* 104, 576-588, **2009**
- [5] P. Carmeliet, *Nature medicine*, 6, 389-395, **2000**
- [6] C. D. Curtis, R. B. Davis, K. G. Ingram and C. T. Griffin, *Cell Mol Life Sci.* 1-20, **2013**.
- [7] N. Otani, S. Minami, M. Yamoto, T. Shikone, H. Otani, R. Nishiyama, T. Otani and R. Nakano, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 3845-3851, **1999**.
- [8] M. G. Tonnesen, X. Feng and R. A. F. Clark, *J Investigative Dermatology*, 5, 40-46, **2000**.
- [9] T. Gustafsson, A. Puntchart, L. Kaijser, E. Jansson and C. J. Sundberg, *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.)* 45, 276, 679-685, **1999**.
- [10] P. Carmeliet and R. K. Jain, *Nature*, 407, 249-257, **2000**.
- [11] E. Goldmann, *Proc. Royal Acad. Med. Surg. Section*, 1, 1-13, **1908**.
- [12] H. Algire and W. Chalkley, *J. Natl. Cancer. Inst. USA*, 6, 73-85, **1945**.
- [13] M. Greenblatt and P. Shubik, *J. Natl. Cancer Inst.* 41, 111-124, **1968**.
- [14] R. L. Ehrmann and M. Knoth, *J. Natl. Cancer Inst.* 41, 1329-1341, **1968**.
- [15] J. Folkman, *N. Engl. J. Med.* 285, 1182-1186, **1971**.
- [16] G. Bergers and L. E. Benjamin, *Nature Reviews Cancer*, 3, 401-410, **2003**.
- [17] W. C. Black and H. G. Welch, *N. Engl. J. Med.* 328, 1237-1243, **1993**.
- [18] P.M. Gullino, *J. Natl. Cancer Inst.*, 61, 639-43, **1978**.
- [19] D. Hanahan, *J. Folkman, Cell*, 86, 353-64, **1996**.
- [20] R. S. Kerbel, *Carcinogenesis*, 21, 505-515, **2000**.
- [21] R. K. Jain, *Science*, 307, 58-62, **2005**.
- [22] P. Carmeliet, *Nature*, 401, 657-658, **1999**.
- [23] J.W. Baish and R.K. Jain, *Cancer Res.* 60, 3683-3688, **2000**.
- [24] G. Helmlinger, F. Yuan, M. Dellian and R.K. Jain, *Nature Med.* 3, 177-182, **1997**.
- [25] R. N. Gacche, R. J. Meshram, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1846, 161-179, **2014**.
- [26] D. Ribatti, *Leukemia Research*, 33, 638-644, **2009**.
- [27] V. Baeriswyl and G. Christofori, *Semin. Cancer Biol.* 19, 329-337, **2009**.

- [28] D. R. Senger, S. J. Galli, A. M. Dvorak, C.A. Perruzzi, V. S. Harvey and H. F. Dvorak, *Science*, 219, 983-985, **1983**.
- [29] N. Ferrara and W. J. Henzel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 161, 851-858, **1989**.
- [30] Y. A. Muller, H. W. Christinger, B. A. Keyt and A. M. de Vos, *Structure*, 5, 1325-1338, **1997**.
- [33] P. Carmeliet, V. Ferreira, G. Breier, S. Pollefeyt, L. Kieckens, M. Gertsenstein, M. Fahrig, A. Vandenhoeck, K. Harpal, C. Eberhardt, C. Declercq, J. Pawling, L. Moons, D. Collen, W. Risau and A. Nagy, *Nature*, 380, 435-439, **1996**.
- [32] N. Ferrara, K. Carver-Moore, H. Chen, M. Dowd, L. Lu, K. S. O'Shea, L. Powell-Braxton, K. J. Hillan and M.W. Moore, *Nature*, , 380, 439-442, **1996**.
- [33] N. Ferrara, *The Oncologist*, 9, 2-10, **2004**.
- [34] R. S. Kerbel, *N. Engl. J. Med.* 358, 2039-2049, **2008**.
- [35] N. Ferrara and T. Davis-Smyth, *Endocr. Rev.* 18, 4-25, **1997**.
- [36] S. Koch, S. Tugues, X. Li, L. Gualandi and L. Claesson-Welsh, *Biochem. J.*, 437, 169–183, **2011**.
- [37] F. Shalaby, J. Rossant, T.P. Yamaguchi, M. Gertsenstein, X.F. Wu, M.L. Breitman and A.C. Schuh, *Nature*, 376, 62–66, **1995**.
- [38] K.H Plate, G. Breier, H.A. Weich, H.D. Mennel and W. Risau, *Int. J. Cancer*, 59, 520-529, **1994**
- [39] H. Youssoufian, D.J. Hicklin and E.K. Rowinsky, *Clin. Cancer Res.* 13, 5544-5548, **2007**.
- [40]. Shalaby, F., et al., Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature*. **376**, 62-6, **1995**.
- [41]. Dvorak, H.F., Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* **20**, 4368-80, **2002**.
- [42]. Millauer, B., et al., High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell*, **72**, 835-46, **1993**.
- [43]. Roskoski, R., Jr., VEGF receptor protein-tyrosine kinases: structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun*, **375**, 287-91, **2008**.
- [44]. Parast, C.V., et al., Characterization and kinetic mechanism of catalytic domain of human vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase (VEGFR2 TK), a key enzyme in angiogenesis. *Biochemistry*, **37**, 16788-801, **1998**.
- [45]. Dougher-Vermazen, M., et al., Biological activity and phosphorylation sites of the bacterially expressed cytosolic domain of the KDR VEGF-receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, **205**, 728-38, **1994**.
- [46]. Cunningham, S.A., et al., Interactions of FLT-1 and KDR with phospholipase C gamma: identification of the phosphotyrosine binding sites. *Biochem Biophys Res*

Commun., **240**,. 635-9, **1997**.

[47]. Takahashi, T., et al., A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGF-A-dependent activation of PLC-gamma and DNA synthesis in vascular endothelial cells. *EMBO J.* **20**, 2768-78, **2001**.

[48]. Wu, L.W., et al., VRAP is an adaptor protein that binds KDR, a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *J Biol Chem.* **275** ,6059-62, **2000**.

[49]. Kendall, R.L., et al., Vascular endothelial growth factor receptor KDR tyrosine kinase activity is increased by autophosphorylation of two activation loop tyrosine residues. *J Biol Chem.* **274**, 6453-60, **1999**.

[50]. Blanes, M.G., et al., Phosphorylation of tyrosine 801 of vascular endothelial growth factor receptor-2 is necessary for Akt-dependent endothelial nitric-oxide synthase activation and nitric oxide release from endothelial cells. *J Biol Chem* **282**, 10660-9, **2007**.

[51]. Veikkola, T., et al., Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res.* **60**, 203-12, **2000**.

[52]. Abedi, H. and I. Zachary, Vascular endothelial growth factor stimulates tyrosine phosphorylation and recruitment to new focal adhesions of focal adhesion kinase and paxillin in endothelial cells. *J Biol Chem.* **272**, 15442-51, **1997**.

[53]. Autiero, M., et al., Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med.* **9**, 936-43, **2003**.

[54]. Carmeliet, P., et al., Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med.* **75**, 575-83, **2001**.

[55]. McCarty, M.F., et al., ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, inhibits orthotopic growth and angiogenesis of gastric cancer. *Mol Cancer Ther.* **3**, 1041-8, **2004**.

[56]. Inoue, K., et al., Treatment of human metastatic transitional cell carcinoma of the bladder in a murine model with the anti-vascular endothelial growth factor receptor monoclonal antibody DC101 and paclitaxel. *Clin Cancer Res.* **6**, 2635-43, **2000**.

[57] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA: Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*,27,3584-3590,**2009**.

[58] Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Wilding G: Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *The Journal of urology*;178,1883-188, **2007**.

[59] Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, von Pawel J, Eisen T, Bennouna J, Zhang L, Liao M, Sun Y, Gans S, Syrigos K, Le Marie E, Gottfried M, Vansteenkiste J, Alberola V, Strauss UP, Montegriffo E, Ong TJ, Santoro A, Group NREUSIS: Phase iii, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*,30,3084-3092,**2012**.

[60] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase iii trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*,28,1061-1068,**2010**.

[61]Limaverde-Sousa G, Sternberg C, Ferreira CG: Antiangiogenesis beyond vegf inhibition: A journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents. *Cancer treatment reviews* **2013**.

Chapitre II :

Les méthodes utilisées dans la modélisation moléculaire et les méthodes de sélection de candidats médicaments.

II.1.Introduction

L'informatique joue un rôle croissant dans la recherche en Chimie. Des secteurs très variés de la recherche fondamentale ou appliquée nécessitent des spécialités du traitement informatique, de l'information chimique, de la modélisation moléculaire ou de la chimie théorique.

L'utilisation de méthodes théoriques pour l'obtention de modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires sont connue sous le nom de « Modélisation Moléculaire » [1].

La modélisation moléculaire joue des rôles importants dans l'optimisation de la structure et qui permet d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules [2]. Parallèlement, la modélisation moléculaire permet de prédire les conformations, d'anticiper les interactions ligand/ récepteur, d'étudier les chemins conformationnels liés à l'activité des structures et de mener des études structure/activité des complexes ligand-récepteur.

Donc La modélisation moléculaire base sur l'utilisation de l'informatique a pour but de prévoir la structure et la réactivité de des systèmes de molécules [3] et de représenter la géométrie d'une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité, les applications de la modélisation moléculaire est la conception de nouvelles molécules, le drug design. Pour désigner une nouvelle molécule les structures des ligands.

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 ou l'activité biologique [4]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles pouvant être extrêmement complexes et demander des certaines d'autres de temps d'ordinateur [5].

II.2. Base de la chimie quantique :

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point être

présentés par des orbitales. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger qui s'écrit pour les états stationnaires [6].

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

Où E est l'énergie associée à la fonction d'onde $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n, t)$, obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps [5].

Ψ : Fonction d'onde de la molécule.

\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 atomiques par :

$$\hat{H} = -\sum_{K=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_K} \Delta(K) - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m_i} \Delta(i) + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \sum_{K < L}^N \frac{eZ_K Z_L}{R_{KL}} + \sum_{i, K=1}^{n, N} \frac{-e^2}{r_{iK}} + \sum_{j > i}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \right\} \quad \text{II.2}$$

i et j indiquent les électrons, A et B indiquent les noyaux, M_A et Z_A sont respectivement la masse et la charge du noyau considéré, R_{Ai} , r_{ij} et R_{AB} sont respectivement les distances noyau / électron, électron / électron et noyau / noyau.

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{N\epsilon} + \hat{V}_{\epsilon\epsilon} + \hat{V}_{NN} \quad \text{II.3}$$

- T_e : l'énergie cinétique des n électrons

$$\hat{T}_e = \sum_{i=1}^N \frac{\hbar}{2M_i} \Delta(i) \quad \text{II.4}$$

- T_N : l'énergie cinétique des N noyaux

$$\hat{T}_N = \sum_{K=1}^N \frac{\hbar}{2M_K} \Delta(K) \quad \text{II.5}$$

- V_{Ne} : l'énergie d'attraction électrons- noyaux

$$\hat{V}_{Ne} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left[\sum_{i,K=1}^{n,N} \frac{-eZ_K}{r_{iK}} \right] \quad \text{II.6}$$

- V_{ee} : l'énergie de répulsion électron- électron

$$\hat{V}_e = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left[\sum_{i<j}^n \frac{e}{r_{ij}} \right] \quad \text{II.7}$$

- V_{NN} : l'énergie de répulsion noyau- noyau

$$\hat{V}_{NN} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left[\sum_{K<L}^N \frac{eZ_K Z_L}{R_{KL}} \right] \quad \text{II.8}$$

II.3. Méthodes de calculs de la modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire

peuvent être rangées en trois catégories [7]:

- La mécanique moléculaire (MM).
- Les méthodes semi-empiriques.
- les méthodes quantiques (QM).

II.3.1 La mécanique moléculaire :

L'expression "Mécanique Moléculaire" désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, a priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparue en 1930 [8], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. La MM est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ces derniers sont donc implicitement traités [9].

La MM est une méthode empirique où les atomes (les noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces. 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 [10]. L'avantage principal de la MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du champ de forces ; il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands. En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire. Il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants. Ainsi, la validité des résultats (résultats des énergies) ne dépend que du paramétrage original des constantes internes au champ de force. De plus, la valeur de l'énergie stérique obtenue en MM n'a aucun sens physique dans l'absolu ; c'est uniquement la comparaison entre deux valeurs obtenues pour deux conformations différentes qui peut être interprétée.

II.3.1.1. Champ de force de Mécanique Moléculaire :

Un champ de force est la somme des forces (répulsions et attractions) qui s'exercent sur une interaction, autrement dit sur les atomes qui composent l'interaction. Chacune de ces forces se décrit par son énergie potentielle qui dépend de constantes décrites de manières empiriques et de variables qui dépendent du modèle structural. Il existe de nombreux champs de force et chacun diffère par la valeur des constantes décrivant le type d'interaction qui lui est associé. Elles sont fournies par la spectroscopie infrarouge, la RMN ou par des calculs quantiques.[11]

Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [12]

- 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.* [13] ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité

- MM2/MM3/MM4 :

MM2 est le premier champ de force développé par Allinger et col [14]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène, alcyne non conjugués, amine...) mais ses versions améliorées MM3 (1989) [15]. et MM4 (1996) lui permet 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.

- GROMOS :

GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren 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, 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 acides aminés et les protéines, maintenant il traite d'autres biomolécules.

-SPASIBA :

(Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating biomolecular conformational Adaptability), élaboré par Gerard Vergoten et col (1995).

Il combine le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi 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.

- Emo :

Le programme EMO (Energy Of Molecule), est développé par B. Blaise, 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, 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. Dans le cadre de ces travaux, nous utiliserons ce champ de force, puisque on va traiter les protéines [16].

II.3.1.2 Les différentes énergies :

L'énergie stérique minimale calculée est la somme des contributions apportées par les énergies d'élongation, de flexion, de torsion, de Van der Waals, électrostatique,.... [17].

$$E = \overbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}}}^{E_{\text{intramolécule}} + \overbrace{E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électrostatique}}}^{E_{\text{intermolécule}}}}$$

a. Energie entre atomes liés :

1) **Energie d'élongation :**

Les liaisons entre les atomes dans un édifice moléculaire ont souvent tendance à s'allonger ou à se contracter. (figure II)

$$E(L) = 1/2[K_1(L-L_0)^2] \tag{II.6}$$

Où **K1** : est la constante d'élongation ou constante de Hooke

L₀: la longueur de la liaison de référence

L : La longueur de la liaison dans le modèle [17]

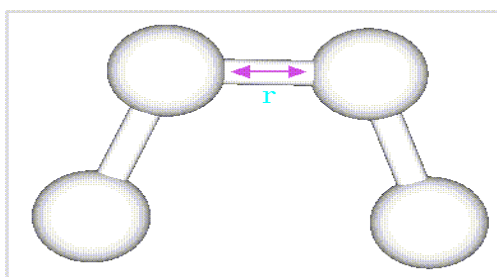


Figure II.2 : Elongation de 2 atomes liés.

2) **Energie de flexion :**

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

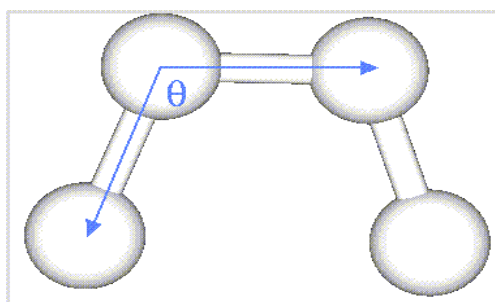


Figure II.3. Déformation des angles de valence

$$E(q) = 1/2[K_f(q - q_0)^2]$$

K_f: constante de flexion

θ₀: angle de valence de référence

θ: angle de valence dans la molécule

Le couple { **K_f, q₀**} représente ici encore un sous-ensemble du champ de force.[18]

3) Energie de torsion :

Elle concerne l'angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4. Elle rend notamment compte de la structure 3D de la molécule (figure II.3) [18].

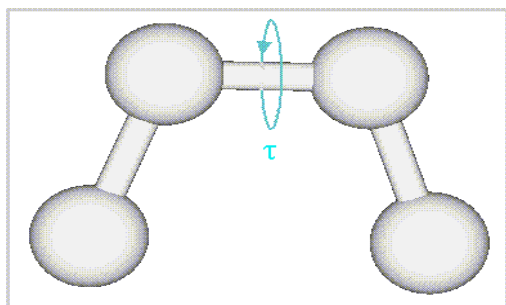
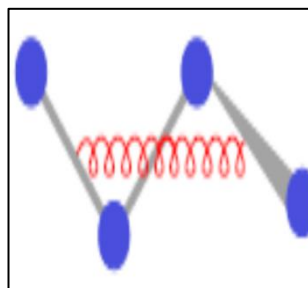


Figure II.4 : Angle de torsion



L'évaluation de cette énergie $E(f)$ se fait par une fonction développée en série de Fourier.

$$E(f) = 1/2 [V1(1+\cos f)+V2(1 - \cos 2f)+V3(1+\cos 3f)]$$

b. -Énergies d'interaction entre atomes non liés :

Les interactions entre atomes non liés sont responsables de l'encombrement stérique qui joue un rôle important dans la géométrie d'une molécule

1) Energie d'interaction de Van der Waals :

L'énergie d'interaction de Van der Waals entre 2 atomes est la somme des énergies des forces attractives et répulsives [19]. Elle est exprimée en général sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones (ou d'un potentiel de Buckingham) :

d'un potentiel de Lennard-Jones (ou d'un potentiel de Buckingham) :

$$E_{vdw} = \sum_{ij} \epsilon_{ij} \left[A_{ij} \exp \left(-B_{ij} \left(1 - \frac{r_{ij}}{r_i^0 + r_j^0} \right) \right) - C_{ij} \left[\frac{r_i^0 + r_j^0}{r_{ij}} \right]^6 \right]$$

- $A_{ij}, B_{ij}, C_{ij}, \epsilon$: constantes universelle
- $\epsilon_{ij}, r_i^0, r_j^0$: paramètres dépendant du type d'atomes considérés
- r_{ij} : distance séparant 2 atomes [20]

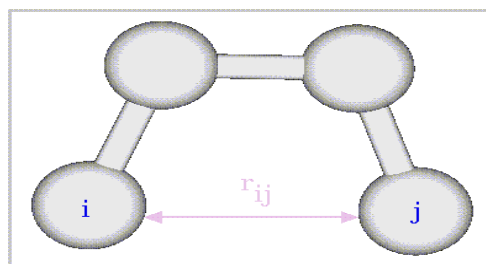


Figure II.5 : Interactions de Van der Waals

2) Energie d'interaction électrostatique :

La molécule est décrite par des charges ponctuelles q_{ij} centrés sur les atomes. Ces charges sont généralement déterminées par des calculs *ab-initio* ou semi empiriques. [21] et L'énergie de cette interaction est décrite par la loi de Coulomb :

$$E_{\text{elec}} = \sum q_i q_j / \epsilon_{ij} r_{ij}$$

q_i et q_j : sont les charges partielles des atomes i et j .

r_{ij} : distance séparant deux atomes i et j .

ϵ_{ij} : constante diélectrique de l'environnement (solvant ou molécule). [22,23].

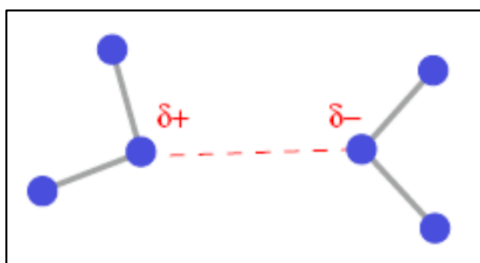


Figure II.7 : Interaction électrostatique

3) Energie de liaison hydrogène :

La liaison hydrogène est une interaction d'importance intermédiaire (8 à 20 KJ/mol) entre un hydrogène déficient en électrons et un atome de forte densité électronique portant un doublet d'électrons libres. Le modèle électrostatique, vrai lorsque la distance A-B est grande, n'est pas suffisant pour décrire ces interactions particulières. A plus courte distance, les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent. Plusieurs types de fonctions d'énergie potentielle ont été développés pour tenir compte de la directivité de la liaison hydrogène. Actuellement, les fonctions les plus utilisées permettant d'exprimer ces interactions dans des systèmes moléculaires importants sont souvent simplifiées [21].

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

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

A, B, A', B' : coefficients spécifiques des liaisons hydrogène.

r_{ij} : distance séparant entre deux atomes i et j.

II.3.2 Les Méthodes semi empiriques :

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des composés de référence). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés voisines de celles utilisées pour la paramétrisation [24].

Les procédés semi-empiriques sont plus rapides bien que moins précis, et concernent surtout les molécules plus volumineuses. Il existe diverses formes de programmes semi-empiriques (par exemple des programmes tels que : MINDO/3, MNDO, MNDO-d, AM1 et PM3). Ces méthodes fournissent rapidement les résultats, étant donné qu'elles font intervenir encore davantage d'approximations et qu'elles se réfèrent à divers paramètres de stockés dans la mémoire [25].

les temps de calculs sont considérablement raccourcis, mais la méthode est tributaire des composés qui ont servi à l'étalonner, selon la nature des approximation utilisées [26] on distingue plusieurs variantes :

- **CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap):**

La méthode CNDO est le prototype des méthodes semi-empirique dans cette méthode, on néglige complètement la plupart d'intégrale bi électroniques. Cette méthode est inapte à prendre les différences d'interaction entre électron de même spin et électron de spin contraire, de ce fait ne permet pas de calculer certaines grandeurs liées au spin [27].

- **INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap):**

Prend en compte les mono centrique, les approximations conduisent toutefois de négliger l'aspect directionnel des orbitales p comme dans la méthode CNDO [28].

· MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap):

Propose par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Elle est paramétrée pour reproduire les données expérimentales et elle utilise un algorithme Davidon-Fletcher qui est plus sophistiqué.

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 [29].

· NNDO (Neglect of Diatomic Differential) :

Propose par Pople en 1965. Toutes les intégrales bioélectroniques bicentrées sont retenues [30].

· AM1 (Austin Model 1) :

Est une méthode de calcul de chimie quantique développée par M. Dewar en 1985. Le modèle AM1 est et la plus utilisée et donne souvent de très bons résultats pour un temps de calcul très réduit par rapport aux méthodes ab initio[31], et basé sur une approche Hartree-Fock semi-empirique [32].

· PM3 (Parametric Method 3) :

La méthode PM3 a été paramétrée pour améliorer les résultats thermodynamiques de la méthode AM1 afin de pouvoir calculer des chaleurs de formation sans perte de précision sur les géométries et les moments dipolaires [33].

· SAM1 (Smi-ab-initio Model1) :

La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. elle inclut la corrélation électronique [34].

II.3.3 les Méthodes de la mécanique quantique :

Les fondements de la Chimie Quantique sont apparus et se sont beaucoup développés dans les années 1920 grâce à des scientifiques comme Bohr, Schrödinger, Born, Oppenheimer, Hartree ou encore Slater. En 1930, Hartree et Fock développèrent la méthode

du champ auto cohérent qui permet d'effectuer les premiers calculs ab initio sur des systèmes diatomiques. Il fallu attendre les années 1950 pour que l'ordinateur fasse son apparition. A partir de là, de nombreuses méthodes de calcul se sont développées, en particulier la théorie de la fonctionnelle de densité en 1964 par Hohenberg et Kohn. En 1970, Pople créa Gaussian qui est aujourd'hui le logiciel de modélisation de très loin le plus utilisé [35].

· les méthodes Ab-initio :

Le terme « ab initio » est un mot dérivé du latin qui signifie « depuis le commencement » [35]. Les méthodes de modélisation ab initio sont dérivées directement de principes théoriques pour lesquels nous n'avons pas de données expérimentales. C'est donc une approximation de la mécanique quantique basée sur les équations de Schrödinger. Le temps de simulation doit être un facteur primordial lors du choix d'utiliser de telles méthodes, car elles sont très exigeantes. Ce sont les méthodes les plus précises de modélisation moléculaire, mais c'est aussi celles qui exigent le plus long temps de calcul soit environ N^4 où N correspond au nombre de fonction d'onde de la molécule, i.e. au nombre d'orbitales [36]. Il faut considérer, en modélisation moléculaire, que plus une méthode est précise, plus le temps de calcul sera long.

· Les Méthodes Post-Hartree-Fock :

L'approximation orbitale décrit la fonction d'onde à n électrons comme un produit de n fonctions d'espace et de spin associées à chaque électron (ou spin-orbitales). Ceci est valable pour un modèle de particules indépendantes ou le terme de répulsion inter-électronique de l'hamiltonien est omis. L'équation de Schrödinger à n électrons peut être séparée en n équations à un électron. Cependant la fonction d'onde à n électrons décrite de cette manière ne satisfait pas au principe de Pauli (les électrons sont fermions) car elle n'est pas antisymétrique sous une permutation de deux électrons. Ce problème est levé par la description de la fonction d'onde comme un déterminant de Slater construit à partir des n spin orbitales (les n spin-orbitales Ψ proviennent des $n/2$ orbitales spatiales combinées avec deux fonctions de spin α et β) [37].

• Méthodes DFT : détermination de la densité électronique :

L'étude détaillée des propriétés électroniques d'un système moléculaire nécessite la prise en compte des effets de corrélation électronique et ce, tout particulièrement, si celui-ci contient des métaux. Nous avons vu que les méthodes Post Hartree-Fock permettent d'intégrer ces effets mais sont souvent lourdes et limitant es quant à la taille de systèmes étudiés. C'est pourquoi, au cours de ces trente dernières années, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité ou DFT de l'anglais Density Functionnal Theory a été considérablement développée pour l'étude des systèmes chimiques et s'est imposée comme une alternative performante aux méthodes Post HF [38].

Les méthodes DFT ont connu un succès foudroyant et Les premières approximations de la DFT sont similaires à celles appliquées aux méthodes HF [39]. On estime généralement que leur qualité équivaut a MP2, pour un cout un peu supérieur a l'HF. En particulier, la méthode B3LYP s'est avérée très efficace pour un grand nombre de systèmes organiques et inorganiques [40].

II.3.4 Limitation de la mécanique moléculaire :

Les limites de la mécanique moléculaire sont tributaires des facteurs suivants :

- la paramétrisation d'un champ de force nécessite une base expérimentale adéquate.
- Contrairement aux méthodes quantiques la MM ne peut pas fournir de renseignement sur des types de molécules qui n'existe pas ou type de déformation ou d'interaction non paramétrée.

La mécanique moléculaire, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifique, sur les hydrocarbures conjugués, les protéines, les peptides et les polymères....., [41].

II.3.4. Domaine d'application de la modélisation moléculaire :

On peut diviser les applications de la MM en plusieurs catégories selon les différentes informations obtenues :

- Etude de structures.
- Analyse conformationnelle.
- Interprétation de la réactivité.

- **Etude de structures :**

Très souvent la Mécanique Moléculaire est utilisée pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Elle peut en particulier guider l'interprétation des résultats provenant des études de structures par rayons X et diffraction électronique ou bien de les raffiner. Elle est prête aussi à servir et à modéliser une molécule pour les besoins inographie[18].

- **Analyse conformationnelle :**

Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'interconversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous formes d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétique 3D.

La recherche multiconformère consiste à trouver un ensemble de conformères [42].

- **interprétation de la réactivité :**

La MM peut permettre l'interprétation des effets stériques sur la réactivité. On peut distinguer dans ce cas deux méthodes d'exploitation :

- 1) Les comparaisons dans un ensemble de molécules similaires pour caractériser des relations entre les changements de structure ou des substituants et la réactivité.
- 2) Les comparaisons intramoléculaires pour prévoir une voie de réarrangement [42].

II.4 Les méthodes chimiques pour sélectionner des médicaments "drug-likeness" :

A l'époque, un grand nombre de médicaments ont été découverts tout simplement grâce à l'identification de principes actifs extraits de substances naturelles historiquement utilisées dans la médecine traditionnelle. Avec le temps, de nouvelles maladies ont émergé à travers le monde et les probabilités d'isoler des substances naturelles plus puissantes sont de plus en plus faibles. Cependant, le milieu du 19^{ème} siècle marque un tournant historique dans la recherche de nouveaux médicaments avec la synthèse de la première molécule à effet thérapeutique connue sous le nom « Aspirine ». Les avancées dans le domaine de la synthèse chimique et de la pharmacologie ont conduit à une démarche de recherche systématique permettant l'élaboration de nouveaux médicaments de plus en plus efficaces [43].

Avant la commercialisation de tout médicament, des tests *in vitro* sont réalisés sur une catégorie de cibles particulières pour évaluer sa toxicité et ses éventuels effets biologiques. Le coût des tests *in vitro* reste cependant très élevé en particulier lors du criblage à haut débit où l'on teste expérimentalement plusieurs milliers de molécules. C'est à cette étape qu'il faut intervenir afin de diminuer les coûts en écartant au préalable les molécules inactives sur la cible en question. En effet, les outils chimio-informatiques interviennent dans la phase préclinique et permettent l'élimination de molécules susceptibles d'être rejetées en phase clinique à cause de leur toxicité ou de leur non sélectivité [44].

II.4.1. Le criblage virtuel :

Le criblage virtuel (SV) est une technique de calcul utilisée dans la découverte de médicaments pour rechercher dans des banques de petites molécules afin d'identifier les structures les plus susceptibles de se lier à une cible médicamenteuse, typiquement un récepteur protéique ou une enzyme [45, 46].

Le criblage virtuel a été défini comme "l'évaluation automatique de très grandes bibliothèques de composés" en utilisant des programmes informatiques [47]. Comme cette définition le suggère, VS a largement été un jeu de nombres se concentrant sur la façon dont l'énorme espace chimique de plus de 10⁶⁰ composés concevables [48] peut être filtré à un nombre gérable qui peut être synthétisé, acheté et testé.

Tout criblage virtuel se décompose en trois étapes d'égale importance :

- 1- la mise au point de la chimiothèque de départ.
- 2- le criblage proprement dit.
- 3- la sélection d'une liste de touches virtuelles.[49]

II.3.2. Multi-Paramètre Optimization (MPO):

Le processus de la découverte de drogue implique l'optimisation de beaucoup de propriétés composées dans la recherche d'une drogue réussie. On l'identifie maintenant largement qu'il n'est pas suffisant pour qu'un composé progresse pouvoir contre une cible thérapeutique valide dans la découverte de drogue. [50] Les méthodes d'optimisation multi-paramètres (MPO) guident l'optimisation

simultanée de plusieurs facteurs pour cibler rapidement les composés avec les plus grandes chances de succès en aval. MPO peut être combiné à des méthodes de «conception de novo» pour générer et évaluer automatiquement un grand nombre de structures diverses et identifier des stratégies permettant d'optimiser l'équilibre global des propriétés d'un composé.[51] Même d'une partie, un composé doit également montrer physico-chimique acceptable, absorption, distribution, propriétés de métabolisme et d'élimination (ADME) et aussi bas un risque comme possible de causer des effets toxiques. Finalement, un candidat de développement avec une chance élevée d'atteindre le marché doit satisfaire multiple, souvent le conflit, les critères concernant l'efficacité, la pharmacocinétique et la sécurité. [50] Dans la recherche sur les besoins d'une méthode MPO idéale dans la découverte de médicaments, les facteurs suivants devraient être pris en compte :

- ✦ **Interprétation:** les critères de propriété et leur impact sur la priorité composée devraient être faciles à comprendre.
- ✦ **Flexibilité:** chaque projet aura un ensemble différent de critères de propriété selon les objectifs thérapeutiques du projet, la voie d'administration prévue et les conditions concurrentielles sur le marché. L'équipe du projet devrait pouvoir définir des critères appropriés en fonction de leur expérience ou de leurs preuves historiques.
- ✦ **Pondération:** l'équipe du projet devrait pouvoir affecter différents poids à chaque critère de propriété, car différents critères auront différents degrés d'importance pour le résultat du projet.
- ✦ **Incertitude:** il est important d'éviter de rejeter des composés potentiellement précieux en fonction d'une valeur de propriété qui ne satisfait pas à un critère si cette valeur présente un degré élevé d'incertitude. [52]

II.4.3 Etude quantitative des relations structure-activité (QSAR) :

Les premiers essais de modélisation des relations structure-activité ont commencé à la fin du 19^{ème} siècle, lorsque Crum-Brown et Frazer ont postulé que l'activité biologique d'une molécule est une fonction de sa constitution chimique [53,54]. Mais ce n'est qu'au début des années 60 que les travaux de Corwin Hansch ont proposé un modèle mathématique reliant l'activité biologique à la structure chimique [55],

Le modèle QSAR (quantitative structure-activité Relationship) étudie corrélation basé sur un calcul statistique, de paramètres physico-chimique avec l'activité biologique [56], La

comparaison de l'activité biologique de certain molécule et de leur structure à permis de établir dans de nombreux cas des corrélations s entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. la association de variation de l'activité aux paramètres permis d'obtenir un système d'équations qui donne , pour une série chimique donné et pour une activité définie , une équation de corrélation

II.4.3.1 Principe des méthodes QSAR :

Le principe des méthodes QSAR est, comme leur nom l'indique, de mettre, en place une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires aussi bien électroniques que géométriques, appelées descripteurs, avec une observable macroscopique (activité biologique, toxicité, propriété physico-chimique,.....ect), pour une série de composés chimiques similaires à l'aide de méthodes d'analyses de données. Aussi la forme générale d'un tel modèle est la suivante :

Propriété=f (Descripteurs)

Donc le principe de ces études est d'établir une corrélation entre des données structurales de la molécule et leur activité biologique.

Les technique QSAR s'appuient sur le concept postulant que des structures similaires ont structures similaires ont des propriétés similaires, plus les molécules sont différentes, plus il est difficile à corréler les propriétés physico-chimiques et l'activité biologique, alors que le contraire est plus aisé. Ce type d'étude permet d'une part, d'expliquer les paramètres moléculaires impliqués dans l'activité biologique, une propriété physico-chimique ou l'élution sur une phase stationnaire et de prévoir d'autre part, l'influence de certaines modifications structurales dans l'activité biologique, une propriété physicochimique ou la relation d'un compose sur une colonne . [57]

II.4.3.2 Les techniques de QSAR :

Certaines recherches mettent en jeu des données biologiques et physico-chimiques appropriées. Ces données peuvent être représentées et analysées de diverses manières. Le groupement et la classification des composés, basés sur leurs propriétés, sont les éléments principaux lors d'études de similarité moléculaire. Les études de régression ou de corrélation entre les données biologiques et chimiques sont généralement utiles pour rationaliser les

relations structure-activité. Deux types principaux d'études peuvent être définis :

- par corrélation entre les données biologiques et physicochimiques en utilisant les techniques de régression.
- par classification des composés ou méthodes d'identification de modèle. Ces deux types d'études sont nommés analyse de données statistiques multi-variables, ou étude QSAR[58].

II.4.3.3 Les propriétés physico-chimiques de QSAR :

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule [59].

Les principaux paramètres en jeu dans l'activité d'une molécule sont :

1. La surface moléculaire (SAG):

C'est une enveloppe entourant les atomes localisés à la périphérie, qui explique la surface de contact Ligand Récepteur c'est-à-dire l'affinité de liaison L-R [60]. L'HyperChem permet de calculer la surface grille (SAG) c'est une méthode de grille ou une méthode plus rapide plus approximative ; soit zone accessible au solvant ou surface de van der Waals [61].

2. Le volume moléculaire (V) :

C'est un volume occupé par la mole d'un corps c'est un volume spécifique (à température et pression normales). Son calcul est très similaire à celui de la Surface (Grid), il emploie une méthode de grille décrite par Bodor et al [62]

Le volume est défini par la relation suivante :

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

MW: est la masse moléculaire.

d : est la densité.

Les valeurs de la surface moléculaire varient entre (477.52 et 553.04) Å².

Les valeurs du volume moléculaire varient entre (840.71 et 903.67) Å³.

La masse moléculaire varie entre (227.36 et 366.22) UMA.

3. La polarisabilité (Pol) :

La polarisabilité d'un atome et son aptitude à être déformé par un champ électrique (celui d'un ion voisin, par exemple). Un atome ou un anion (le plus souvent un anion) est très polarisable si sa distribution électronique se déforme facilement, ce qui est le cas si des orbitales atomiques non occupées de haute énergie, cela signifie que la polarisabilité sera vraisemblablement élevée si la distance entre les orbitales frontières est petite, et faible si cette distance est grande on trouve typiquement des orbitales frontières proches dans les atomes et les ions lourds [63].

La polarisabilité moléculaire est définie par la relation suivante :

$$\mathbf{P}(\mathbf{e}) = \epsilon_0 \alpha \mathbf{E}$$

Où :

$\mathbf{P}(\mathbf{e})$: Coefficient de polarisabilité.

ϵ_0 : Constante diélectrique.

α : Moment dipolaire électrique induit.

4. Energie d'hydratation :

L'hydratation d'un ion résulte des interactions qui s'établissent entre lui et les dipôles formés par les molécules d'eau. Un ion présent dans l'organisme sous forme hydratée est cependant considéré comme à l'état libre, par opposition aux ions fixés aux protéines ou à d'autres molécules organiques. En raison de la polarité de la molécule d'eau, les cations interagissent avec l'atome d'oxygène de la molécule d'eau et les anions avec les atomes d'hydrogène. L'enthalpie d'hydratation, c'est-à-dire l'énergie nécessaire pour détacher les molécules d'eau d'un ion, est exprimée négativement en $\text{Kj} / \text{mol}^{-1}$. Elle est d'autant plus importante que l'ion est fortement chargé. [64]

5. La réfractivité (MR) :

Un autre moyen d'évaluer le facteur stérique est fourni par un paramètre qu'on appelle la réfractivité molaire. Il s'agit cette fois d'une mesure du volume qui est occupé par un atome ou par un groupe d'atome. La MR s'obtient grâce à l'équation suivante :

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \times \frac{MM}{\rho}$$

Ou :

n : l'indice de réfraction.

MM : la masse molaire moléculaire.

ρ : la densité.

MM/ ρ : définit le volume.

$(n^2 - 1)/(n^2 + 2)$: facteur de correction qui prend en considération la facilité avec laquelle le substituant peut être polarisé [64].

6. Le coefficient de partage (logP) :

Le coefficient de partage d'une substance entre l'eau et un solvant lipophile (1-octanol) caractérise la répartition à l'équilibre de la substance chimique entre les deux phases. Le coefficient de partage entre l'eau et le 1-octanol (P_{oe}) est défini comme étant le rapport des concentrations à l'équilibre de la substance d'essai dans du 1-octanol saturé avec de l'eau (C_o) et dans l'eau saturé avec du 1-octanol (C_e).

$$P_{oe} = C_o / C_e$$

Le rapport de deux concentrations est une valeur sans dimension. Il est exprimé le plus souvent par son logarithme décimal ($\log P_{oe}$). [65]

La solubilité dans les lipides, souvent exprimée par le coefficient de partage, peut jouer un rôle important dans l'absorption médicamenteuse, ce coefficient reflète le rapport des solubilités du médicament dans un solvant des lipides d'une part et dans l'eau ou un tampon physiologique d'autre part. La précision de cette mesure dépend de la molécule qui ne doit saturer aucune des deux phases lipidiques. Plus le coefficient de partage est élevé, plus rapidement la molécule diffusera à travers la membrane lipidique [66]

Permet d'estimer la biodisponibilité d'une molécule :

- $0 < \log P < 3$: Activité biologique optimale (perméabilité, solubilité).
- $\log P < 0$: Composés trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche)

lipidique).

- $\text{Log } P > 3$: Composés trop lipophiles (mauvaise solubilité aqueuse) [67].

7. L'énergie HOMO :

Les énergies du HOMO (orbite moléculaire la plus fortement occupée) et de LUMO (la plus basse orbite moléculaire inoccupée) sont des descripteurs mécaniques de quantum populaire qui jouent un rôle important en régissant beaucoup de réactions chimiques et en déterminant des lacunes de bande électroniques en solides [68,69].

-L'énergie de l'HOMO : (Highest Occupied Molecular Orbital) Traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons. et est directement liée au potentiel d'ionisation et caractérise la susceptibilité d'une molécule. Selon le théorème de Koopmans, le potentiel d'ionisation **IP** est défini comme $\text{I} = \text{E} - \text{HOMO}$. la même idée s'applique pour le calcul d'affinité d'électron. [70]

-LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) Traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette et des électrons OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons et est directement liée à l'affinité d'électron **EA** et caractérise la susceptibilité de la molécule vers l'attaque par les nucléophiles [71].

II.4 .4 Les méthodes statistique :

Pour élaborer un modèle QSPR/QSAR nous avons besoin d'une méthode d'analyse de données, cette méthode permet de quantifier la relation qui existe entre la propriété/Activité et la Structure (descripteurs).

Il existe plusieurs méthodes pour construire un modèle et analyser les données statistiques de ce dernier, certaines sont linéaires telles que la régression linéaire multiple (MLR), la régression aux moindres carrés partiels (PLS), d'autres sont non linéaires comme les arbres de décisions, les réseaux de neurones... ces méthodes sont disponibles dans des logiciels tels que, Excel, Origin Microcal, Minitab, Statistica, SPSS, R, ...

La méthode utilisée dans notre étude est la méthode de Régression Linéaire Multiple (MLR). [72].

II.4.4.1. Régression linéaire multiple (MLR) :

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

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

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X$$

Le calcul des paramètres $[\beta_0 \beta_1]$ est réalisé en minimisant l'erreur commise sur leur estimation. [73].

II-5-Quand pouvons-nous accepter le modèle QSAR développé comme fiable et prédictif :

Un modèle QSAR développé peut être accepté en général dans les études QSAR (MLR et PLS) lorsqu'il peut satisfaire au critère suivant (Les valeurs suivantes sont les valeurs minimales recommandées pour le modèle QSAR significatif alors que ces mesures d'évaluation dépendent de l'échelle de mesure de réponse ou de l'unité de mesure):

- Si le coefficient de corrélation $R \geq 0.8$ (pour les données in vivo).
- Si le coefficient de détermination $R^2 \geq 0.6$.
- Si l'écart-type S n'est pas beaucoup plus grand que l'écart-type des données biologiques.
- Si sa valeur F indique que le niveau de signification global est supérieur à 95%.
- Si son intervalle de confiance de tous les coefficients de régression individuels prouve qu'ils sont justifiés au niveau de signification de 95% [74].

II.5. Programmes utilisées et matériels :

Le travail de ce mémoire a été effectué au sein de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique du laboratoire LMCE (Laboratoire de chimie moléculaire et environnement) à l'université de Biskra.

Les calculs des propriétés électroniques et structurales de 1,2,3 -thiadiazole et ses dérivés

ont été réalisés par la modélisation moléculaire (MM+, Ab-initio, DFT et QSAR), en utilisant le logiciel HyperChem (8.0.7) dans une station (HP Micro-processeur Intel® Xeon® CPU E5-2620 0 @ 8GO DE RAM).

L'étude qualitative a été faite en utilisant les Logiciels HyperChem, et SwissADME dans des produits ChemDraw.

Les références :

[1]: parisG, Meeting of the American chemical Society, quoted by w. warr at <http://www.warr.com/warrzone.htm>, August **1999**.

[2] : Orsay. Renée Paugan. Initiation de la modélisation moléculaire, UE CHIM 403 Octobre **2008**.

[3] : P. Kollman, Acc. Chem. Res, 29-462, **1996**.

[4] : Kristiansen K. Molecular mechanisms of ligand binding, signaling, and regulation within the superfamily of G-protein-coupled receptors: molecular modeling and mutagenesis approaches to receptor structure and function. Pharmacol Ther, 103, 21–80, **2004**.

[5] : D. Liotta, Advances in Molecular Modeling, 1, Ed. Jai Press, **1988**.

[6] : J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, 37-41, **2004**.

[7] : E. Schrödinger, Ann. Phys. Leipzig, Chapitre 79, 361, 489, 734, **1926**.

[8] : Andrews, D. H. Phys. Rev., 36-544, **1930**.

[9] : Andrianov, V.G, Semenikhina, V.G, Eremeev, A.V, Khim. Geterotsykl. Soedin, 969 Chem. Heterocycl. Compd. Engl. Transl. 28, 808, **1992**.

[10] : N. L. Allinger, J. Am. Chem. Soc, 99, 8127, **1977**.

[11] : <https://bioinfo-fr.net/champs-de-force-energie-potentielle-et-autres-joyeusetes-en-modelisation-moleculaire>

[12] J. C. Smith, M. Karplus, J. Am. Chem. Soc, 114, 805, **1992**.

[13] T. Shimanouchi, Pure Appl. Chem, 7, 131. **1963**.

[14]: Frankie Tristram, Viviane Durier, Gérard Vergoten, Journal of Molecular Structure. 378, 249-256. **1996**.

[15]: A. Rahman, F. H. Stillinger, J. Chem. Phys. 5, 3336, **1971**.

[16]: Mostefaoui Larbi, Thème : Contribution à la description et à la compréhension de la solvation des biomolécules, Université Abou-Bakr Belkaid de Tlemcen, **2011**.

[17] : N.L. Allinger, X. Zhou, J. Bergsma, J. Mol. Structr. (Theochem), 312-69, **1994**.

[18] : S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de BATNA, **2002**.

[19] : A. R. Leach, Molecular Modelling. Principles and Applications, Longman, **1996**.

[20] : http://lavande.cpe.fr/gmm_cours/mecanique_moleculaire/energie-i_meca_mol.html

[21] : A. T. Hagler et J. Moult, Nature, 272, 222, **1978**.

[22]: Bash, P. A., Field, M. J. et Karplus, M. 1987a. "Free energy perturbation method for chemical reactions in the condensed phase: A dynamical approach based on a combined quantum and molecular mechanics potential". J. Am. Chem. Soc., 109, 8092-8094.

[23]: Romuald Poteau, Modélisation Moléculaire, Laboratoire de Physique Quantique, IRSAMC, UPS, Toulouse.

[24] : F. Bayard.; Corrections et modifications H. Chermette Lyon **1997**.

[25] : Graham L. Patrick, Paul Depovere.; Chimie pharmaceutique. Boeck Supérieur, PP320.

[26] : S. Meskaldji, Thèse de doctorat, Université de CONSTANTINE, **2008**.

[27]: Raghavachari K. and Pople J. A., Quantum Chem. Int. J. **14**, p. 91 **1978**.

[28]: <https://fr.wikipedia.org/wiki/AM1>.

[29] : Dr. S. Makelleche Cours de poste-graduation, option, chimie théorique, 200-2001.

[30] : H.R. Allcock, Science, 225-1106, **1992**.

[31]: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Limoges_Trouillas_Chap3Methodes/co/03-3-2-methodes.html.

[32]: <https://fr.wikipedia.org/wiki/AM1>.

- [33]: Andrew R. Molecular Modelling .Education Limited **2001**.
- [34]:N, Melkmi. Thèse de doctorat, Univesité Med Khider Biskra, **2016**.
- [35]: Young, D., «Computational Chemistry: A practical guide for applying techniques to real world problems», Chapitre 3, éditions Wiley Inter-Science, p. 19-31,**2001**.
- [36]: D. R. Hartree, Proc. Cam. Phil. Soc. 24, 89 ,**1928**.
- [37]:M. Mellaoui, These de magister, Universite de Biskra, **2009**.
- [38]: Young, D., «Computational Chemistry: A practical guide for applying techniques to real world problems», Chapitre 4, éditions Wiley Inter-Science, p.32-41,**2001**.
- [39]:N. Vulliermet, These de doctorat, Universite de Geneve (Suisse), **2000**.
- [40]:P. Chaquin (LCT-UPMC) Pratique de la Chimie Theorique.
- [41]: P. W. Schiller et M. Goodman, Biopolymers, 29, 179, 1999.
- [42]: J.Koca, J.Mol. Structr., 291,255 ,**1993**.
- [43]:Elkaïm J. Drug design in silico criblage virtuel de protéines à visée thérapeutique.
Thèse de doctorat d'université : chimie-physique. Bordeaux : L'université de bordeaux 1.
France. 159p :**2011**.
- [44]:Meslamani J. Développement de nouvelles méthodes de criblage in silico en chémogénomique. Thèse de doctorat d'université : Chémoinformatique. Strasbourg :
Université de Strasbourg. France. 238 ,**2012**.
- [45]: Rester U ("From virtuality to reality - Virtual screening in lead discovery and lead optimization: a medicinal chemistry perspective". Current Opinion in Drug Discovery &Development july2008.
- [46]: Jump up^ Rollinger JM, Stuppner H, Langer T. "Virtual screening for the discovery of bioactive natural products". Progress in Drug Research. Progress in Drug Research **2008**.

- [47]: Walters WP, Stahl MT, Murcko MA . "Virtual screening – an overview". Drug Discov. Today. 3 : 160–178, **1998**.
- [48]: Bohacek RS, McMartin C, Guida WC (1996). "The art and practice of structure based drug design: a molecular modeling perspective". Med. Res. Rev. 16: 3-50.
- [49] : Rognan D. Criblage virtuel par docking moléculaire. . [En ligne] <http://bioinformatics.ustrasbg.fr/labwebsite/publications/paper99.pdf>. Consulté le : 21-01-**2016**.
- [50]: C. A. Nicolaou, N. Brown. Multi-objective optimization in drug design, Drug Discov Today, 10: e427-e435, **2013**.
- [51]: MD. Segall. Advances in multiparameter optimization methods for de novo drug design. Expert opinion on drug discovery, 9: 803-817, **2014**.
- [52]: MD. Segall, Multi-Parameter Optimization: Identifying high quality compounds with a balance of properties. Curr. Pharm. Des, 18: 1292-1310. **2012**.
- [53]: A. Crum Brown, T.R. Fraser. Trans. Roy.Soc. 25, 151-203, **1868**.
- [54]: Hansch, T. Fujita. J. Am. Chem. Soc. 86, 1616-**1626**, **1964**.
- [55]: A. K. Debnath. Mini Reviews in Medicinal Chemistry. I, 187-195. **2001**.
- [56]: N. Allinger, K. Chen, J. Lii, J. Comp. Chem. 17, 642, **1996** .
- [57]: T. Fujita, T. Ban, , J. Med. Chem. 44, 148-152 , **1976**.
- [58]: H. Waterbeemd, S. Rose. Quantitative approaches to structure-activity relationships, in Book Quantitative approaches to structure-activity relationships , Elsevier. 351-367, **2003**.
- [59]: G. Grant W. Richards, ‘‘Computational Chemistry’’, Oxford Chemistry Primers, Oxford, 1995.
- [60] : Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity, Abhilash Thakur1. Mamta Thakur, 2013.
- [61] : HyperChem help
- [62] : Y. Cohen, ‘‘Pharmacologie moléculaire’’, Masson, paris, **1978**.
- [63] : D.F. Shriver, Mr Peter William Atkins chimie inorganique , la troisième édition, 32. **1999**.

[64] : http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/eau_medicaments2.php.

[65] : OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) Publishing, Lignes directrices pour les essais de produits chimiques / Section 1: Propriétés Physico-Chimiques Essai n° 123 : Coefficient de partage (1-octanol/eau) : méthode du brassage lent, 123, **2006**.

[66]: Clive P. Page, Michael j.Curtis Morley C.Sutter, Walker, Brain B .Hoffman, Pharmacologie intégrée, 69, **1997**.

[67]:F. Louafi « Etude de la relation structure-activité dans la molécule du furane et ses Dérivés » ; mémoire de Master ; Université Med KhiderBiskra, P 63-PP 53,**2013**.

[68]:Pedregosa, J.C. Alzuet, G.; Borrás, J. Fustero, S. Garcia-Granda, S. Diaz, M.R. Structure of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide, an inhibitor of the enzyme carbonic anhydrase. Acta Crystallogr, pp 49, 630, **1993**.

[69]: Fukui, K. Theory of Orientation and Stereoselection, Springer- Verlag, New York, **1975**.

[70]: N. Trong Anh, Orbitales frontières : manuel pratique, InterEditions / CNRS Editions, **1995**.

[71]: Zhou, Z.; Parr, R.G. Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution. J. Am. Chem. Soc, pp. 112, 5720, **1990**.

[72] 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 TLEMCEM **2002**.

[73] N. Goudarzi, M. Goodarzi, T. Chen, Med. Chem. Res. pp. 21, 437 ,**2012**.

[74] R. Veerasamy, H. Rajak, A. Jain, Sh. Sivadasan¹, Christopher P. Varghese¹ and R.Agrawal, Validation of QSAR Models - Strategies and Importance, International Journal of Drug Design and Discovery, 511,519, **2011**.

Chapitre III :

Etude des propriétés électroniques et structurales du 1, 2,3-thiadiazole.

III.1 Introduction

Le nombre d'études théoriques a fortement augmenté avec le développement des outils informatiques dans les 20 dernières années : des procédures de calculs numériques ainsi que des ordinateurs toujours plus puissants ont été mis au point, rendant ainsi possible l'étude de systèmes de plus en plus compliqués, et permettant l'utilisation des techniques de calculs et des niveaux de théorie de plus en plus poussés [1,2].

Ainsi, 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 et bi-organiques [3]. La modélisation moléculaire touche et revêt rapidement une importance capitale dans tous les domaines de la chimie [4].

Les objectifs de la modélisation moléculaire sont principalement : Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs, la position des atomes qui la constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie [5].

Le concept « orbital », qui a été créé et développé par de nombreux scientifiques, tels que Pauling, Slater, Mulliken, Roothaan, Löwdin, Hückel, Parr et ainsi de suite, avait jusqu'alors été utilisé pour construire la fonction d'onde d'une molécule, par laquelle des propriétés moléculaires ont été habituellement interprétées. Il semblait que la distribution des électrons dans une orbitale a été directement lié aux observations chimiques. Il y a deux orbitales particulières, qui agissent comme la part essentielle dans une vaste gamme de réactions chimiques de divers composés, saturées ou insaturées, ont été mentionnées sous le terme général des « orbitales frontières », et fréquemment abrégées par HOMO (orbite moléculaire la plus haute occupée) et LUMO (orbite moléculaire la plus basse vacante). Si on est intéressé par la propriété locale de l'interaction, cependant, on peut identifier la distinction claire entre les rôles des deux types d'interactions orbitales.

De cette façon, il s'est avéré au cours du temps que la délocalisation électronique entre HOMO et LUMO est généralement devenue le facteur principal déterminant la

facilité d'une réaction chimique et de le chemin stéréo-sélective, indépendamment des processus intra- et intermoléculaires [6].

III.2. Etude des propriétés structurales et électroniques du noyau de base de 1, 2,3-Thiadiazole :

Dans le présent travail, Nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électroniques de la conformation privilégiée pour un exemple type du noyau de base de 1, 2,3-Thiadiazole qui a la structure suivante :(Figure III-1) elle présente les noyaux de base de Thiadiazole.

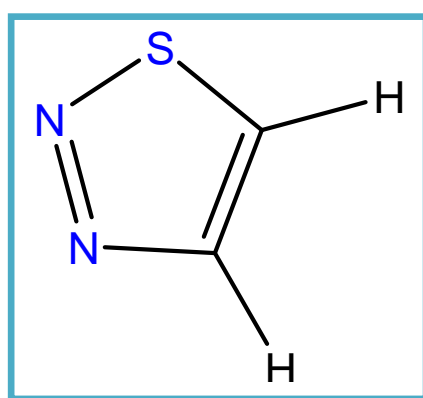


Figure III.1 : Structure de base de 1,2, 3-Thiadiazole (ChemDraw7.0)

On a utilisé les méthodes de calcul théorique suivantes : HyperChem (8.0.7)

- Mécanique quantique : **-Ab initio:** (6-31++G (d, p)/6-311G.
- **-DFT :** (6-31++G (d, p)/6-311G.

Le but de cette étape est de déterminer les caractéristiques structurales et électroniques en utilisant différentes méthodes de calcul théorique sur le noyau de base 1,2, 3-thiadiazole.

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

- Les distances entre les atomes et les angles de valence pour trois atomes (**tableau III.1**)
- Les angles de dièdres pour quatre atomes (**tableau III. 2**)
- Les charges nettes de chaque atome (**tableau III. 3**)

- Les orbitales moléculaire HOMO, LUMO.

Tableau III.1 : Valeurs calculées de longueur de liaison, les angles de valence de 1,2,3 Thiadiazole.

		Ab initio		DFT		Les valeurs Expérimentales [7]
		6-31++G (d, p)	6-311G	6-31++G (d, p)	6-311G	
Longueur de liaison (Angstrom)	S ₁ -N ₂	1,857	1,866	2,0086	2,118	1,692
	N ₂ -N ₃	1,223	1,234	1,235	1,2304	1,290
	N ₃ -C ₄	1,399	1,398	1,3903	1,3877	1,366
	C ₄ -C ₅	1,340	1,337	1,3708	1,3696	1,369
	C ₅ -S ₁	1,765	1,759	1,7512	1,748	1,689
Angle de valence (°)	C ₅ -S ₁ -N ₂	87,754	87,741	84,490	84,062	92,9
	S ₁ -N ₂ -N ₃	110,132	109,703	105,018	104,338	111,2
	N ₂ -N ₃ -C ₄	117,65	117,608	121,838	122,59	114
	N ₃ -C ₄ -C ₅	113,695	113,802	113,345	113,153	114,2
	C ₄ -C ₅ -S ₁	110,889	111,146	115,308	115,863	107,8

· PM3 et Ab initio/HF et DFT (HyperChem 8.0.7),

Tableau III. 2 : Angles dièdres en (°).

Angles	HF/6-311G	HF/6-31++G (d, p)	DFT/6-311G	DFT/6-31++G (d,p)
D1	0.0	0.0	0.0	0.0
D2	0.0	0.0	0.0	0.0
D3	0.0	0.0	0.0	0.0

D4	0.0	0.0	0.0	0.0
D5	0.0	0.0	0.0	0.0

Tableau III.3 : Charges nettes atomiques de 1,2, 3-thiadiazole .

Atomes	Ab initio		DFT	
	6-31++G (d, p)	6-311G	6-31++G (d, p)	6-311G
S ₁	0,291	0,370	0,240	0,249
N ₂	-0,095	-0,246	-0,128	-0,132
N ₃	-0,128	-0,183	-0,121	-0,143
C ₄	0,262	0,096	0,044	0,103
C ₅	0,415	-0,533	-0,497	0,541

Interprétations des résultats obtenus :

Les résultats théoriques qu'on a obtennent par les différentes méthodes de calcul HF et DFT. Après comparaison entre les résultats théoriquesdes méthodes, HF et DFT on peut déduire que la meilleure méthode pour approfondir notre étude, est la méthode DFT.

❖ *Pour les distances atomiques :*

D'après les résultats obtenus, on peut noter: Pour les distances atomiques, il y a des similitude:

- L'écart varie de [0.0006 à 0.426] Å° entre les résultats obtenus par la méthode DFT et les résultats expérimentaux.

- L'écart varie de [0.029 à 0.174] Å° entre les résultats calculés par la méthode Ab-initio et les valeurs expérimentales.

❖ *Pour les angles de valence :*

● Pour les angles de valence, on remarque que les angles sont allongés d'une valeur qui varie entre 0.855 et 8.838 \AA° entre les résultats calculés par la méthode DFT et les résultats expérimentaux.

● L'écart varie de $[0.398 \text{ à } 12.011]^\circ$ entre les résultats calculés par la méthode Ab initio et les résultats expérimentaux.

❖ *Pour les angles dièdres :*

La première remarque qui nous attire à partir des valeurs des angles dièdres est tous les angles sont nuls, donc on dit que le thiadiazole a une structure plane parfaite.

❖ **Pour les charges nettes :**

La charge atomique nette est simplement la somme électronique de la population de l'atome et de sa charge nucléaire. Dans l'approche la plus simple, il est utilisé pour évaluer la réactivité des sites atomiques dans les molécules [8,9]. Un atome avec une charge nette positive devrait constituer un site réactif lors d'une attaque nucléophile. En conséquence, un atome avec une charge nette négative est un site réactif dans une attaque électrophile.[10]

l'écart varie de 0.007 à 0.366 entre les résultats obtenus par la méthode Ab initio et DFT pour la base 6-31G++(d,p).

L'écart varie de 0.007 à 1.074 entre les résultats obtenus par la méthode Ab initio et DFT pour la base 6-311G.

Concernant les charges, l'écart varie de 0.007 à 1.074 entre les résultats obtenus par DFT et Ab-initio.

D'après les résultats obtenus dans les tableaux précédents :

Les longueurs et angles de liaison que nous avons obtenue par la méthode **Ab initio** sont en bon accord avec les valeurs expérimentales de chaque cycle. Cette bonne corrélation nous met dans le bon chemin de sélectionner la meilleure base.

La base 6-311G est le bon choix pour approfondir notre étude sur les propriétés structurales et électroniques.

Etude des Orbitales frontières HOMO et LUMO :

Les énergies de l'HOMO et du LUMO sont des descripteurs très populaires de produit chimique de quantum. L'énergie de l'HOMO est directement liée au potentiel d'ionisation et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par des électrophiles. D'une autre, l'énergie du LUMO est directement liée à l'affinité d'électron et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par les nucléophiles [11].

L'aspect important de la théorie des électrons frontières est l'accent mis sur les orbitales moléculaires les plus hauts occupés et les plus basses vacantes (HOMO et LUMO), au lieu de penser à la densité électronique totale dans un nucléophile, nous devrions penser à la localisation de l'orbitale HOMO parce que les électrons de cette orbitale sont plus libres de participer à la réaction. De même, la théorie des orbitales frontières prédit qu'un site où la plus basse orbitale inoccupée est localisée est un bon site électrophile. [12]

Dont ces orbitales HOMO et LUMO de l'état fondamental du 1, 2,3-Thiadiazole sont clairement représentées dans la *figure III.2*.

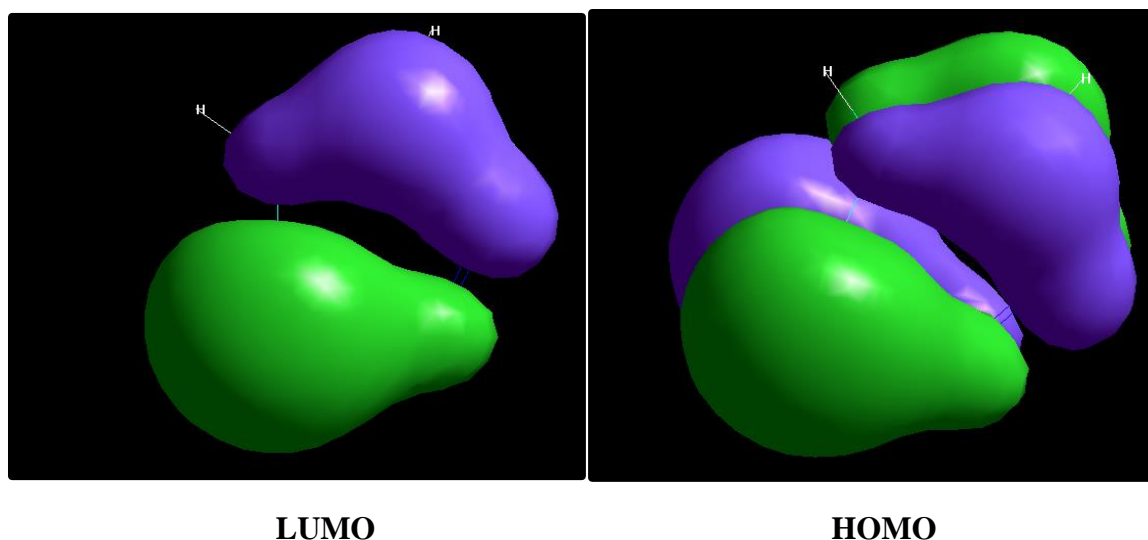


Figure III.2 : Orbitales frontières HOMO et LUMO du 1, 2,3-thiadiazole (HyperChem 8.0.7)

III.3 Conclusion :

L'étude structurale et électronique et dynamique des propriétés conformationnelle des Thiadiazole sont prometteurs. Les résultats obtenus à permet de dégager les remarques suivantes :

- On a trouvé une similitude entre. les résultats de calcul par les différentes méthodes et les résultats expérimentaux.
- La méthode ab initio est la méthode la plus appropriée pour faire des calculs sur le noyau de Thiadiazole.
- Il y a une symétrie Cs dans la structure du noyau de base 1,2, 3-thiadiazole.
- La 1,2, 3-thiadiazole a une structure plane parfaite.

Référence :

- [1] T. Koopmans, Physica, vol. 1, 104, 1933.
- [2] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, J. Soc. Alger. Chim. 14, 27, 2004.
- [3] S. D. Ittel, L. K. Johnson, M. Brookhart, Chem. Rev. 100, 1169-1204, 2000.
- [4] P. O. norrby, P. Brandt. Coordination Chem Rev. 212, 79-109, 2001.
- [5] R. Paugam -Master de Chimie – 1ère année, Orsay, UeChim 403, ,octobre 2008.
- [6] K. Fukui-thème « The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions » Département of Hydrocarboné Chemistry, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan. pp9-11, 13-17, 19. 1981.
- [7] O.L. Stiefvater, Chem. Phys. 13, 73, 1976.
- [8] Johann Gasteiger, Thomas Engel, Chemoinformatics: A Textbook, Wiley VCH (7 octobre, 2003.
- [9] S. R. Cox, D. E. Williams, (1981), Representation of the Molecular Electrostatic Potential by Net Atomic Charge Model, Journal of Computational Chemistry, 2,304-323, 1981.
- [10] J.S. Murray K. Sen, Molecular Electrostatic Potentials: Concepts and Applications, Elsevier Science; November 22, 1996.
- [11] Atkins. P.W, Depaula. J, Oxford University Press, 2002.
- [12] R. Tabet_Master de chimie , étude des propriétés QSAR d'une série des isoindoles à activité thérapeutique, université biskra, 2013

Chapitre IV :

Étude qualitative de la relation structure-activité d'une série des dérivés de 1,2, 3-thiadiazole.

IV.1 Introduction

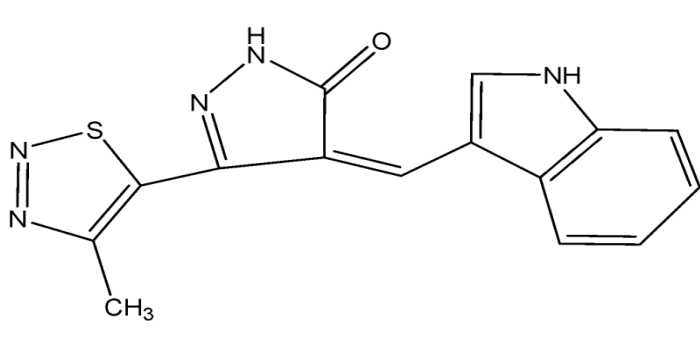
La Relation Quantitative Structure et Activité (QSAR) est un outil permet d'expliquer l'interaction des composés chimiques avec les sujets actuels, le principe des méthodes QSAR est comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires,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

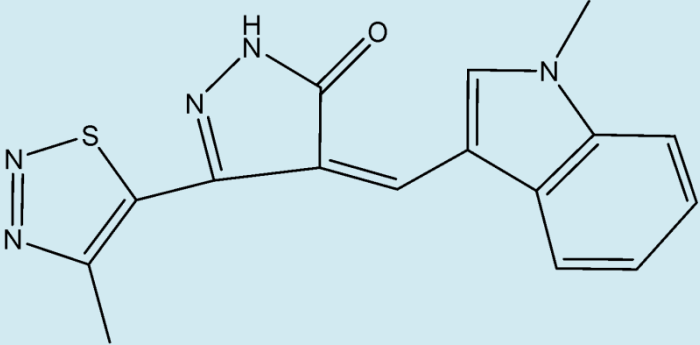
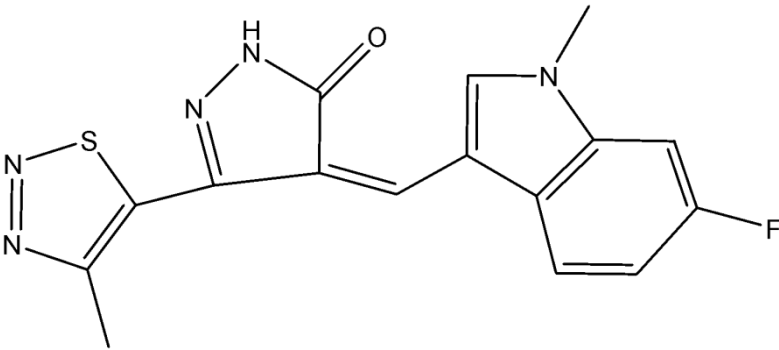
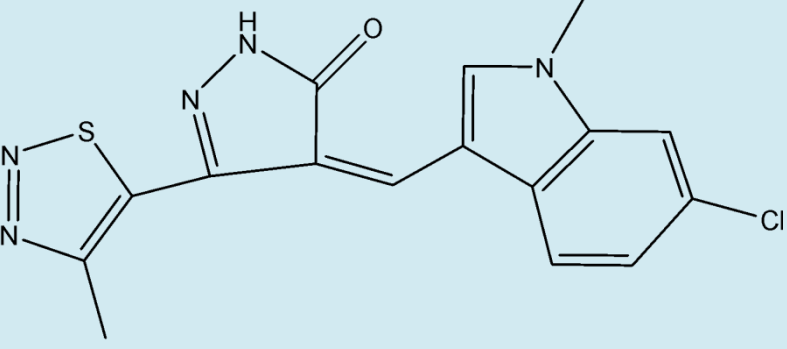
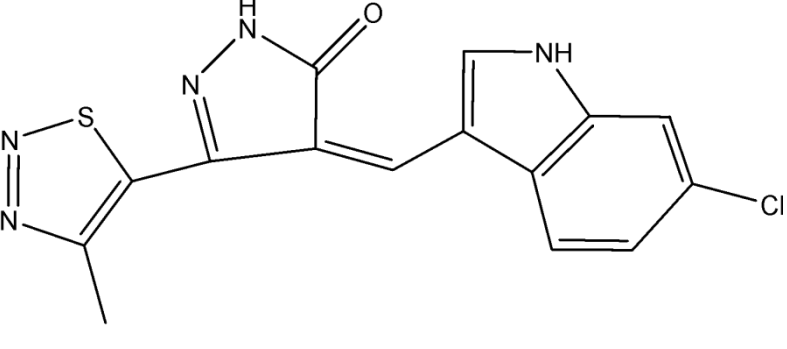
Dans ce travail, nous nous intéressons à l'étude des propriétés physico-chimiques et électroniques des dérivés de thiadiazole qui permettent de prévoir ces paramètres, qui influent sur l'activité biologique, afin de prédire l'activité biologique de nouvelles molécules. C'est pour cette raison, nous avons choisis une série de vingt-neuf dérivés des différents descripteurs physico-chimiques et électroniques.

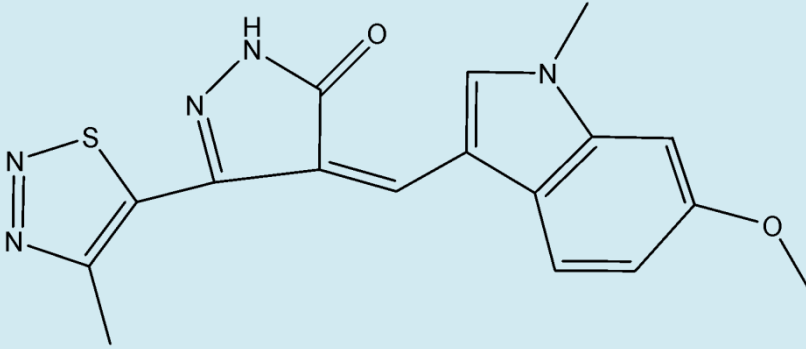
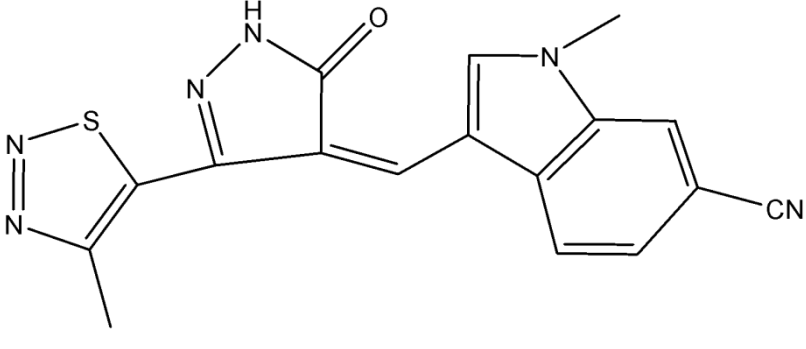
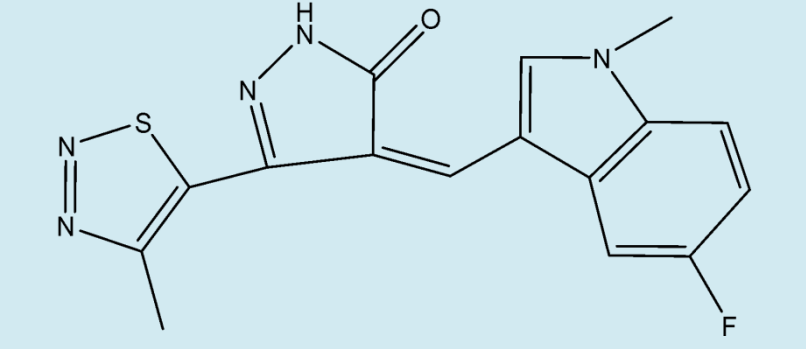
Dans cette partie de notre étude, on a étudié quelque propriété physico-chimique de dérivés de Thiadiazole.

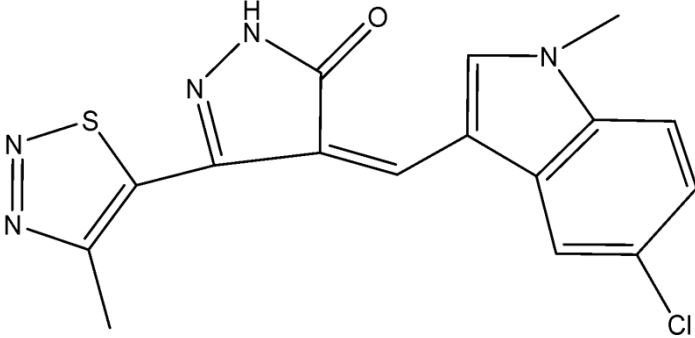
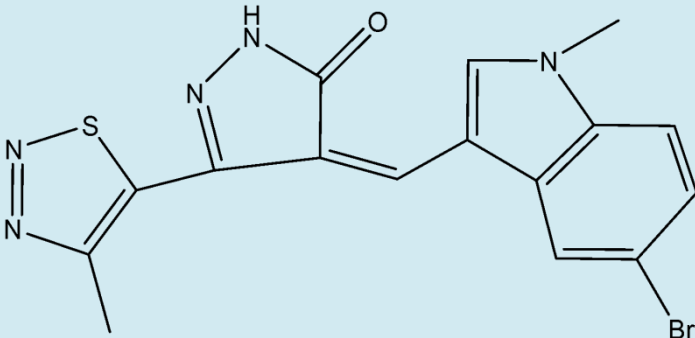
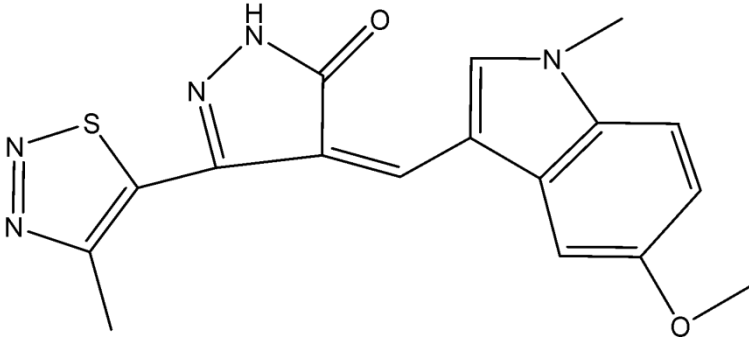
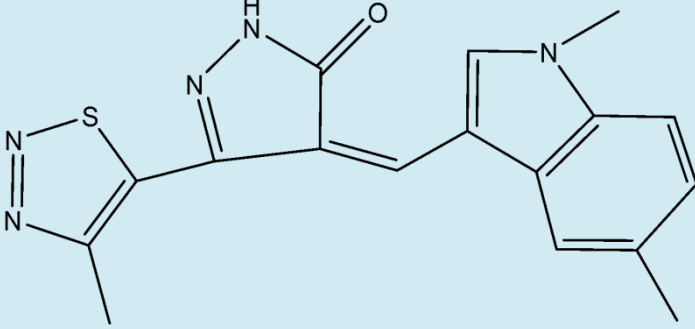
IV.2. Étude des propriétés QSAR de la série des dérivés de 1,2,3-Thiadiazole :

Tableau IV.1: Comparaison structurales des dérivés 1, 2,3-Thiadiazole étudiés (ChemDraw).

COMPOSE	STRUCTURE
1	

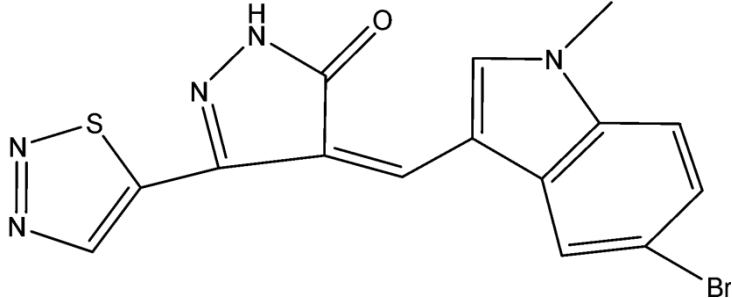
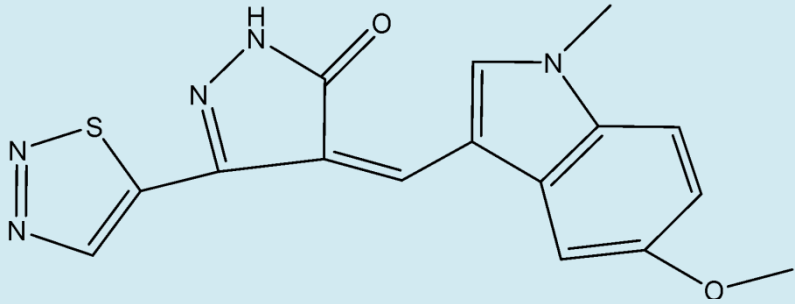
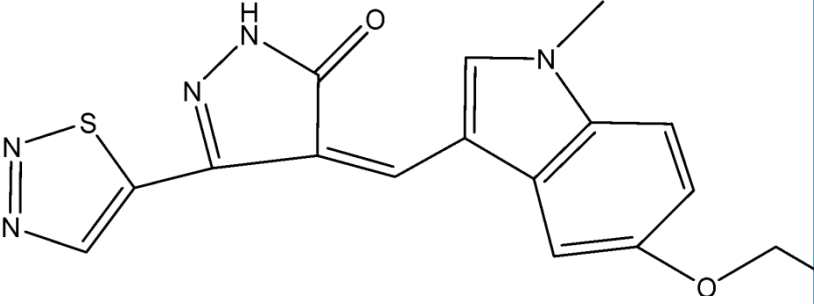
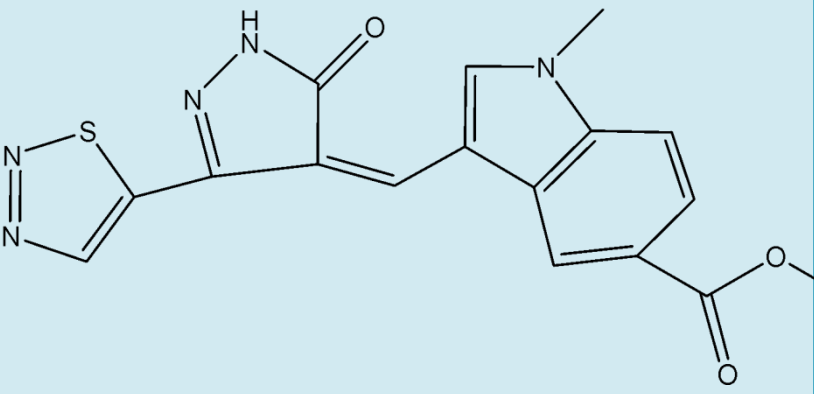
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	

9	
10	
11	
12	

13	
14	
15	
16	
17	

18	
19	
20	
21	
22	

23	
24	
25	
26	

27	
28	
29	

IV.2.1 Étude des paramètres amphiphiliques de la série de 1, 2,3-thiadiazole

:

Pour la série des dérivés de thiadiazole (Fig.1), Nous avons étudié sept propriétés physicochimiques. Les propriétés impliquées sont : Surface area grid (SAG), volume molaire (V), énergie d'hydratation (HE), coefficient de partage octanol / eau (logP), réfractivité molaire (MR), polarisabilité (Pol) et masse moléculaire (MW). Les résultats obtenus avec le logiciel HyperChem 8.0.6 sont présentés dans le **tableau2**.

Tableau IV.2 : Paramètres QSAR des dérivés de 1,2, 3-thiadiazole.

Composé	Surface moléculaire (Å ²)	Volume moléculaire (Å ³)	Masse moléculaire (uma)	Polarisabilité (Å ³)	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Réfractivité (Å ³)	Log P
1	363.82	800.08	309.35	32.83	-16.85	96.90	-0.03
2	407.30	851.37	323.27	34.67	-16.46	101.80	0.22
3	400.86	859.60	341.36	34.58	-16.18	101.93	-0.39
4	401.59	867.44	357.82	36.60	-14.39	106.52	-0.01
5	360.50	899.89	343.79	34.76	-17.17	101.62	-0.25
6	414.81	816.55	353.40	37.14	-13.66	108.17	-0.78
7	405.53	899.89	348.38	36.52	-16.02	106.78	-0.06
8	414.82	858.37	341.36	34.58	-14.77	101.93	-0.39
9	442.09	879.67	357.82	36.60	-14.88	106.52	-0.01
10	451.28	900.59	402.27	37.29	-14.90	109.33	0.27
11	443.71	938.09	353.40	37.14	-14.41	108.17	-0.78
12	374.02	851.15	337.40	36.50	-14.04	106.08	0.37
13	429.22	940.04	432.29	39.77	-14.44	115.71	-0.73
14	371.33	794.85	327.34	32.74	-15.15	96.14	-0.41
15	389.81	822.76	343.79	34.76	-15.15	100.73	-0.03
16	400.43	834.69	334.35	34.68	-18.53	100.99	-0.09
17	426.17	911.25	367.38	37.23	-15.90	106.78	-0.40

18	408.08	861.76	339.37	35.31	-15.47	102.39	-0.81
19	396.63	838.47	388.24	35.46	-15.11	103.55	0.24
20	387.39	829.02	323.37	34.67	-14.51	100.29	0.34
21	382.87	798.06	327.34	32.74	-15.16	96.14	-0.41
22	405.51	829.84	343.79	34.76	-14.59	100.73	-0.03
23	414.13	848.32	388.24	35.46	-15.12	103.55	0.24
24	432.90	866.23	339.37	35.31	-16.46	102.39	-0.81
25	467.11	924.56	353.40	37.14	-16.07	107.13	-0.46
26	455.76	916.70	367.38	37.23	-16.96	106.78	-0.40
27	438.37	909.79	418.27	37.93	-15.73	109.92	-0.75
28	392.17	822.22	345.81	34.95	-14.86	99.00	1.55
29	435.34	888.97	404.28	37.49	-14.25	107.83	1.69

Interprétation des résultats :

- On remarque que l'ordre des valeurs de la polarisabilité est généralement proportionnel aux valeurs de la surface, du volume et de la réfractivité et même pour les valeurs des masses. Les valeurs de la surface moléculaire variée entre (360.50 – 467 Å²), les valeurs du volume moléculaire varié entre (794.85 – 940.04 Å³) et les valeurs de la masse molaire varie entre (309.35 – 432.29 UMA).

En plus, la valeur importante de la réfractivité (115.71) et la polarisabilité (39.77) correspondant au composé **13**, il a aussi les valeurs importantes de, le volume et la surface et la masse (940.04 Å³), (429.22 Å²), (432.29 uma) respectivement.

-Le composé **1** est la plus petite molécule de la série des thiadiazole étudiés, qui présente une faible polarisabilité (32.83) et une faible réfractivité molaire (96.90). Le volume et la surface et la masse (800.08 Å³), (363.82 Å²) (309.35 uma), respectivement.

-L'énergie d'hydratation est un facteur clé déterminant la stabilité des différentes conformations moléculaires, et un bon indice prédictif de la disponibilité des molécules dans le milieu biologique. Le calcul d'HE est basé sur la surface exposée,

Pour l'énergie d'hydratation, la plus importante valeur en valeur absolue est celle de composé **16** (18.53Kcal/mol) et la plus faible est celle de composé **6** (13.66Kcal/mol),

La lipophilie et le nombre de donneurs de liaisons hydrogène semblent être des propriétés clés, car elles sont restées essentiellement constantes dans les médicaments par voie orale au fil du temps. [2-3] Dans notre structure des composés étudiés l'azote joue deux rôles accepteurs et donneurs, comme les composés suivent :

La molécule (17) possède 1 site donneurs de proton et 6 sites accepteurs de proton. Par contre, la molécule (1) possède 2 sites donneurs de proton, et 4 sites accepteurs de proton.

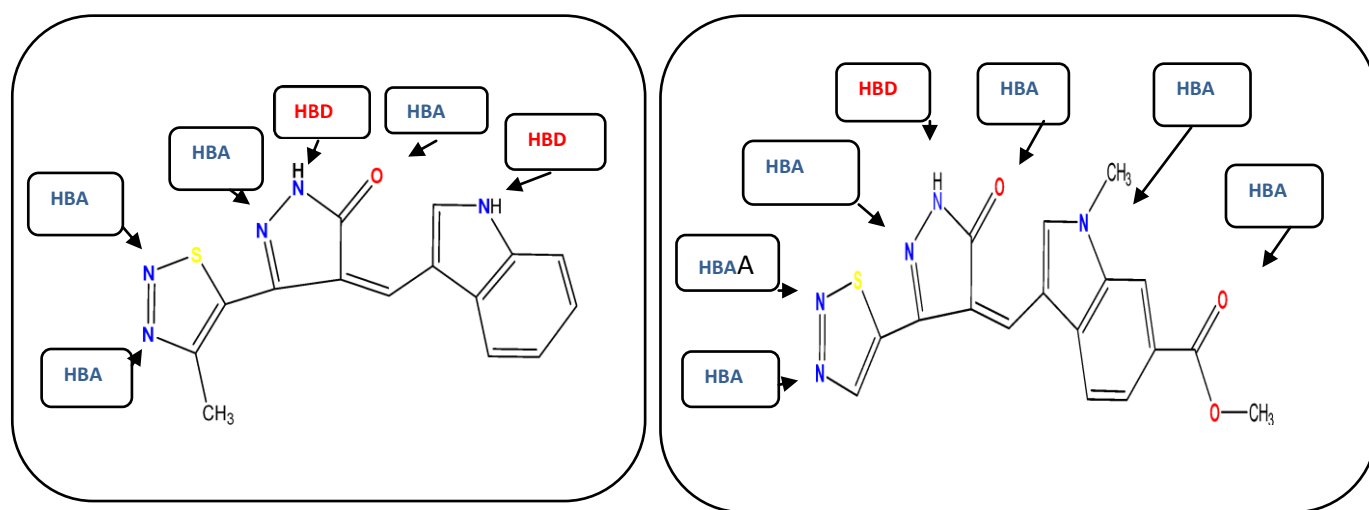


Figure IV.2 : Sites donneur et accepteur du composé 1 et 17

On remarque que la valeur d'énergie d'hydratation la plus faible est la diminution des sites accepteurs de protons et la nature des sites donneurs. (Les composés 1 et 17 par exemple).

Cette propriété favorise le premier anticancéreux, non seulement par la fixation sur le récepteur, mais en plus l'active, c'est-à-dire déclenche une série des réactions enzymatiques. Il s'agit donc d'un antagoniste par rapport au récepteur.

- Log P est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau. $\text{LogP} = \text{Log} (C_{\text{oct}}/C_{\text{eau}})$
- $0 < \text{Log P} < 3$: Activité biologique optimale (perméabilité, solubilité).
- $\text{Log P} < 0$: Composés trop hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique).
- $\text{Log P} > 3$: Composés trop lipophiles (mauvaise solubilité aqueuse) [4].

Selon cette règle et Les résultats obtenus par calcul de Log P de dérivés de thiadiazole, montrent que tous les composés sauf (2, 10, 12,19, 20,23, 28, 29) présentent un $\text{Log P} > 0$. Donc ce sont les produits les plus hydrophiles (mauvaise perméabilité de bicouche lipidique). Par contre on remarque que les composés (2, 10, 12,19, 20,23, 28, 29) sont dans le domaine des valeurs optimales ($0 < \text{Log P} < 3$) donc on peut dire que ces composés ont une activité biologique optimale, une bonne perméabilité et une bonne solubilité.

IV.3. QSAR et Optimisation théorique et multi-paramètres

(MPO) :

Nous pouvons donc utiliser les méthodes d'optimisation multi-paramètres (MPO) pour prédire le meilleur équilibre des propriétés. nous appliquons les règles de Lipinski et de Veber et de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski l'efficacité du ligand (LE) et l'efficacité lipophylique de ligand (LipE).

IV.3.1 Règle de lipinski :

Ainsi, Lipinski et al. définirent dès 1997 des règles simples permettant d'identifier rapidement et à grande échelle des molécules à caractère « drug-like », plus susceptibles de présenter les caractéristiques de biodisponibilité nécessaires au développement d'un candidat médicament. Ces règles, communément appelées « règles de Lipinski » ou « la règle de 5 », comportent quatre critères physico-chimiques qui décrivent la molécule : poids moléculaire ≤ 500 Da, $\text{logP} \leq 5$, nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes ≤ 10 et nombre de donneurs de liaisons hydrogènes ≤ 5 . Particulièrement, la mesure du logP caractérise la polarité du composé (estimée par le coefficient de partition octanol/eau), permettant ainsi d'estimer la distribution du composé dans l'organisme. Les molécules hydrophobes (hautes valeurs du logP) sont principalement distribuées dans les régions hydrophobes, comme la bicouche lipidique des cellules. Inversement, les molécules hydrophiles sont retrouvées principalement

dans des régions aqueuses, comme le sérum sanguin. La 5e règle de Lipinski stipule que les adjuvants et assimilés font exception aux quatre autres règle [5] .

Tableau IV.3: Règles de Lipinski des dérivés de 1,2, 3-thiadiazole

Composé	MW ≤ 500 Da	Log P ≤ 5	HBD ≤ 5	HBA ≤ 10	N° de violation
1	309.35	-0.03	2	4	0
2	323.37	0.22	1	4	0
3	341.36	-0.39	1	5	0
4	357.82	-0.01	1	4	0
5	343.79	-0.25	2	4	0
6	353.40	-0.78	1	5	0
7	348.38	-0.06	1	5	0
8	341.36	-0.39	1	5	0
9	357.82	-0.01	1	4	0
10	402.27	0.27	1	4	0
11	353.40	-0.78	1	5	0
12	337.40	0.37	1	4	0
13	432.29	-0.73	1	5	0
14	327.34	-0.41	1	5	0
15	343.79	-0.03	1	4	0
16	334.35	-0.09	1	5	0
17	367.38	-0.40	1	6	0
18	339.37	-0.81	1	5	0
19	388.24	.024	1	4	0

20	323.37	0.34	1	5	0
21	327.24	-0.41	1	5	0
22	343.79	-0.03	1	4	0
23	388.24	0.24	1	4	0
24	339.37	-0.81	1	5	0
25	35340	-0.46	1	5	0
26	367.38	-0.40	1	5	0
27	418.27	-0.75	1	5	0
28	345.81	1.55	1	4	0
29	404.28	1.69	1	4	0

Interprétation :

- Tous les valeurs de log p de notre série étudiées sont ≤ 5 qui sont varient entre $-0.81 \leq \log p < 1.69$, cette paramètre donne une bonne absorption intestinale dû à une bonne balance entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive selon cette caractéristique ; ont précisé les molécules qui ont de bonne biodisponibilité et mieux solubilisés qui ont des valeurs positives sont : (2,10,12,19,20,23,28,29) .

-On peut avoir à travers le (**tableau 3**) que tous les ligands ont des nombres accepteurs d'hydrogène inférieurs à 10 et nombre donneurs d'hydrogène inférieurs à 5.

-Et pour les poids moléculaire de tous les ligands sont inférieurs à 500 Da, ainsi ils peuvent facilement passer à travers la membrane cellulaire la valeur maximale de MW est de 404.28 (Da) pour le composé 29.

-Par conséquent, pour le nombre de violation on remarque que tous les composés ont une violation nulle pour la règle de Lipinski.

-les résultats de calcul qui représente dans le tableau (**tableau 3**) montrent que tous les composés sont en accord avec les règles de Lipinski , ce qui suggère que ces composés théoriquement n'auraient pas des problèmes avec la biodisponibilité orale .

IV.3.2- Les Règles de Veber :

Règle supplémentaire, la règle de Veber, pour prédire les chances de bonne biodisponibilité des molécules. En particulier, deux critères supplémentaires ont été proposés : la molécule doit avoir 10 liaisons rotatives ou moins et la surface polaire doit être inférieure ou égale à 140 \AA^2 P, ou ≤ 12 liaisons hydrogène totales (accepteurs et donneurs) [6].

L'équilibre entre l'optimisation des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques pour faire les meilleurs compromis en termes de propriétés est essentiel pour concevoir de nouveaux médicaments probables [7]. Ces règles sont basées sur une logique physicochimique forte. Les liaisons hydrogènes augmentent la solubilité dans l'eau et doivent être rompues pour que le composé pénètre dans et à travers la membrane bicouche lipidique. Ainsi, un nombre croissant de liaisons hydrogène réduit la répartition de la phase aqueuse dans la membrane bicouche lipidique pour permettre la perméabilité par diffusion passive.

Tableau IV.4: Règles de Veber des dérivés de 1, 2,3-thiadiazole.

Composé	NRB ≤ 10	PSA (\AA^2) $\leq 140 \text{ \AA}^2$	Veber score	%ABS
1	2	111.27	2	70.611
2	2	100.41	2	74.358
3	2	100.41	2	74.358
4	2	100.41	2	74.358
5	2	111.27	2	70.611
6	3	109.64	2	71.174
7	2	102.35	2	73.689
8	2	100.41	2	74.358
9	2	100.41	2	74.358

10	2	100.41	2	74.358
11	3	109.64	2	71.174
12	2	100.41	2	74.358
13	3	109.64	2	71.174
14	2	100.41	2	74.358
15	2	100.41	2	74.358
16	2	124.20	2	66.151
17	4	126.71	2	65.285
18	3	109.64	2	71.174
19	2	100.41	2	74.358
20	2	100.41	2	74.358
21	2	100.41	2	74.358
22	2	100.41	2	74.358
23	2	100.41	2	74.358
24	3	109.64	2	74.358
25	4	109.64	2	74.358
26	4	126.71	2	65.285
27	3	109.64	2	71.74
28	2	100.41	2	74.358
29	2	100.41	2	74.358

Interprétation :

A partir des résultats du *tableau IV.4* ci-dessus on remarque que ;

_ Il est communément admis que les molécules ayant un $TPSA > 140 \text{ \AA}^2$ présentent une faible capacité de pénétration dans un environnement hydrophobe, tel que les membranes biologiques. Cela peut toutefois expliquer leur pénétration rapide dans des environnements hydrophiles, tels que le noyau des protéines de transport [10]. Le tableau 4 montre que les composés de cette étude contenant des $TPSAs > 60 \text{ \AA}^2$ doivent être facilement absorbés.

_ La flexibilité moléculaire dépend du nombre de liaisons rotatives dans la structure de la molécule [11]. Il est défini comme toute liaison simple, non dans un cycle, liée à un atome lourd non terminal (c'est-à-dire sans hydrogène)[12]. Les composés de la série étudiée sont toutes inférieures à 10.

_ Les valeurs de %ABS varient entre (65.285-74.358) ce qui indique que ces composés devraient avoir une bonne perméabilité membranaire cellulaire.

_ Donc on conclut que tous les composés étudiés sont en accord avec la règle de Veber.

IV.3.3 Les règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski :

La découverte de diverses cibles protéiques / récepteurs issues de la recherche génomique se développe rapidement. Parallèlement à l'automatisation de la synthèse organique et du criblage biochimique, cela apporte un changement majeur dans tout le domaine de la recherche sur la découverte de médicaments.

L'objectif de cette règle est de fournir une caractérisation à la fois quantitative et qualitative des médicaments connus qui aideront à générer des bibliothèques «de type médicamenteux», et pour analyser la base de données Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC) et sept sous-ensembles différents appartenant à différentes classes de molécules de médicaments. Ceux-ci comprennent certains médicaments actifs sur les maladies cardiovasculaires, cancéreuses, inflammatoires et infectieuses. Une caractérisation quantitative basée sur des profils de propriétés physico-chimiques calculés tels que le log P, la réfractivité molaire, le poids moléculaire et le nombre d'atomes ainsi qu'une caractérisation qualitative basée sur l'occurrence de groupes fonctionnels et d'importantes sous-structures sont développées ici. Pour la base de données CMC, la fourchette de qualification (couvrant

plus de 80% des composés) du log P calculé est comprise entre -0,4 et 5,6, avec une valeur moyenne de 2,52. Pour le poids moléculaire, la plage de qualification est comprise entre 160 et 480, avec une valeur moyenne de 357. Pour la réfractivité molaire, la plage de qualification est comprise entre 40 et 130, avec une valeur moyenne de 97. Pour le nombre total d'atomes, la plage de qualification se situe entre 20 et 70, avec une valeur moyenne de 48. Bien que le filtre ne contienne que quatre propriétés, chaque propriété doit être incluse deux fois car deux conditions sont appliquées pour chaque propriété.[8]

Tableau IV.5 : Règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloskides dérivés de 1, 2,3-thiadiazole.

composé	Log P	MW	Réfractivité molaire	Nombre d'atomes	Score de Ghose et al
1	-0.03	309.35	96.90	33	4
2	0.22	323.27	101.80	36	4
3	-0.39	341.36	101.93	36	4
4	-0.01	357.82	106.52	36	4
5	-0.25	343.79	101.62	34	4
6	-0.78	353.40	108.17	40	3
7	-0.06	348.38	106.78	36	4
8	-0.39	341.36	101.93	36	4
9	-0.01	357.82	106.52	36	4
10	0.27	402.27	109.33	36	4
11	-0.78	353.40	108.17	40	3
12	0.37	337.40	106.08	40	4
13	-0.73	432.29	115.71	41	3
14	-0.39	341.36	101.93	33	4

15	-0.01	357.82	106.52	33	4
16	-0.06	348.38	106.78	33	4
17	-0.18	383.42	114.23	39	4
18	-0.78	353.40	108.17	37	3
19	0.24	388.24	103.55	33	4
20	0.34	323.37	100.29	36	4
21	-0.41	327.34	96.14	33	3
22	-0.03	343.79	100.73	33	4
23	0.24	388.24	103.55	33	4
24	-0.81	339.37	102.39	37	3
25	-0.46	353.40	107.13	40	3
26	-0.40	367.38	106.78	40	4
27	-0.75	418.27	109.92	38	3
28	1.55	345.81	99.00	33	4
29	1.69	404.28	107.83	37	4

Interprétation des résultats :

D'après les résultats de *tableau IV.5* on obtient des valeurs de log P varies entre -0.81 et 1.69 et avec une valeur moyenne de -0.096, pour les masses moléculaires les valeurs sont comprises entre 309.35 et 404.28 avec une valeur moyenne de 358.130.

Aussi pour les valeurs de réfractivité molaire qui sont entre 96.14 et 115.71 et valeur Moyenne 106.08 et enfin pour les nombres d'atome appartient à une gamme allant de 33 à 41 et prend une valeur moyenne 36.13.

Donc on peut remarquer que les résultats de calcul qui représente dans le tableau (**tableau 5**) montrent que tous les composés sauf (les composés 6 ,11,13,18 ,21,24,25,27) sont en accord et adapté avec les règles de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski, et la totalité de ces composés ont une score 4 .

Puisque les valeurs de Log P , la masse molaire , la réfractivité molaire ainsi que le nombre d'atome appartient à la gamme de GVW et on prend comme exemple le composé **28** qui porte les valeurs de log P , MW , réfractivité molaire et le nombre d'atome respectivement (1.55 , 345.81.m.a , 99.00Å³ , 33) donc ces composés peuvent être les classer comme des médicaments (une molécule drug-like).

IV.3.4. Efficacité de ligand « LE » :

L'efficacité du ligand (LE) est présentée comme une mesure importante dans la découverte de médicaments et comme moyen d'évaluer la puissance d'un composé par rapport à sa taille. Il dépend de la taille du ligand (avec des ligands plus petits ayant une efficacité supérieure, en moyenne, que des ligands plus gros). [9,10]

L'efficacité du ligand (LE) est le plus souvent définie comme le rapport de l'affinité d'un ligand divisé par le nombre d'atomes lourds (non hydrogène) dans la molécule.

$$LE = \frac{\Delta G}{HAC} = \frac{RT \ln K}{NH}$$

Ce rapport a été décrit pour la première fois en 1999 [11] et a gagné une popularité répandue dans les cercles de découverte de médicaments peu de temps après [12]. Dans les unités plus communes, cela peut être exprimé comme suit:

$$LE = 1.4pIC50/NH$$

Où: NH est le nombre d'atomes lourds

pIC50 = -log (IC50)

Tableau IV.6.Efficacité de ligand des dérivés de 1,2,3-thiadiazole

Composé	NH	pIC50	LE
1	22	6	0.38

2	23	7.02	0.427
3	24	7.004	0.408
4	24	6.81	0.397
5	23	6.52	0.396
6	25	7.04	0.394
7	25	6.52	0.417
8	24	6.86	0.4
9	24	7.34	0.428
10	24	7.46	0.435
11	25	7.72	0.432
12	24	7.23	0.421
13	26	7.63	0.410
14	23	7.31	0.444
15	23	7.46	0.454
16	24	6.75	0.393
17	26	7.13	0.383
18	24	7.55	0.44
19	23	6.95	0.423
20	23	7.45	0.453
21	23	7.79	0.474
22	23	7.79	0.474
23	23	8.09	0.492

24	24	7.88	0.459
25	25	7.60	0.425
26	26	7.65	0.411
27	25	8.22	0.460
28	23	7.13	0.434
29	24	7.92	0.462

Interprétation :

D'après les résultats du tableau IV.6, on peut voir que les valeurs d'efficacité de ligand (LE) diminuent par rapport aux valeurs des atomes lourds qui croissants, cela signifie qu'à mesure que la taille des atomes diminue, l'efficacité de ligand augmente qui facilite l'affinité du récepteur /cible, comme par exemple pour les composés (2,4) ayant les petites valeurs d'atomes lourds prennent respectivement l'efficacité (0.427, 0.397) par contre on constate qu'il existe deux Composés qui ont la plus grande valeur d'atome lourd correspondant à les petites valeurs d'efficacité de ligand (13, 27) respectivement (0.410, 0.460).

Et nous concluons que Le plus petit composé tend à avoir les meilleures propriétés physico-chimiques et un bon ADME en ce qui concerne l'efficacité du ligand, des observations récentes suggèrent que l'efficacité des ligands peut aussi être influencée proportionnellement avec les valeurs de pIC50.

IV.3.5.L'efficacité du ligand lipophile :

L'efficacité du ligand lipophile (LLE ou LipE) est simplement la différence entre l'activité et la lipophilicité, car une augmentation de LogP peut entraîner une diminution de la sélectivité, c'est une estimation de la spécificité d'une molécule à se lier à la cible. Les mesures LLE peuvent fournir des conseils pratiques pour la conception de ligands ayant des propriétés moléculaires améliorées [13-14]. Les composés de complexité réduite (par exemple, les fragments et la matière chimique apparentée au plomb) sont généralement des composés polaires souvent peu puissants, ce qui rend leur LLE moins souhaitable[15]. Nous avons profité de l'efficacité du ligand lipophile (LLE) pour mieux comprendre l'effet des

changements structurels dans la série. As a rough guide medicinal compounds in drug-like space have LLE values in the range 5-7 [16].

l'efficacité du ligand lipophile (LLE) est définies comme :

$$\text{LLE} = \text{pIC}_{50} - \text{LogP}; \quad \text{pIC}_{50} \text{ est } -\log \text{ de } \text{IC}_{50} \text{ [17]}$$

Tableau IV.7: Efficacité lipophylique de ligand pour les dérivés de 1, 2,3-thiadiazole

Composé	pIC ₅₀	IC ₅₀	LogP	LLE
1	6	1000	-0.03	6.03
2	7.02	95	0.22	6.8
3	7.004	99	-0.39	7.394
4	6.81	152	-0.01	6.82
5	6.52	300	-0.25	6.77
6	7.04	90	-0.78	7.82
7	6.52	300	-0.06	6.58
8	6.86	137	-0.39	7.25
9	7.34	45	-0.01	7.35
10	7.46	34	0.27	7.19
11	7.72	19	-0.78	8.5
12	7.23	58	0.37	6.86
13	7.63	23	-0.73	8.36
14	7.31	48	-0.41	7.72
15	7.46	34	-0.03	7,49

16	6.75	174	-0.09	6.84
17	7.13	73	-0.40	7.53
18	7.55	28	-0.81	8.36
19	6.95	110	0.24	6.71
20	7.45	35	0.34	7.11
21	7.79	16	-0.41	8.2
22	7.79	16	-0.03	7.82
23	8.09	8	0.24	7.85
24	7.88	13	-0.81	8.69
25	7.60	25	-0.46	8.06
26	7.65	22	-0.40	8.05
27	8.22	6	-0.75	8.97
28	7.13	73	1.55	5.58
29	7.92	12	1.69	6.23

Interprétation :

ELL est un paramètre utilisé dans la conception de médicament pour évaluer la qualité des composés de recherche reliant la puissance et le caractère lipophile dans une tentative pour estimer drug likeness. Si LipE est entre 5 et 7 ou plus de 7, les composés optimisés sont plus sélectifs.

D'après les valeurs d'efficacité de ligand lipophile qui représenté du **tableau 7** on remarque sont varient entre 5.58 à 8.97 c'est à dire tout les composés supérieure 5 également l'augmentation de lipophile, donc l'optimisation était optimale.

IV.4. Conclusion :

_ Les compose (18)(24) présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-0.81), ces molécules sont les produits les plus hydrophiles, ils a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique.

Par contre on remarque que le compose (29) a la valeur le plus élevée (1.69), ce produit présente une capacité très importante à se lier aux protéines plasmatiques.

_ Les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des volumes et des surfaces.

Pour L'énergie d'hydratation, la plus importante valeur en valeur absolu est celle de composé **16** (18.53Kcal/mol) et la plus faible est celle de composé **6** (13.66Kcal/mol),

_L'application des règles de GVW montre que tous les composés étudiés dans cette série correspondent aux critères associés sauf les composes (6, 11, 13, 18, 21, 24, 25, 27) n'est accord pas avec la critère de log p.

_Les composés à haute teneur en LE et en LLE interagissent très efficacement avec la cible biologique [18]. Dans les séries étudiées, Tous les composés ont des valeurs LipE positives qui sont clairement favorables.

Pour l'étude de l'efficacité de ligand on trouve que le composé 23 a la plus grande valeur de LE qui est 0.492 cela le permet des bonnes propriétés physico-chimiques et ADME.

_Le composé 27 présentait la valeur LipE la plus élevée de l'ensemble de données qui correspond à 8.97 et était considéré comme le composé le plus optimal ,et on prend tout les composes atteint une LLE qui sont appartient à la gamme 5-7 ou plus de 7 cela indique que ces composés ont été optimisés avec succès..

_ Par conséquent, après l'application des règles de drug likeness. Nos résultats révèlent que la totalité des composés Respectives les règles appliquées (la règle de Lipinski, de Viber,de

Ghose-Viswanadhan-Wendoloski) ne présente théoriquement aucun problème de biodisponibilité orale, donc on peut dire que ces composés ont des bonnes propriétés physico-chimiques qui donnent une meilleure perméabilité membranaire et une activité biologique optimale.

Sauf les composés (6, 11, 13, 18, 21, 24, 25, 27) auraient des problèmes de biodisponibilité orale.

Références :

- [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] P. D. Leeson, B. Springthorpe, *Nature Rev. Drug Discov.* 6, 881-890, **2007**.
- [3] W. P. Walters, J. Green, J. R. Weiss, M. A. Murcko, What do medicinal chemists actually make, A 50-year retrospective. *J. Med. Chem.* 54, 6405-16, **2011**.
- [4] F. Louafi « Etude de la relation structure-activité dans la molécule du furane et ses dérivés » ; mémoire de Master , Université Med Khider Biskra, P 63- 53, **2013**.
- [5] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **23**, 3–26, **1997**.
- [6] Katya Tsaïoun, Steven A. Kates , *ADMET for Medicinal Chemists: A Practical Guide*, Wiley-Blackwell **2011** .
- [7] Edward H. Kerns and Li Di, *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization*, Academic Press, Édition 1, **2008**.
- [8] A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* 1, 55-68, **1999**.
- [9] Prasanna S and Doerksen RJ. Topological Polar Surface Area: A Useful Descriptor in 2d-Qsar, *Curr Med Chem.* 16, 21-41, **2009**.
- [10] Edwards PD, Albert JS, Sylvester M, Aharony D, Andisik D, Callaghan O, Campbell JB, Carr RA, Chessari G, Congreve M, Frederickson M, Folmer RH, Geschwindner S, Koether G, Kolmodin K, Krumrine J, Mauger RC, Murray CW, Olsson LL, Patel S, Spear N, Tian G, Application of fragment-based lead generation to the discovery of novel, cyclic amidine beta-secretase inhibitors with nanomolar potency, cellular activity, and high ligand efficiency, *J Med Chem.* 29, 5912-25 , **2007**.
- [11] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 23, 3-25, **1997**.

- [12] A. L. Hopkins, C. R. Groom, A. Alexander, *J. Drug. Discov. T.* 9,430, **2004**
- [13] Reynolds CH, Tounge BA, Bembenek SD, Ligand binding efficiency, trends, physical basis, and implications, *J Med Chem.* 24, 2432-8, **2008**.
- [14] Hopkins AL, Keserü GM, Leeson PD, Rees DC, Reynolds CH, The role of ligand efficiency metrics in drug discovery, *Nat Rev Drug Discov.* 13, 105-21, 2014
- [15] AkosTarcsey, KingaNyíri, and György M. Keserú, Impact of Lipophilic Efficiency on Compound Quality, *J. Med. Chem.* 55, 1252–1260, **2012**.
- [16] Handlon AL, Schaller LT, Leesnitzer LM, Merrihew RV, Poole C, Ulrich JC, Wilson JW, Cadilla R, Turnbull P, Optimizing Ligand Efficiency of Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs), *ACS Med ChemLett.* 19, 83-8, **2015**.
- [17] Andrew Davis, Simon E Ward, *The Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, Royal Society of Chemistry **2014**.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion GENERALE

Ce travail est une étude qualitative de la relation structure-activité dans des dérivés bioactives de 1,2,3 -thiadiazole pour but de rechercher des conformations privilégiées des noyaux de base et ses dérivés et faire une comparaison de l'activité biologique des molécules et de leurs structures pour établir des corrélations entre les paramètres structuraux et les différentes propriétés du 1,2,3 -thiadiazole et pour améliorer la conception de nouvelles molécules thérapeutiques.

Ce travail aspirait à un double objectif :

Le premier est l'étude des propriétés structurales et électronique de 1,2,3 -thiadiazole par différentes méthodes de calcul ab-initio et DFT . Où on a trouvé que les valeurs d'ab initio avec la base 6-311G, les plus proches aux valeurs expérimentales.

Le deuxième est une étude de la relation structure-activité dans des dérivés de 1,2,3 -thiadiazole pour le but est de montrer les motifs structuraux responsable à l'activité biologique et les propriétés tensioactives des 1,2,3 -thiadiazoles à l'interface hydrophobe/hydrophile.

On a conclu d'après les résultats obtenus par calcul, que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes, dont le composé 13 c'est le plus polarisable alors c'est le plus réactif.

Pour les valeurs de l'énergie d'hydratation on a trouvé que le composé 24 (18.53kcal /mol) a une valeur importante ce qui facilite le principe actif à avoir une meilleur distribution dans les tissus.

Les valeurs de réfractivités molaires est proportionnelles aux valeurs des volumes et les valeurs des surfaces, les valeurs des réfractivités molaires varié entre (99\AA^3 à 115.71\AA^3).

Enfin pour les valeurs du coefficient de partage on a trouvé que ces composés suivants (2, 10, 12, 19, 20, 23, 28,29) sont supérieur à zéro ($\log p > 0$) ce qui représente que tous ces dérivés possèdent le caractère lipophile (hydrophobe).

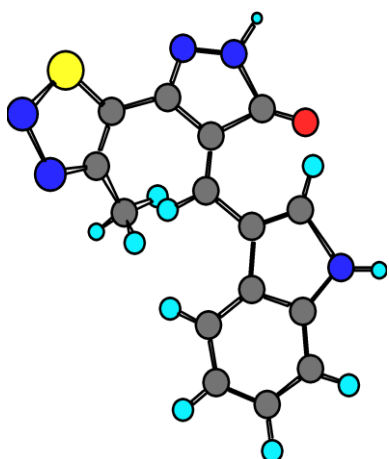
Conclusion GENERALE

Par contre le composé 18 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas, alors cette molécule est le produits le plus hydrophile et les composés 28, 29 présentent log P le plus élevé.

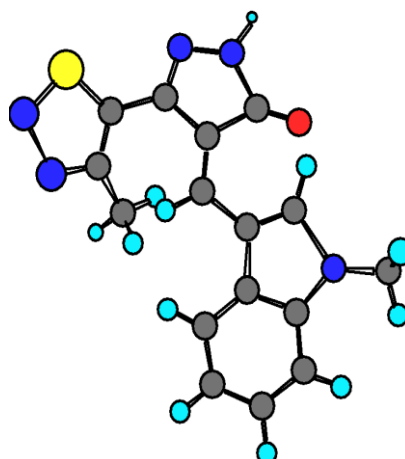
Par contre on remarque que les composes(2, 10, 12,19, 20,23, 28, 29) sont dans le domaine des valeurs optimales ($0 < \text{Log P} < 3$) donc on peut dire que ces composés ont une activité biologique optimale, une bonne perméabilité et une bonne solubilité.

On a trouvé le composé N°29 qui vérifié toutes les règles appliquées (la règle de Lipinski, de Viber, de Ghose-Viswanadhan-Wendoloski, l'efficacité de ligand, l'efficacité lipophylique de ligand). Car d'après leurs résultats, il ne présente théoriquement aucun problème de biodisponibilité orale, et possédé la valeur la plus élevée de log p (1.69), ce composé présente est identifié comme une tête de série.

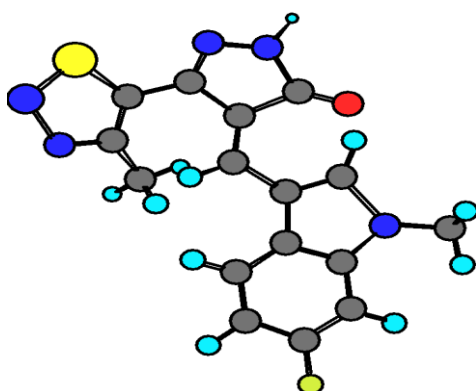
PRESENTATION EN 3D DES STRUCTURES DES THIADIAZOLE .



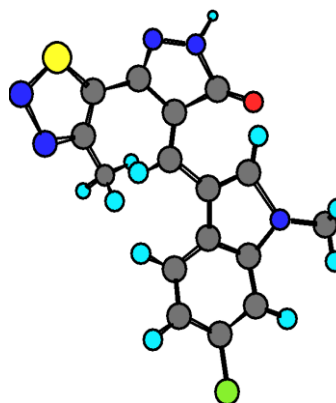
Composé 1



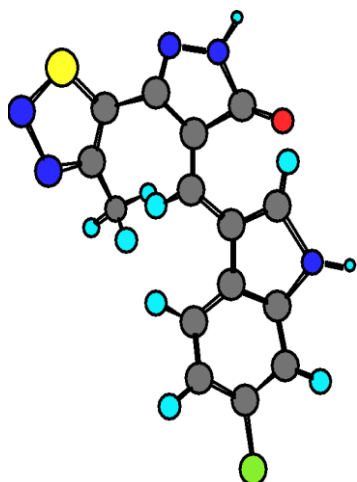
Composé 2



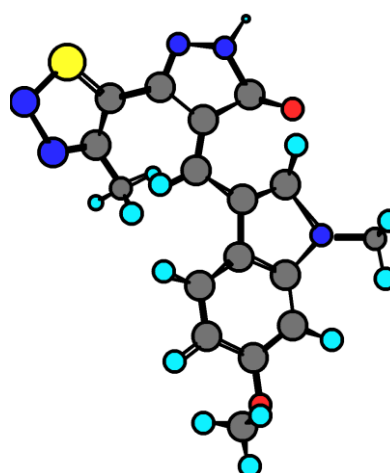
Composé 3



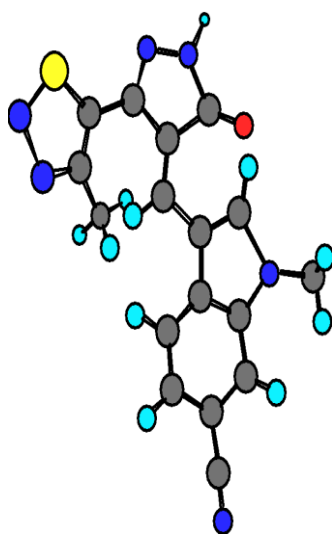
Composé 4



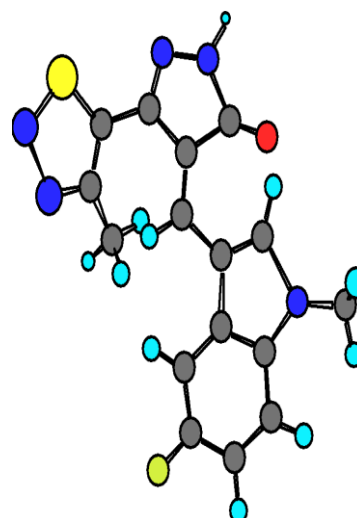
Composé 5



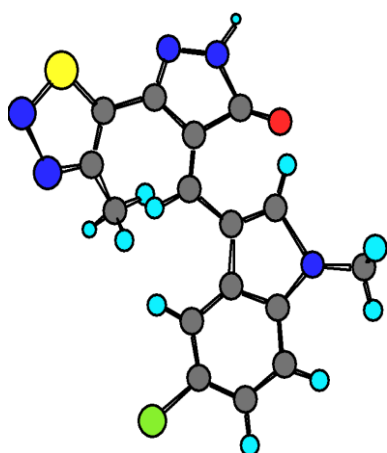
Composé 6



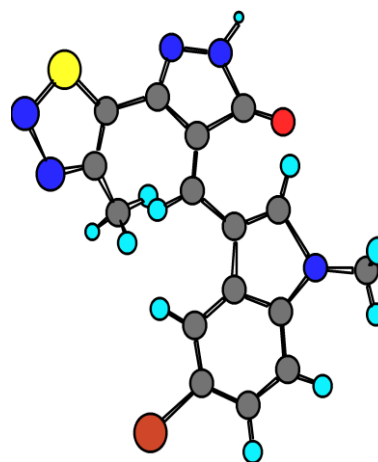
Composé 7



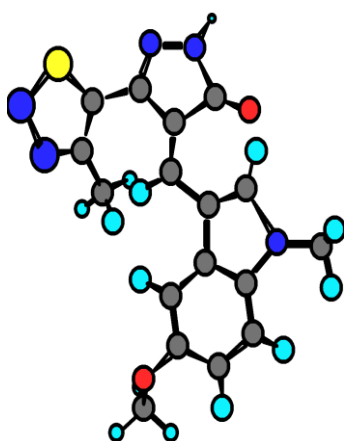
Composé 8



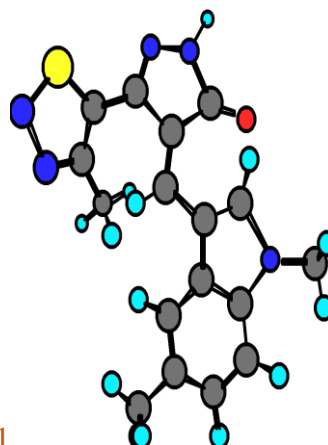
Composé 9



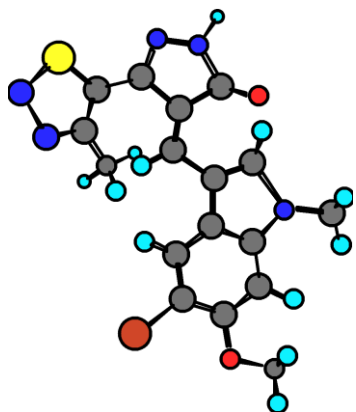
Composé 10



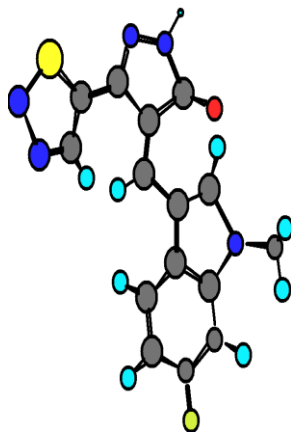
Composé 11



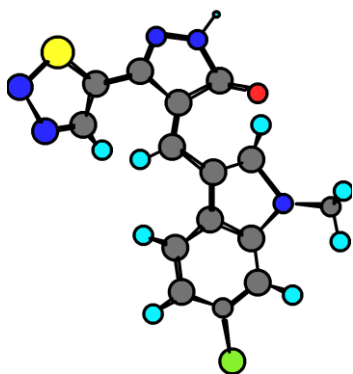
Composé 12



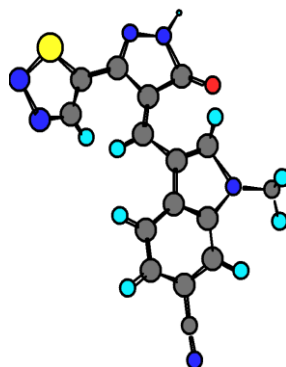
Composé 13



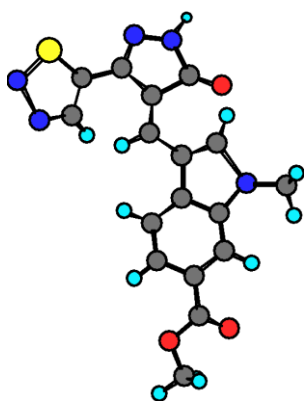
Composé 14



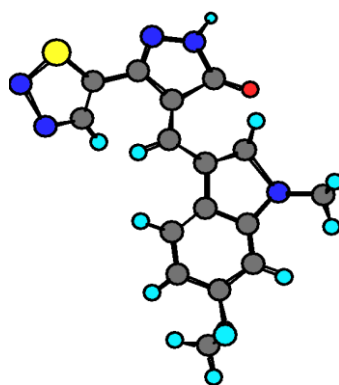
Composé 15



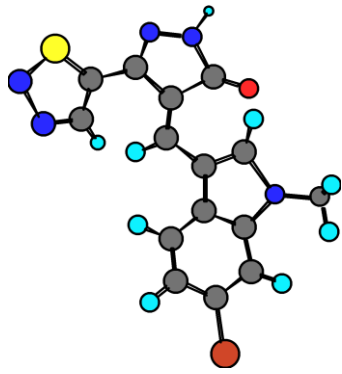
Composé 16



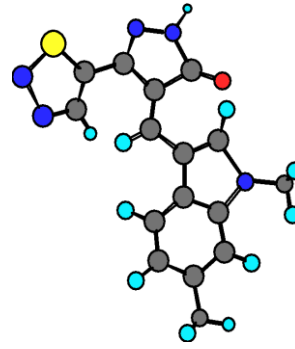
Composé 17



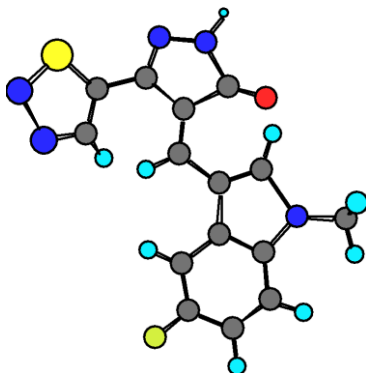
Composé 18



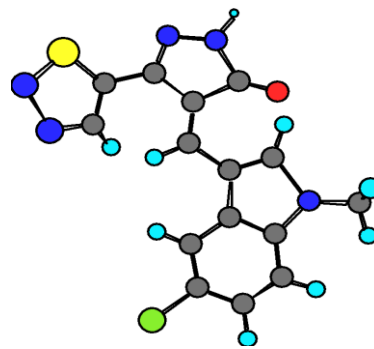
Composé 19



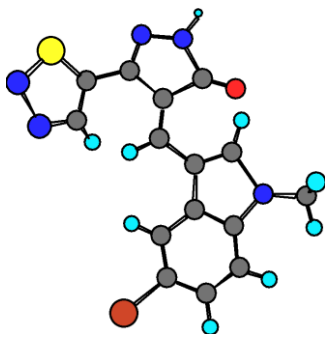
Composé 20



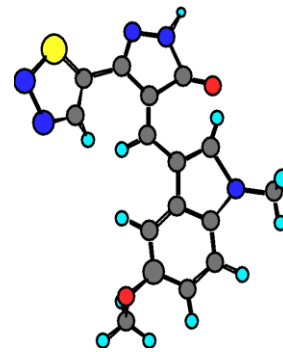
Composé 21



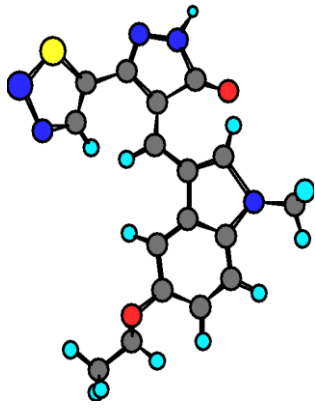
Composé 22



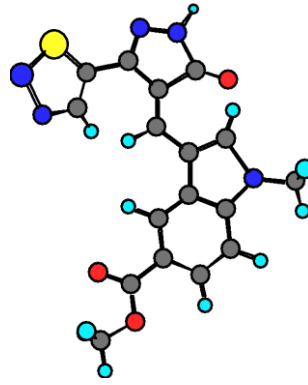
Composé 23



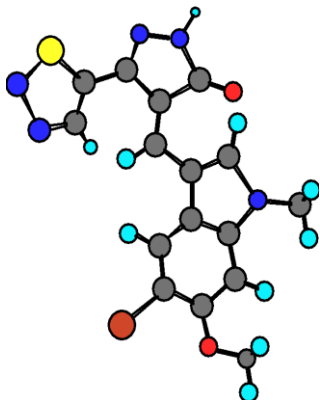
Composé 24



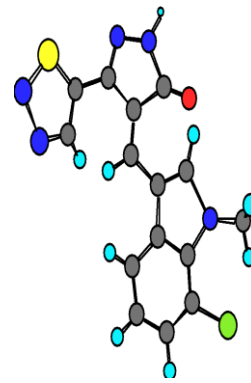
Composé 25



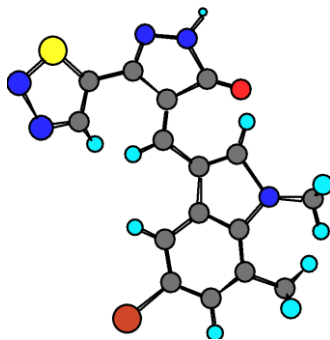
Composé 26



Composé 27



Composé 28



Composé 29

Abstract

Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs) are key players in blood and lymphatic vessel development. VEGFR-2 is the major receptor responsible for angiogenic and vasculogenic signaling by VEGFs involving cell survival, migration and mitogenesis. The aim of this study on substituted 1,2,3-thiadiazole, which are potent VEGFR-2/KDR kinase inhibitors, is to discuss the different computational methods and approaches to predict the chemical reactivity and biological activity and to establish a pharmacophore model for new bioactive molecules. Results such as bond length, distribution charges, Lipinski's parameters, Veber rule, Lipophilic Efficiency, Drug-likeness models, etc., are reported and discussed in the present investigation. Also, a close agreement with experimental results was found.

Résumé

Les facteurs de la croissance endothéliale vasculaire (VEGFs) sont des acteurs clés du développement des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Le VEGFR-2 est le principal récepteur responsable de la signalisation neurogénique et vasculogène par le VEGFs, impliquant la survie cellulaire, la migration et la mitogenèse.

L'objectif de cette étude sur les 1,2,3-thiadiazole substitués, qui sont des inhibiteurs puissants de la kinase VEGFR-2 / KDR, est de discuter les différentes méthodes de calcul et approches pour prédire la réactivité chimique et l'activité biologique, et établir un modèle de Pharmacophore pour de nouvelles molécules bioactives. Les résultats tels que la longueur des liaisons, les charges de distribution, les paramètres de Lipinski, règle de Veber, l'efficacité lipophile, les modèles Drug-likeness, sont signalés et discutés dans la présente étude. Aussi, un accord proche avec les résultats expérimentaux a été trouvé.

ملخص

تلعب عوامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) دوراً رئيسياً في تطور الأوعية الدموية و اللفاوية، وتعتبر VEGF-2 المستقبلات الرئيسية المسؤولة عن الأوعية الدموية والإشارات الوعائية من قبل VEGFs، الأمر الذي يقتضي بقاء الخلية الهجرة و التخلق

الهدف من هذه الدراسة على 1,2,3 ثياديازول المستبدلة والتي تعتبر مثبطات قوية لـ VEGFR-2\KDR هو مناقشة مختلف الطرق الحسابية والمقاربات للتنبؤ بالنشاط البيولوجي وإنشاء نموذج Pharmacophore للجزيئات النشطة بيولوجياً الجديدة. كما تم خلال الدراسة الحالية استظهار و مناقشة النتائج على غرار طول الرابطة، شحنات التوزيع، قواعد ليبينسكي، قواعد فاير، كفاءة ليبوفيل، و نماذج Drug-likeness حيث تم التوصل إلى اتفاق وثيق مع النتائج التجريبية .