



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur
et de la Recherche scientifique



Université Echahid Hamma Lakhdar d'El-Oued
Faculté de Technologie

Mémoire de Fin d'Étude

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Domaine : Sciences et Technologie

Filière : Génie des procédés et pétrochimie

Spécialité : génie chimique

Thème

**Etude théorique et modélisation de
l'activité inhibitrice des alpha-gelucosidasec**

Réalisé par

 DOUGHA Fares
 LIFA Abderraouf
 BESERIANI Hicham

Encadré par

Dr. BOUCHAGRA Samah

Année universitaire 2019/2020

Remerciement

Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant de nos avoir donné la force, le courage, la persistance et nous ont permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à notre encadreur de recherche **Dr. BOUCHGRA Samah** pour tous les informations et les conseils qu'il nous a donné, pour son suivi et surtout pour sa disponibilité durant la préparation de notre mémoire. Nous adressons également nos remerciements aux membres de jury qui nous font l'honneur d'examiner ce travail.

Nous souhaitons remercier tous les enseignants du faculté de technologie. Nos remerciements s'étendent aussi à tous les personnes qui nous ont aidées pour l'aboutissement de ce travail.

Merci à toutes et à tous. Toutes nos salutations à tous nos collègues. Enfin, mes remerciements vont vers toutes les personnes qui, de près ou de loin m'ont apportés leur soutien, leur conseil et leur contribution dans l'édification de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

À mes chers parents pour les grands sacrifices qui m'ont offert pour que je puisse vivre ce jour.

À mes frères , et mes seours , pour leur encouragement et leur soutien tout au long de ces années d'étude.

À tous les amis.

À tous les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce projet

Je vous dis merci...

Fares

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À mes chères parents qui ont éclairé mon chemin avec leur soutien et leur encouragement durant mes études que dieu les protège.

À mes frères, et bien sur mes sœurs

À mon binôme pour leur amitié et les bons moments que j'ai passé avec eux

À toute la famille

À tous les personnes ayant contribué à la réalisation de ce travail

Merci beaucoup

Abderraouf

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mon très cher père.... Qui a toujours garni mes chemins avec force et lumière.

A ma tendre mère..... la plus belle perle du monde.

Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.

A mes sœur et frères.... je leur souhaitant tout le succès, tout le bonheur.

A mes amis.... Pour une sincérité si merveilleuse.

A tout personne.... Qui m'a aidé à franchir les difficultés dans ma vie.

Hicham

Table des matières

Table des matières

Remerciement	I
Dédicace	II
Dédicace	III
Dédicace	IV
Table des matières	I
Table des matières	II
Liste des figures	IV
Liste des tableaux	5
Introduction générale	1
Références de l'introduction	3
Chapitre I : Généralités sur les glycosidases et leurs inhibiteurs	
1. Les glycosidases	5
1.1. Généralités.....	5
1.2. Rôle physiologique des glycosidases	5
1.3. Classifications des glycosidases.....	5
1.3.1. Classification traditionnelle	5
1.3.2. Classification structurale	6
2. Inhibition enzymatique	7
2.1. Bref rappel sur la cinétique enzymatique.....	7
2.2.1. Inhibition réversible	8
2.2.2. Inhibition irréversible.....	10
2.3. Mesure du paramètre IC50.....	11
3. Inhibiteurs des glycosidases	11
3.1. Les inhibiteurs mimétiques	11
3.2. Les inhibiteurs non-mimétiques	12
3.3. Inhibiteurs hétérocycliques synthétisés.....	13
3.3.1. Dérivés du pyrrole.....	13
3.3.2. Dérivés du pyrazole.....	14
3.3.3. Dérivés de l'indole.....	14
3.3.4. Dérivés de pyridine à base d'hydrazinyl arylthiazole.....	15
4. Conclusion	16
Références du chapitre	17

Chapitre II : Technique de modélisation QSAR

1. Introduction	20
2. Historique	20
3. Principe de QSAR	21
4. Méthodologie générale d'une étude QSAR	22
4.1. L'ensemble des données	22
4.2. Génération des Descripteurs moléculaires	22
4.2.1. Descripteurs constitutionnels	23
4.2.2. Descripteurs topologiques	23
4.2.3. Descripteurs géométriques	24
4.2.4. Descripteurs électroniques	25
4.3. Modèles es statistiques QSAR ¹⁷	25
4.4. Interprétation et validation d'un modèle QSAR	26
3.4.1. Validation interne.....	26
4.4.2. Validation externe	27
5. Test de la signification globale de la régression	27
5.1. Coefficient de détermination (R^2)	27
Références du chapitre	29

Chapitre III : Méthodologies, Résultats et discussions

1-Introduction	32
2. Ensemble de molécules	32
3. Dessin et optimisation des structures	33
4. Génération des descripteurs moléculaires	36
5. Sélection des variables et formation du modèle	40
Références bibliographiques	44
Conclusion générale	46
Résumé	47

Liste des figures

Chapitre I : Généralités sur les glycosidases et leurs inhibiteurs

Figure I.1 : Hydrolyse simplifiée de la liaison glycosidique.	5
Figure I.2 : Simple mode de la cinétique enzymatique.	8
Figure I.3 : Inhibition compétitive	9
Figure I.4 : Inhibition non compétitive.	9
Figure I.5 : Mode d'action d'un inhibiteur non compétitive.....	10
Figure I.6 : La cinétique enzymatique des inhibiteurs irréversible	11
Figure I.7 : Structures des glucides imitant l'acarbose, le voglibose et le miglitol.....	12
Figure I.8 : Structures chimiques de quelques dérivés de flavanoides d'origine naturelle inhibiteurs d' α -glucosidases.	12
Figure I.9 : Dérivés de pyrrole 1, 2 et 3, et leurs inhibiteurs les plus actifs 1a, 2a et 3a respectivement.....	13
Figure I.10 : Dérivés 9 du dihydropyrano [2,3-c] pyrazole et l'inhibiteur le plus actif (9a).	14
Figure I.11 : Dérivés de la 2-indolcarbohydrazone (12) et l'inhibiteur le plus actif 12a.	14
Figure I.12 : L'IC50 des dérivés les pus actif.	15

Chapitre II : Technique de modélisation QSAR

Figure II.1 : présentation de la méthodologie de QSAR.	21
Figure II.2 : Les 5 étapes de base de la construction du modèle de QSAR.....	22
Figure II.3 : Exemple d'un descripteur constitutionnel de la molécule :.....	23
Figure II.4 : exemple d'un descripteur topologique de deux molécules.....	24
Figure II.5 : Résultats de l'analyse 3D-QSAR des activités inhibitrices du TGF b des DHP	25

Chapitre III : Méthodologies, Résultats et discussions

Figure III.1 : Les motifs inhibiteurs de l' α - glucosidase étudiés.....	33
Figure III.2 : Matrice de corrélation de tout l'ensemble de descripteurs.	40
Figure III.3 : Diagramme de pIC50 (exp) en fonction de pIC50 (pred).	43

Liste des tableaux

Chapitre I : Généralités sur les glycosidases et leurs inhibiteurs

Tableau I.1 : Mécanismes réactionnels et acides aminés impliqués dans la catalyse enzymatique des familles des glycosidases classées en clans8.	6
---	---

Chapitre II : Technique de modélisation QSAR

Tableau II.1 : Table d'analyse de variance.....	28
--	----

Chapitre III : Méthodologies, Résultats et discussions

Tableau III.1 : Descripteurs moléculaires utilisés l'étude QSAR.	36
Tableau III 2 : pIC50 expérimentales et calculés par le modèle.	41
Tableau III.3 : Valeur statistique de modèle obtenu.	43

Introduction générale

Introduction générale

Les glycosidases sont une famille d'enzymes présente chez presque tous les êtres vivants. Elles ont un rôle capital dans 8600 processus biologiques connus¹. Parmi ces enzymes qui catalysent l'hydrolyse des liaisons glycosidique, l' α -glucosidase (EC 3.2.1.20) impliquée dans l'étape finale de la digestion des carbohydrates de l'alimentation de l'être humain en permettant la dégradation complète des oligosaccharides libérés par l' α -amylase salivaire et pancréatique et non absorbés par le corps. Ce processus permet la libération du glucose pour être ensuite véhiculé par le sang vers les organes.

Une grande importance est donnée aux inhibiteurs de l' α -glucosidase dans l'objectif d'enrichir cette classe thérapeutique. Malheureusement, le manque d'information détaillée sur le mécanisme d'inhibition de l' α -glucosidase d'origine humaine, le coût et l'indisponibilité de cette enzyme sur le marché ont poussé les chercheurs à utiliser les outils de la modélisation statistique et moléculaire pour développer de nouvelles structures de base afin d'enrichir cette classe thérapeutique d'inhibiteurs et minimiser le coût financier des tests expérimentaux³⁻².

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab initio ou semiempirique par exemple la PM3 ...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées⁴.

Les objectifs de la modélisation moléculaire sont principalement : la visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales, l'obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies et la prédiction qualitative des propriétés des molécules⁵.

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation⁶.

QSAR (Quantitative structure Activity Relationship) est parmi les nouvelles techniques de modélisation, mettant en jeu des relations de structure avec l'activité. Elles prennent de plus en plus d'importance dans les études de la conception des précurseurs (lead compounds). Ce sont des techniques alternatives et complémentaires aux techniques expérimentales in vitro et in vivo dans les phases très précoces du développement des médicaments. Un outil qui permet une prédiction rapide d'une ou plusieurs propriétés biologique⁷.

Introduction générale

La découverte d'une telle relation permet de prédire les propriétés physiques et chimiques ainsi que l'activité biologique des composés, de développer de nouvelles théories ou de comprendre les phénomènes observés. Elle permet également de modéliser d'analyser des familles de composés et de prévoir et de sélectionner ceux possédant une activité biologique potentielle^{8,9}.

Pour atteindre cet objectif, nous avons envisagé de produire de modèle QSAR pour un ensemble de dérivés de la pyridine à base d'hydrazinyl arylthiazole. Le modèle doit s'articuler sur trois points essentiels (l'ensemble de molécules ; les descripteurs ; la sélection des descripteurs et l'analyse statistique).

Nous avons utilisé l'analyse statistique par l'application « Régression Linéaire Multiple ». Cette technique présente l'avantage de pouvoir interpréter quantitativement l'influence de chacun des descripteurs du modèle sur l'activité.

Dans ce contexte, ce mémoire est présenté comme suit :

Une étude bibliographique exposée sous forme de deux chapitres, le premier représente un aperçu général sur les glycosidases et les inhibiteurs les plus significatifs.

Le deuxième chapitre intitulé « technique de modélisation QSAR » présente la méthode QSAR, son principe, son application et les différentes étapes à respecter pour la réaliser.

Le troisième chapitre est consacré à la méthodologie du travail réalisé dans cette étude, aux résultats obtenus et à leurs discussions.

Enfin, nous terminerons par une conclusion générale et des perspectives.

Références de l'introduction

1. L. EL BLIDI, "Synthèse chimio-enzymatique et évaluation d'inhibiteurs potentiels de glycosidases, analogues de la valioline" Thèse de doctorat, Université BLAISE PASCAL, France, 2006.
2. A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, "Combinatorial Library Design and Evaluation: Principles, Software Tools, and Applications in Drug Discovery" Ed. Marcel Dekker, Inc. Etats Unies, 2001.
3. T. I. Oprea, "Cheminformatics in Drug Discovery" Ed. WILEY-VCH Verlag. Allemagne, 2005.
4. (S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, Journal de la Société Algérienne de Chimie. 14(2004)27.
5. (S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, 2002.) J.Acar, La recherche.314(1998)50
6. (J.Acar, La recherche.314(1998)50
7. (Khairedine KRAIM , Thèse de doctorat, Université de Guelma, 2009)
8. A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, "Combinatorial Library Design and Evaluation: Principles, Software Tools, and Applications in Drug Discovery" Ed. Marcel Dekker, Inc. Etats Unies, 2001.
9. F. Li, H. Wu, L. Li, X. Li, J. Zhao, W. J. G. M. Peijnenburg, Ecotoxicol. Environ. Saf. 80, 2012, 273–279.

Chapitre I :
Généralités sur les glycosidases
et leurs inhibiteurs

1. Les glycosidases

1.1. Généralités

Les glycosidases (glycoside hydrolases) sont des enzymes très répandues et impliquées dans un grand nombre de processus biologiques fondamentaux du métabolisme des sucres : la digestion des polysaccharides alimentaires dans la bouche et l'intestin grêle, la dégradation des polysaccharides au niveau du lysosome, ou encore la glycosylation des protéines au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi¹.

L'action principale des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase se produit sur l'hyper-glycémie sans effets directs sur la sécrétion d'insuline. Il s'agit d'agents hypoglycémisants oraux de première ligne. Dans les cas de diabète léger, les inhibiteurs de l' α -glucosidase sont utilisés en monothérapie, tandis que dans les cas de diabète grave, ils sont utilisés en association avec l'insuline ou d'autres médicaments.

1.2. Rôle physiologique des glycosidases

Les glycosidases catalysent la dégradation hydrolytique des polysaccharides en oligosaccharides et en hydrates de carbone monomères (**Figure I.1**). De toutes les enzymes présentes dans la nature, ce sont les plus abondantes, les plus évoluées et comptent parmi les plus efficaces. Elles arrivent à augmenter jusqu'à 1017 fois la vitesse de la réaction de coupure de la très stable liaison glycosidique C-O ($347 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)²

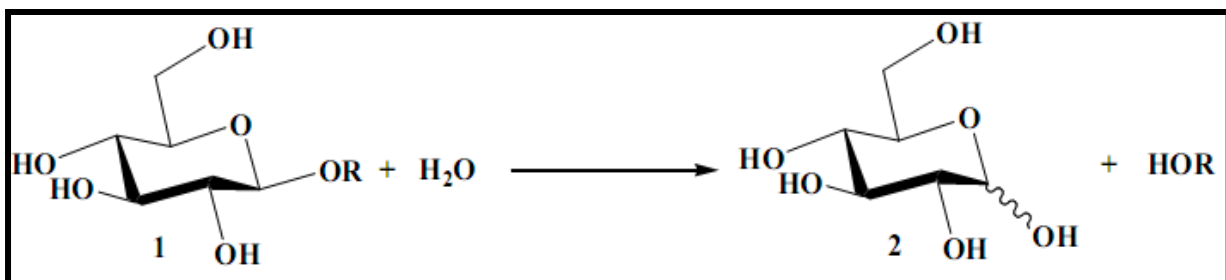


Figure I.1 : Hydrolyse simplifiée de la liaison glycosidique.

1.3. Classifications des glycosidases

1.3.1. Classification traditionnelle

Dans la nomenclature de l'Union Internationale de Biochimie et de Biologie Moléculaire (IUB-MB) basée sur le type de réaction catalysée et la spécificité de substrat, les glycosidases possèdent un numéro du type EC 3.2.1.x. Les trois premiers chiffres indiquent qu'elles hydrolysent des liaisons O-glycosidiques, le dernier (x) est variable et dépend du substrat transformé³. Cette classification systématique permet de nommer précisément la spécificité de

substrat d'une enzyme et possède en outre, l'avantage de pouvoir classer rapidement une enzyme. Cependant, ce système ne tient pas compte des similarités de séquence protéique et donc de la structure tridimensionnelle.

De plus, cette classification n'est pas systématique quant au mécanisme d'action des enzymes. Elle paraît mal adaptée aux glycosidases qui peuvent agir sur différents substrats et elle ne reflète pas les aspects structuraux des enzymes.

1.3.2. Classification structurale

Bernard Henrissat, à partir de 1989, à chercher une autre alternative pour classer ces enzymes selon leurs propriétés structurales. Il a donc créé une classification, basée sur la similarité de séquences en acides aminés.⁴ Elle est basée sur la détection de segments structuraux constituant le cœur hydrophobe des protéines globulaires. Grâce à cette approche, des similarités dans le repliement tridimensionnel peuvent être détectées entre les protéines. Les séquences ayant une forte similarité entre elles ont été classées dans les mêmes familles.⁵

Toutes les glycosidases agissent généralement par un mécanisme qui implique deux résidus importants. Chez ces enzymes, les acides aminés catalytiques sont le plus souvent des aspartates et/ou des glutamates (Tableau 1).

Cet effort a abouti à la classification de 291 séquences en acides aminés en 35 familles de glycosidases différentes. Cette courte liste de familles a été, par la suite, mise à jour plusieurs fois⁶. A l'heure actuelle, 133 familles de glycosidases différentes sont répertoriées et peuvent être consultées sur internet.

Par ailleurs, beaucoup de ces familles, présentant des similarités dans le repliement tridimensionnel des enzymes qu'elles contiennent, ont été regroupées pour former des clans ou super-familles⁷. On dénombre actuellement 14 clans (Clan GH : Clan des GlycosylHydrolases) appelés A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M et N (Tableau I.1).

Tableau I.1 : Mécanismes réactionnels et acides aminés impliqués dans la catalyse enzymatique des familles des glycosidases classées en clans⁸.

Clan de glycosidases	Famille de glycosidases	Nombre de Familles	Mécanisme réactionnel	Residus catalytiques impliqués dans la catalyse enzymatique (acide-base/nucléophile)
GH-A	1, 2, 5, 10, 17, 26, 30, 35, 39, 42, 50, 51, 53, 59, 72, 79, 86, 113, 128	19	rétection	Glu Glu

GH-B	7, 16	2	rétection	Glu Glu
GH-C	11, 12	2	rétection	Glu Glu
GH-D	27, 31, 36	3	rétection	Asp Asp
GH-E	33, 34, 83, 93	4	rétection	Tyr+Glu non connu
GH-F	43, 62	2	inversion	non connu non connu
GH-G	37, 63	2	inversion	non connu non connu
GH-H	13, 70, 77	3	rétection	Asp Glu
GH-I	24, 46, 80	3	inversion	non connu ou Asp non connu ou Glu
GH-J	32, 68	2	rétection	Asp Glu
GH-K	18, 20, 85	3	rétection	oxygène carbonyle Glu
GH-L	15, 65, 125	3	inversion	Glu ou phosphate Glu
GH-M	8, 48	2	inversion	Asp ou non connu Glu
GH-N	28, 49	2	inversion	Asp Asp

2. Inhibition enzymatique

2.1. Bref rappel sur la cinétique enzymatique

Il existe plusieurs mécanismes enzymatiques différents pouvant décrire la réaction catalysée par les enzymes. En 1913, *Leonor Michaëlis* et *Maud Menten* ont proposé un modèle simple, dans lequel les enzymes, dites *Michaëlinnes*, fonctionnent selon le mode suivant : un substrat S se lie avec une enzyme E pour donner un intermédiaire ES, puis cet intermédiaire se dissocie pour donner un produit P avec régénération de l'enzyme E^{9,10}. (Figure I.2)

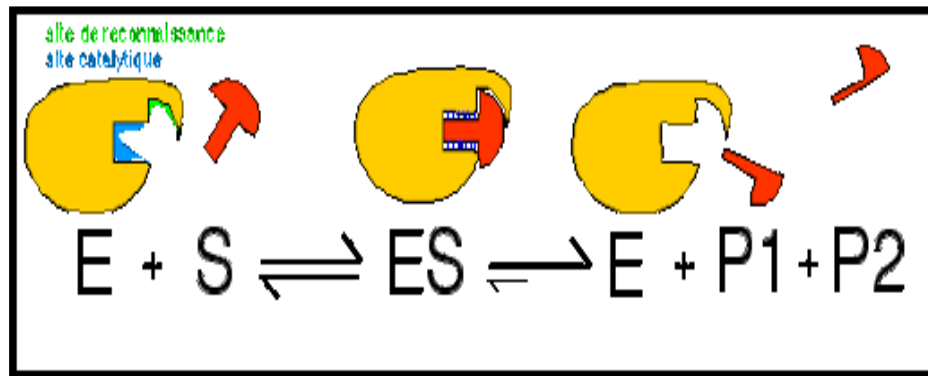


Figure I.2 : Simple mode de la cinétique enzymatique.

2.2. Types d'inhibition enzymatique

Si la vitesse d'une réaction enzymatique diminue dans des conditions où l'enzyme n'est pas dénaturée, cela signifie que l'enzyme est inhibée¹¹.

De nombreuses substances modifient l'activité d'une enzyme en s'y combinant, ce qui altère la liaison du substrat et/ou sa constante catalytique. Les substances qui diminuent ainsi l'activité d'une enzyme sont appelées des inhibiteurs.

Les inhibiteurs d'enzymes peuvent être classés en deux types : inhibiteurs réversibles et inhibiteurs irréversibles. Les inhibiteurs réversibles s'associent à l'enzyme de manière non covalente, alors que les inhibiteurs irréversibles forment des liaisons covalentes stables avec l'enzyme. L'effet net de l'inhibition correspond à une diminution de la concentration de l'enzyme active¹².

2.2.1. Inhibition réversible

On distingue dans l'inhibition réversible trois catégories principales : les inhibiteurs compétitifs, non compétitifs et incompétitifs.

a) Inhibition compétitive

Inhibiteur compétitive est un inhibiteur enzymatique qui agit en se liant à un site actif libre d'une enzyme à la place d'un substrat, ce qui bloque la réaction normalement catalysée par l'enzyme (**Figure I.3**). L'inhibiteur (I) entre en compétition directement avec le substrat (S) pour un site actif de l'enzyme (E). La fixation de l'inhibiteur empêche celle du substrat et réciproquement. Leurs fixations sont mutuellement exclusives. Il y a donc formation de deux complexes (EI) et (ES). La présence du complexe (EI) ralentit la réaction de formation de produit (P) en diminuant la concentration de l'enzyme libre (E)¹³.

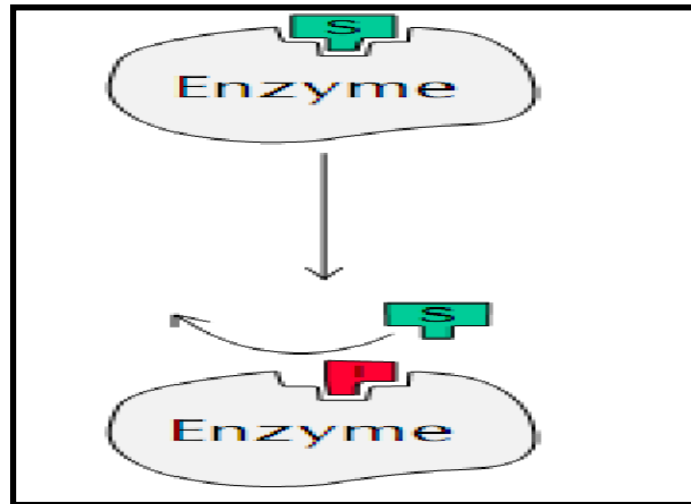


Figure I.3 : Inhibition compétitive

b) Inhibition incompétitive

Un inhibiteur incompétitif ne se fixe jamais à l'enzyme libre mais seulement à l'enzyme complexée avec le substrat ES et empêche la formation des produits (**Figure I.4**). Généralement, la liaison du substrat sur l'enzyme entraîne une modification de la conformation de l'enzyme, révélant ainsi un site de fixation pour l'inhibiteur. L'inhibiteur, en retour, modifié la conformation du site actif de l'enzyme, et empêche la réaction¹⁴.

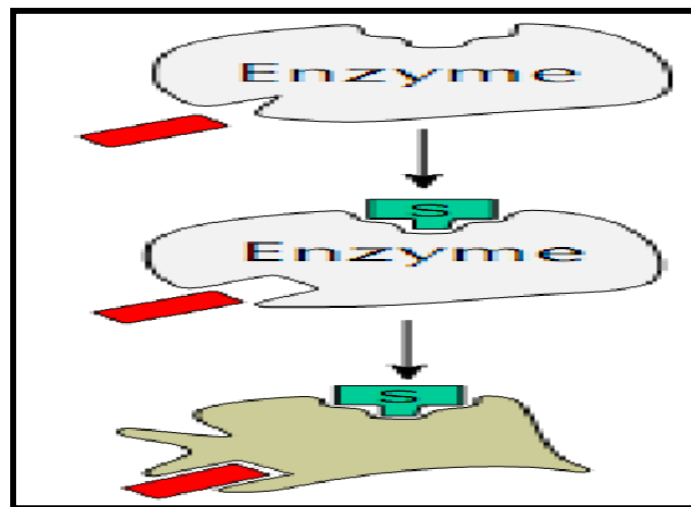


Figure I.4: Inhibition non compétitive.

C) Inhibition non compétitive

Dans le cas d'inhibition non compétitive, l'inhibiteur n'a aucune influence sur la fixation du substrat, les sites de fixation du substrat et de l'inhibiteur sont distincts : le substrat se lie au site actif, et l'inhibiteur à un autre site de fixation (**Figure I.5**).

L'inhibiteur entraîne une modification de la conformation du site actif, ce qui empêche la transformation du substrat en produit mais n'influe pas sur la reconnaissance entre l'enzyme et le substrat¹⁵.

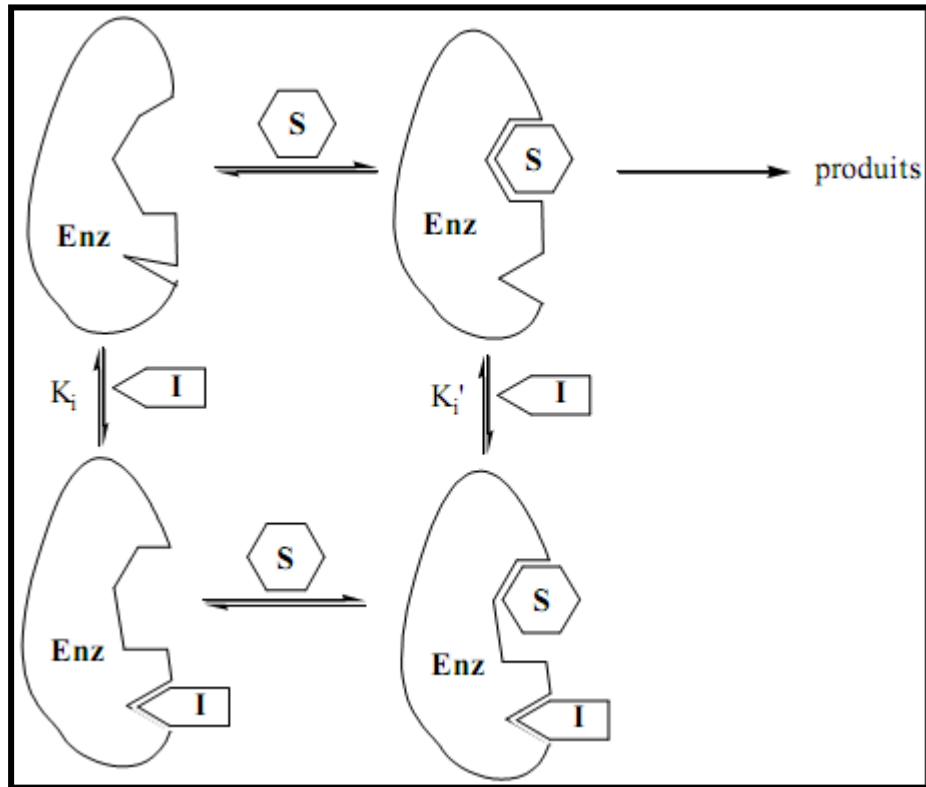


Figure I.5 : Mode d'action d'un inhibiteur non compétitive.

2.2.2. Inhibition irréversible

L'action d'un inhibiteur est irréversible quand il se forme une liaison covalente entre l'enzyme et l'inhibiteur. Ce type d'inhibiteur est appelé inactivateur¹⁶.

La cinétique de la réaction est similaire à celle d'une réaction en présence d'un inhibiteur non compétitif car il y a perte d'enzyme actif. Mais, contrairement à ce qui se passe dans l'inhibition réversible, la dilution ou la dialyse de la solution contenant le complexe enzyme-inhibiteur (EI) ne restaure pas l'activité enzymatique car le complexe ne peut pas se dissocier (Figure I.6).

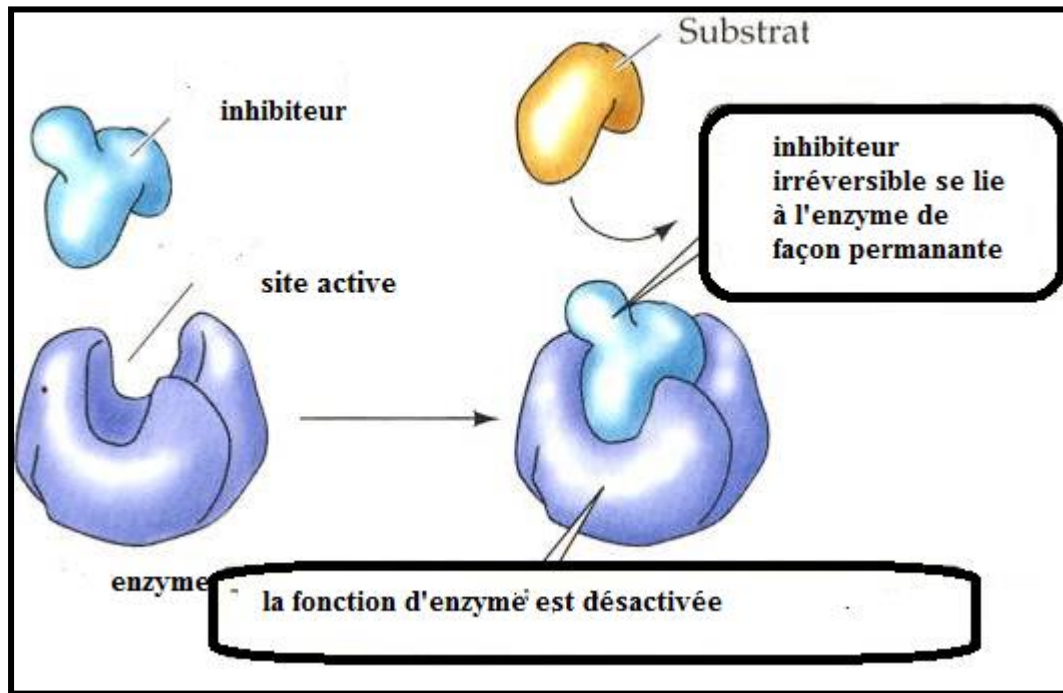


Figure I.6: La cinétique enzymatique des inhibiteurs irréversibles

2.3. Mesure du paramètre IC₅₀

L'IC₅₀ est la concentration en inhibiteur nécessaire pour inhiber l'interaction ligand-protéine à 50%. D'autre façon, l'IC₅₀ représente la concentration d'inhibiteur pour laquelle la vitesse initiale de formation de produit diminue jusqu'à la moitié de sa valeur mesurée en absence d'inhibiteur.

3. Inhibiteurs des glycosidases

3.1. Les inhibiteurs mimétiques

Actuellement, des glucides imitant l'acarbose, le voglibose et le miglitol (**Figure I.7**) sont en usage clinique. Ils se lient de manière réversible à l' α -glucosidase et interrompent l'hydrolyse des saccharides. Les effets secondaires de l'utilisation de ces médicaments sont principalement gastro-intestinaux et comprennent des nausées, des ballonnements, de la diarrhée, des douleurs abdominales et des flatulences^{17,18}.

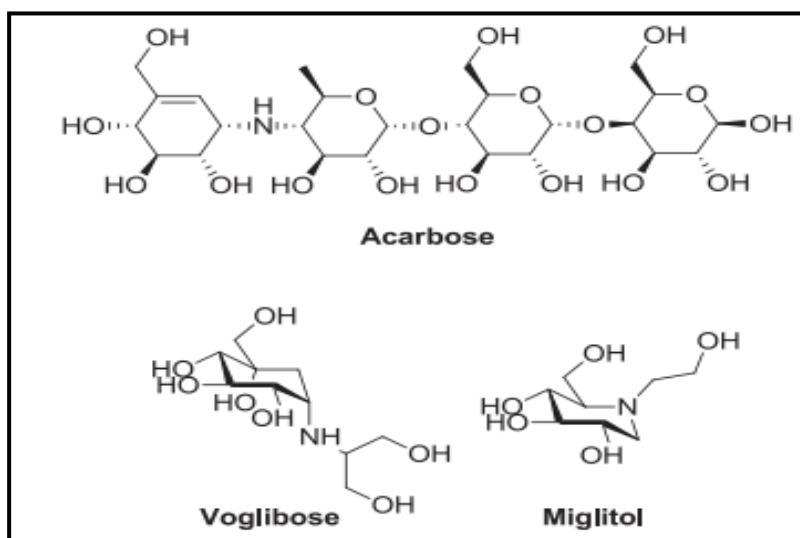


Figure I.7: Structures des glucides imitant l'acarbose, le voglibose et le miglitol.

3.2. Les inhibiteurs non-mimétiques

Les flavonoïdes présents dans les végétaux ont suscité un grand intérêt depuis les années 90 en raison de leur effet bénéfique sur la santé humaine notamment dans le traitement de troubles métaboliques comme l'obésité et le diabète¹⁹.

Plusieurs études ont été rapportées dans la littérature sur le pouvoir inhibiteur de ces composés et de leurs dérivés sur les glycosidase. Le vitexine et l'isovitexine, isolés à partir de l'extrait éthanolique du haricot Azuki (*vignaangularis*)²⁰ présentent un pouvoir inhibiteur sur les α -glucosidases intestinales.

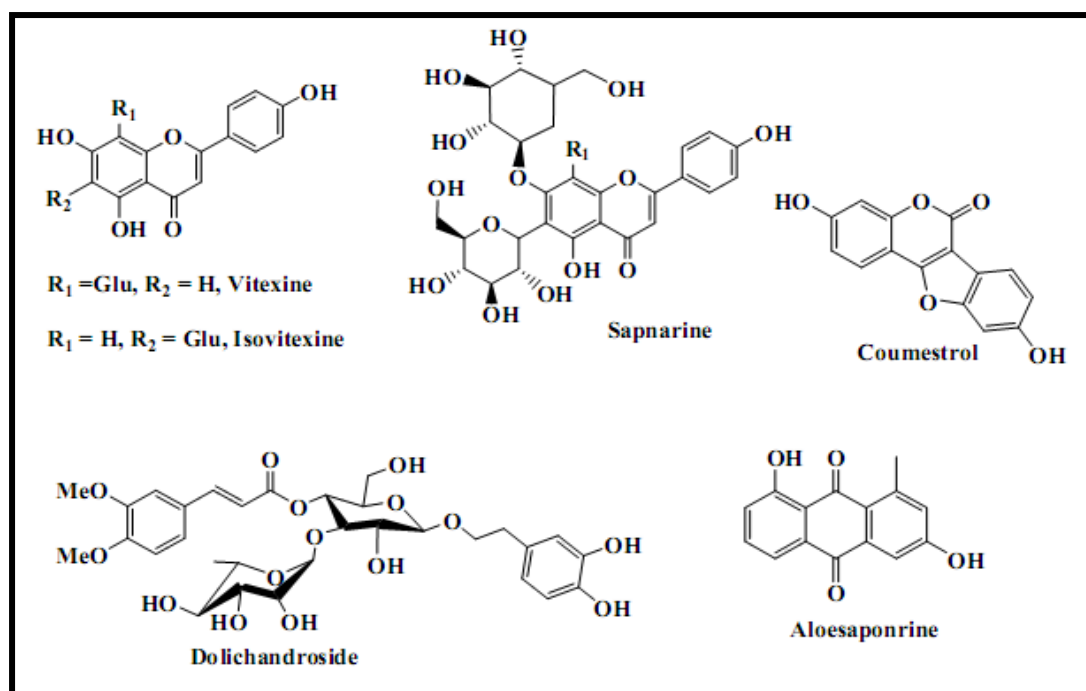


Figure I.8 : Structures chimiques de quelques dérivés de flavanoides d'origine naturelle inhibiteurs d' α -glucosidases.

3.3. Inhibiteurs hétérocycliques synthétisés

La mise en œuvre d'inhibiteurs d'alpha-glucosidase est actuellement un objectif de choix pour les chercheurs, dans ce que se suit nous décrirons quelques inhibiteurs hétérocycliques synthétisés d'alpha-glucosidase représentatifs de différentes familles.

3.3.1. Dérivés du pyrrole

Le noyau pyrrole est un hétérocycle azoté à 5 chaînons. Il est l'un des hétérocycles simples les plus étudiés. Il représente ainsi l'unité structurale de base des porphyrines de l'hème et de la chlorophylle, deux pigments essentiels à la vie. Ce composé naturel possède des propriétés biologiques et médicinales, y compris les effets hépatoprotectrices, antidépressives, anti-ulcéreuses, neuroprotectrices, antivirales, antitumorales et antituberculeuses⁴⁻⁵. Les analogues du pyrrole connus comme inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ont été étudiés par Telvekarand et al²¹. Ils ont mis au point une nouvelle voie multicomposant pour accéder aux dérivés du pyrrole (1) qui ont montré une activité d'inhibition prometteuse dans la gamme des valeurs de l'IC₅₀ de 0,77 à 4,1 μM (**Figure I.9**).

Chaudhry et al²² ont préparé une série de dérivés de la pyridazine-pyrrole (2) qui ont montré des activités inhibitrices prometteuses en comparaison avec le composé de référence. Le dérivé (2a) a donné la meilleure activité inhibitrice avec une valeur d'IC₅₀ de 19 μM (**Figure I.9**).

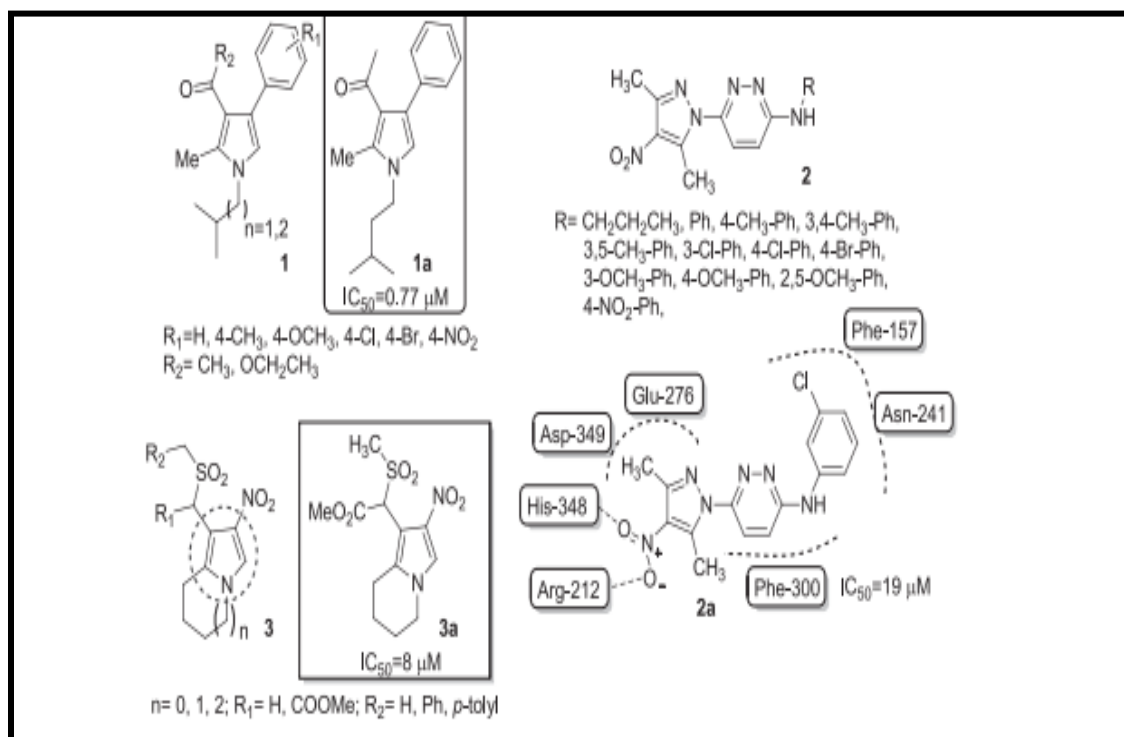


Figure I.9: Dérivés de pyrrole 1, 2 et 3, et leurs inhibiteurs les plus actifs 1a, 2a et 3a respectivement.

3.3.2. Dérivés du pyrazole

Kashtoh et al²³ ont préparé une série de dérivés de dihydropyrano [2,3-c] pyrazole (9), certains dérivés présentent des activités inhibitrices élevées que la norme. Les valeurs d'IC₅₀ allant de 54 mM à 180 mM. Le dérivé le plus actif (9a) est substitué par le 4-nitrophényle (**Figure I.10**). D'autres composés synthétisés ayant des phényles ou des furanes ortho/méthano-nitro-substitués sur le cycle phényle sont révélés inactifs. L'étude cinétique montre que le composé (9a) a un mode d'inhibition non compétitif.

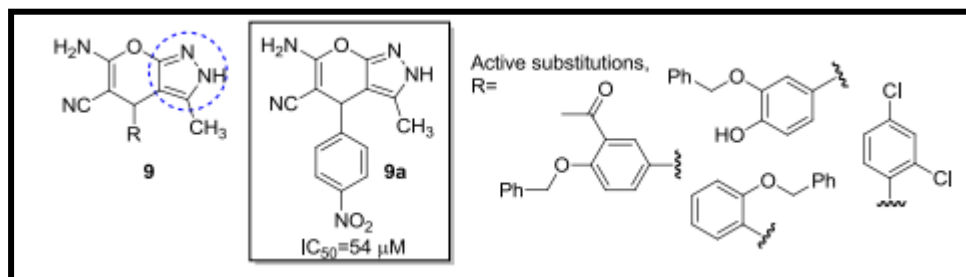


Figure I.10 : Dérivés 9 du dihydropyrano [2,3-c] pyrazole et l'inhibiteur le plus actif (9a).

3.3.3. Dérivés de l'indole

Les inhibiteurs de l' α -glucosidase à base de l'indole ont été découverts par Tahaand et al²⁴. Ils ont préparé vingt-huit dérivés deuzes entre eux présentent une bonne activité inhibitrice. Le composé (12a) s'est révélé d'être l'inhibiteur le plus actif avec une IC₅₀ de 2,3 mM ce composé était 400 fois plus puissant que le composé standard (**Figure I.11**). Les études SAR ont montrés que l'inhibition par ces dérivés dépend de la nature et de la position des différents groupes électroniques présents sur un autre cycle aromatique que l'indole. Les études de docking de composé (12a) ont montré que trois groupes hydroxyles de la chaîne latérale aromatique ont formés des interactions avec les résidus Arg 439, Asp 214 et Glu 216 et que la partie indole a présenté des interactions avec le résidu Phe 157. Il a été observé que les dérivés ayant une délocalisation restreinte de la densité électronique en raison de positions spécifiques des groupes riches en électrons étaient plus actifs que les autres.²⁵

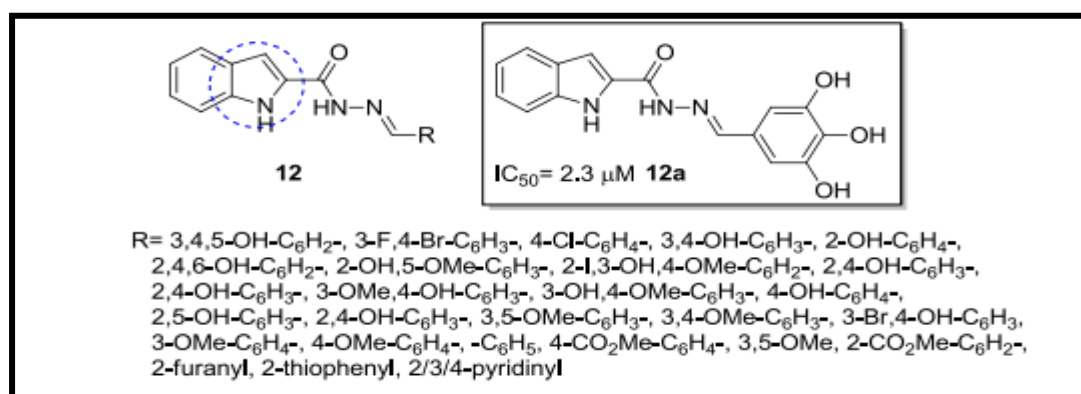


Figure I.11 : Dérivés de la 2-indolcarbohydrazone (12) et l'inhibiteur le plus actif 12a.

3.3.4. Dérivés de pyridine à base d'hydrazinyl arylthiazole

Les dérivés de la pyridine à base d'hydrazinyl arylthiazole ont été synthétisés via une réaction en deux étapes et caractérisé par les techniques spectroscopiques. Tous les dérivés synthétisé montre une activité inhibitrice considérable via l' α -glucosidase, la plupart entre eux révélé plus actif par rapport au composé standard (acarbose) (**Figure I.12**).

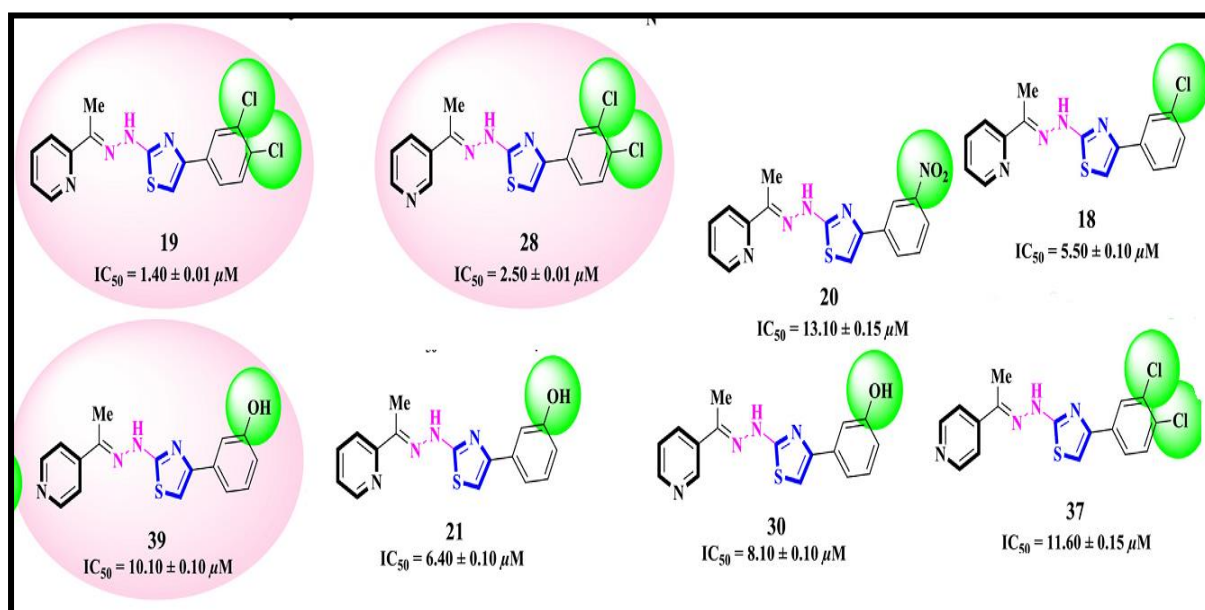


Figure I.12: L' IC_{50} des dérivés les plus actifs.

4. Conclusion

Les α - Glucosidases (α -D-glucoside glucohydrolase EC. 3.2.1.20) sont des enzymes attachées à la membrane et situées à l'épithélium du petit intestin. Elles hydrolysent la liaison α -du glucopyranoside, libérant ainsi le α - D- glucose de l'extrémité non réductrice du sucre. Elles sont également des cibles thérapeutiques intéressantes pour le traitement de diverses pathologies comme le diabète. Le manque d'information structurale sur la nature des interactions existe entre les α -glucosidases et les inhibiteurs lui a rendu difficile la conception de bons précurseurs. Les études quantitatives structure-activité (QSAR) constituent une méthode puissante pour la découverte des composés biologiquement actifs ainsi que pour la prévision de l'activité selon les propriétés physiques et chimiques résultantes.

QSAR (Quantitative structure Activity Relationship) est parmi les nouvelles techniques de modélisation, mettant en jeu des relations de structure avec l'activité. La présentation de cette technique sera développée dans le chapitre ²⁶.

Références du chapitre

1. L. EL BLIDI, "Synthèse chimio-enzymatique et évaluation d'inhibiteurs potentiels de glycosidases, analogues de la valioline" Thèse de doctorat, Université BLAISE PASCAL, France, 2006.
2. C. OUAIRY, « Synthèse de nouveaux glycoimidazoles, inhibiteurs potentiels de glycosidases préparation et utilisation en synthèse de glutaconaldéhydes oxydés en position 2 et de n-acylaminopentadiénals » Thèse de doctorat, Université Paris-sud, France, 2011.).
3. G. Placier, «Caractérisation d'une α -D-galactosidase acide d'Achatine strictement spécifique du seul résidu β -D-galactosyle. Applications potentielles». Thèse doctorat. Université de Nantes, France, 1999.
4. L. EL BLIDI, "Synthèse chimio-enzymatique et évaluation d'inhibiteurs potentiels de glycosidases, analogues de la valioline" Thèse de doctorat, Université BLAISE PASCAL, France, 2006.
5. F. CAMPS BRES, « Synthèse d'aminocyclitols, inhibiteurs potentiels de glycosidases lysosomales, via des aldolases » Thèse de Doctorat, Université BLAISE PASCAL, France, 2010.
6. C. Rye, S. Withers, Curr.Opin. p4, 2000.
7. B. Saha, J. Ind. Microbiol. Biotechnol. p30, 2003.
8. F.ali et autres, Journal européen de chimie médicinale, article, p138, 2017.
9. V. Yip, A. Varrot, G. et autres, thèse de doctorat, p126, 2004.
10. G. Placier, «Caractérisation d'une α -D-galactosidase acide d'Achatine strictement spécifique du seul résidu β -D-galactosyle. Applications potentielles». Thèse de doctorat. Université de Nantes, France, 1999.
11. M. R. Stam, « Evolution et prédiction des activités des glycosides hydrolases » Thèse doctorat de l'Université Aix-Marseille1, France, 2006.
12. B. Henrissat, et autres, thèse de doctorat,p 81, 1989.
13. h. c. b.-l. w. c. Cours de cinétique enzymatique, consulté le 12-09-2020.
14. R. Benchoucha, Cour biochimie, 1er année médecine. Consulté le 12-09-2020.
15. Keillor JW. Inhibition des réactions enzymatiques. BCM 2504. Enzymologie 2004.
16. B. Henrissat, et autres, Plant Physiol. 107, 1995.
17. H.S. Yee, N.T. Fong, un rapport de la sécurité et de l'efficacité de l'acarbose dans le diabète sucré, Pharmacotherapy 16, 1996
18. C.S. Mizuno, et autres, Type 2 le diabète et les antiglycémiques oraux, Curr. Med. Chem. 15, 2008

Références Bibliographique

19. SI Rizvi, MA Zaid. Impairment of sodium pump and Na/H exchanger in erythrocytes from non-insulin dependent diabetes mellitus patients: effect of tea catechins *Clinic. Chim. Acta*, 354(1-2), 2005, 59-67.
20. Yao Y., Cheng X.Z., Wang L.X., Wang S.H., Ren G.X. A determination of potential α -glucosidase inhibitors from azuki beans (*Vigna angularis*) *Int. J. Mol. Sci.* 2011; 12:6445–6451
21. F. Chaudhry, et autres, Synthèse verte, études d'inhibition de l' α -glucosidase de la levure et docking moléculaire de la pyrazolylpyridazine, *Bioorg.* Thèse de doctorat, 2017
22. H. Kashtoh, et autres, Dihydropyrano [2,3-c] pyrazole : nouveaux inhibiteurs in vitro de l' α -glucosidase de la levure, thèse de doctorat.
23. M. Taha, et autres, Évaluation des 2-indolcarbohydrazones comme puissants inhibiteurs de l' α -glucosidase, études in silico et prévisions stéréochimiques basées sur la DFT, *Bioorg.* (Thèse de doctorat, 2015) 24e35.
24. G. Placier, «Caractérisation d'une β -D-galactosidase acide d'Achatine strictement spécifique du seul résidu β -D-galactosyle. Applications potentielles». Thèse doctorat. Université de Nantes, France, 1999.
25. M.Dhameja, P.Gupta, *Journal européen de chimie médicinale*, article, 2019.
26. N. Margossian, *Le règlement REACH - La réglementation européenne sur les produits chimiques*, Dunod / L'Usine Nouvelle, Paris, 2008.

Chapitre II : Technique de modélisation QSAR

1. Introduction

Le développement d'outils informatiques fiables couplée à la croissance de la puissance informatique a permis la mise en place des techniques de modélisation moléculaire, qui devenues, actuellement des outils indispensables dans le domaine de la conception des médicaments.

La modélisation moléculaire a connu ces dernières décennies un essor très important dans de nombreux branches d'applications à savoir la structure électronique de l'atome, des molécules et des complexes organométalliques, l'évaluation de leurs propriétés spectroscopiques et magnétiques ou encore la structuration de molécules d'intérêts biologiques. Il s'agit de l'ensemble des techniques permettant d'étudier et de traiter les problèmes chimiques sur un ordinateur sans avoir besoin d'aller dans la salle de manipulation pour monter des expériences.

L'utilisation de méthodes alternatives à l'expérimentation, parmi lesquelles les relations quantitatives structure propriété/activité (RQSP/RQSA) sont devenues d'un grand intérêt et sont même recommandées dans les nouvelles réglementations ^{1,2}

L'élaboration des modèles mathématiques QSPR/QSAR reliant les propriétés physicochimiques et les activités biologiques à la structure moléculaire permet, d'une part, d'expliquer l'origine de ces activités/propriétés et, d'autre part, de les prédire pour des

2. Historique

Il y a plus d'un siècle et demi, en 1863, Crois ³ a observé que le point d'ébullition et le point de fusion des alcanes augmente avec le nombre d'atomes de carbone et la masse moléculaire. Il a observé également une diminution de la solubilité dans l'eau des alcools avec l'augmentation du nombre d'atomes de carbone et la masse moléculaire, cela est considéré depuis comme la première formulation générale en QSAR. Cinq ans après, en 1868, Crum – Brown et Fraser ⁴ postulèrent que « l'activité biologique d'une molécule est une fonction de sa constitution chimique ». Quelques décennies plus tard, en 1893, Richet ⁵ a montré que la cytotoxicité de certains composés organiques était inversement proportionnelle à leur solubilité dans l'eau.

A la fin du 19^{ème} siècle, Meyer en 1899 et Overton en 1901 ⁶⁻⁷, ont indépendamment observé « une relation linéaire entre l'activité des narcotiques et leur coefficient de partage huile-eau ».

Six ans après, en 1907, Fühner et Neubauer⁸ ont montré pour une série de narcotiques homologues, que l'activité augmentait en fonction de la progression géométrique de la série de composés, ceci montrant l'importance de la contribution d'additivité de groupements fonctionnels pour l'activité biologique.

3. Principe de QSAR

Le principe des méthodes QSAR est, comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative la structure moléculaire, codée par des propriétés moléculaires appelées descripteurs, avec une activité en utilisant des méthodes d'analyse de données⁹. Par ces relations nous pouvons développer des modèles prédictifs de la forme générale suivante :

$$\text{Activité} = f(\text{descripteurs moléculaires})$$

L'objectif de ces méthodes est alors d'analyser les données structurales afin de déterminer les facteurs influençant l'activité mesurée¹⁰.

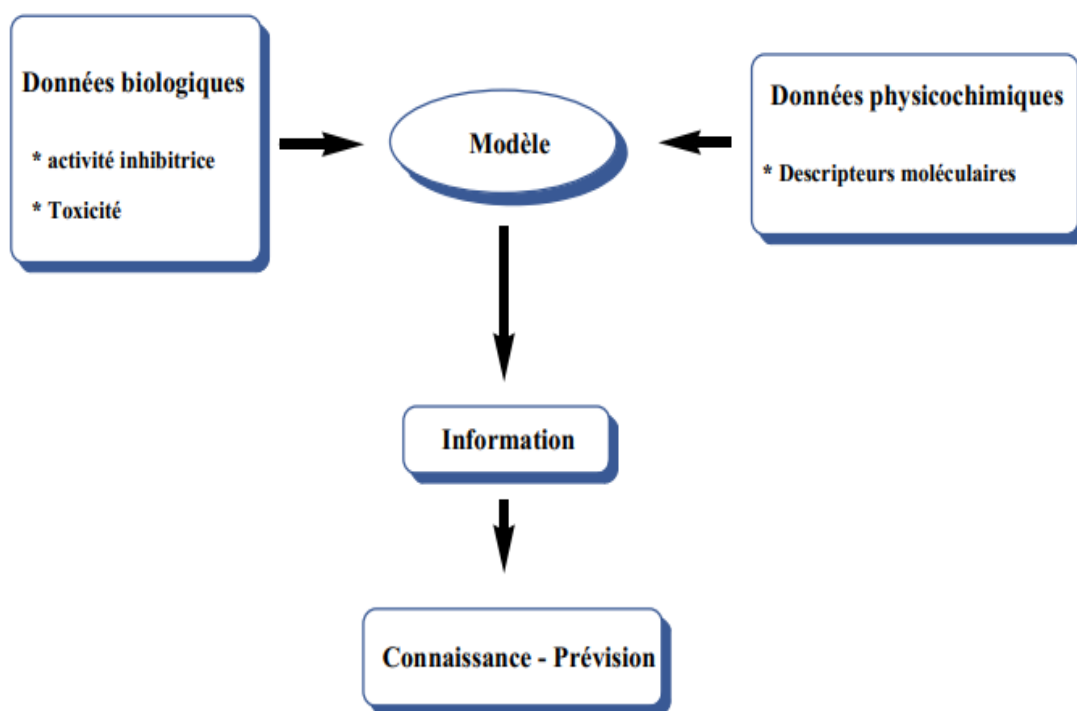


Figure II.1 : présentation de la méthodologie de QSAR.

Il y a plusieurs raisons pratiques qui justifient l'utilisation des études QSAR¹¹.

- Pour prédire les propriétés de l'activité biologique et physico-chimiques par des moyens rationnels.
- Economie sur le coût de développement de produits (exemple de l'industrie pharmaceutique, des pesticides, des détergents,...etc.).
- Les prévisions pourraient réduire l'exigence de tests longs et coûteux pratiqués sur les animaux.

4. Méthodologie générale d'une étude QSAR

En général, pour prédire l'activité biologique par la méthode QSAR, la construction du modèle mathématique est effectuée en 5 étapes de base (**figure II.2**).

4.1. L'ensemble des données

L'ensemble des molécules utilisées dans l'étude de QSAR sont collectées soit directement à partir des mesures expérimentales, extraites de la littérature ou à partir de bases de données.

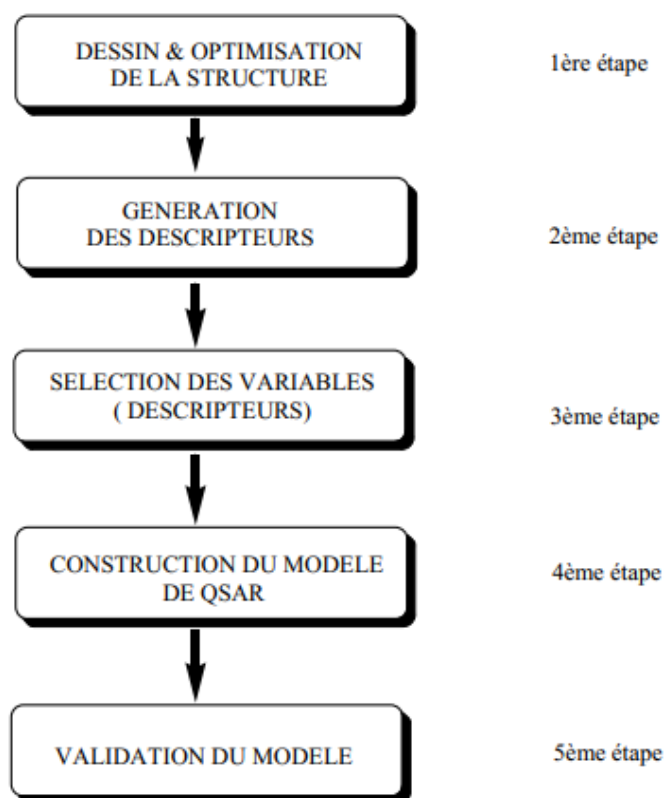


Figure II.2 : Les 5 étapes de base de la construction du modèle de QSAR

4. 2. Génération des Descripteurs moléculaires

Avant toute modélisation, il est nécessaire de calculer ou de mesurer un grand nombre de descripteurs différents, car les mécanismes qui déterminent l'activité d'une molécule ou une de ses propriétés sont fréquemment mal connus. Il faut ensuite sélectionner parmi ces descripteurs ceux qui sont les plus pertinentes pour la modélisation. En fait, chaque modélisation repose sur le nombre de descripteurs pertinents k utilisés par ce dernier. Une règle empirique apparaît dans la littérature, selon laquelle le nombre maximal de descripteurs utilisés devrait idéalement être de l'ordre du cinquième du nombre de composés dans le jeu d'apprentissage ¹²

Les descripteurs moléculaires sont généralement classés en trois catégories ; les descripteurs physicochimiques, topologiques et électroniques. Ces descripteurs sont caractéristiques de la structure bidimensionnelle ou tridimensionnelle de la molécule.

4.2.1. Descripteurs constitutionnels

Les descripteurs constitutionnels peuvent simplement obtenir les informations à partir de la composition chimique des composés. Les descripteurs constitutionnels typiques comprennent la masse moléculaire, le nombre total d'atomes, les liaisons et les cycles dans la molécule. Il s'agit de descripteurs unidimensionnels (1D) qui peuvent être facilement obtenus en connaissant la formule moléculaire

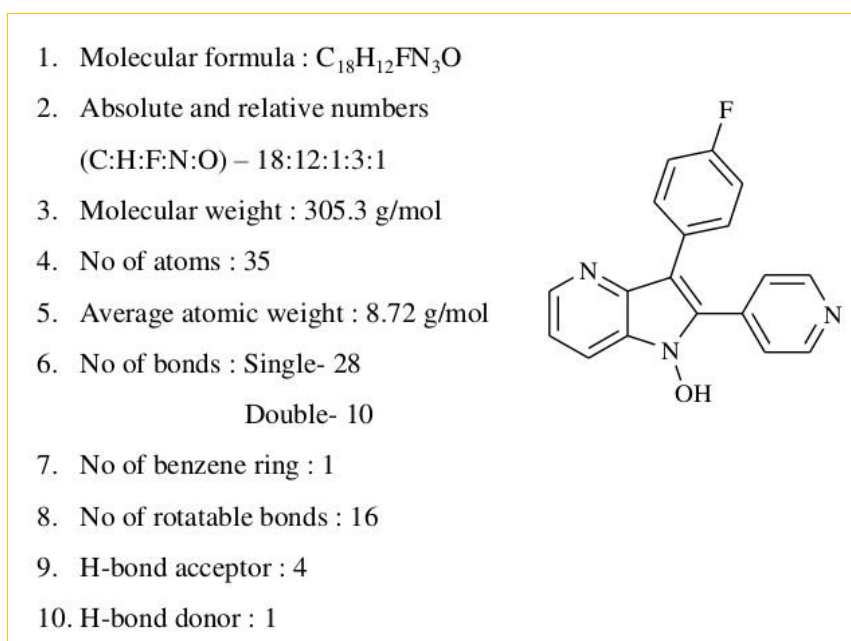


Figure II.3 : Exemple d'un descripteur constitutionnel de la molécule :

3-(4-FLUOROPHENYL)-2-PYRIDIN-4-YL-1H-PYRROLO [3, 2-B] PYRIDIN-1-OL

4.2.2. Descripteurs topologiques

Les descripteurs topologiques sont des descripteurs bidimensionnels (2D) obtenus à partir d'informations sur la topologie moléculaire ; ils expriment la connectivité atomique dans la molécule et peuvent être calculés à partir de la représentation graphique 2D des molécules ¹³

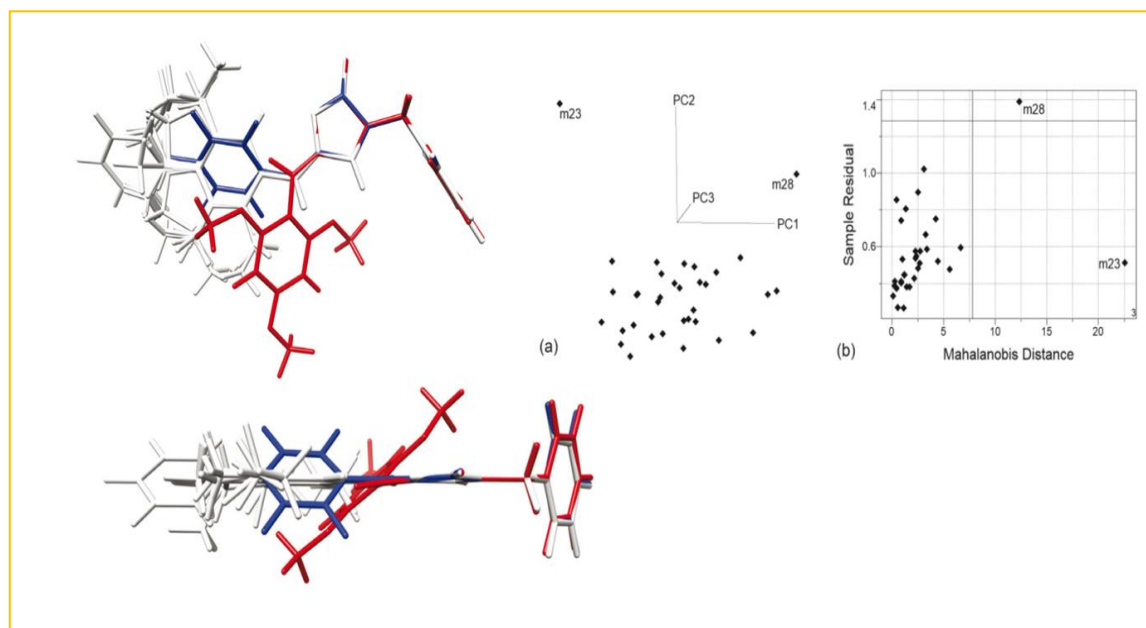


Figure II.4 : exemple d'un descripteur topologique de deux molécules.

4.2.3. Descripteurs géométriques

Les descripteurs géométriques sont dérivés de structures tridimensionnelles (3D) de molécules définies par les coordonnées des noyaux atomiques et la taille des molécules représentées ¹⁴

Les descripteurs moléculaires holistiques invariants pondérés (WHIM) contiennent une autre classe prospective de paramètres géométriques moléculaires. Les descripteurs WHIM sont obtenus à partir des coordonnées moléculaires (x, y, z) des molécules ayant une structure 3D, dans lesquels les descripteurs capturent des informations détaillées sur la taille et la forme des molécules, la symétrie et la distribution atomique. La dérivation des descripteurs WHIM peut être obtenue à partir de coordonnées moléculaires centrées en utilisant l'approche PCA de la matrice de covariance pondérée des coordonnées atomiques ^{15,16}

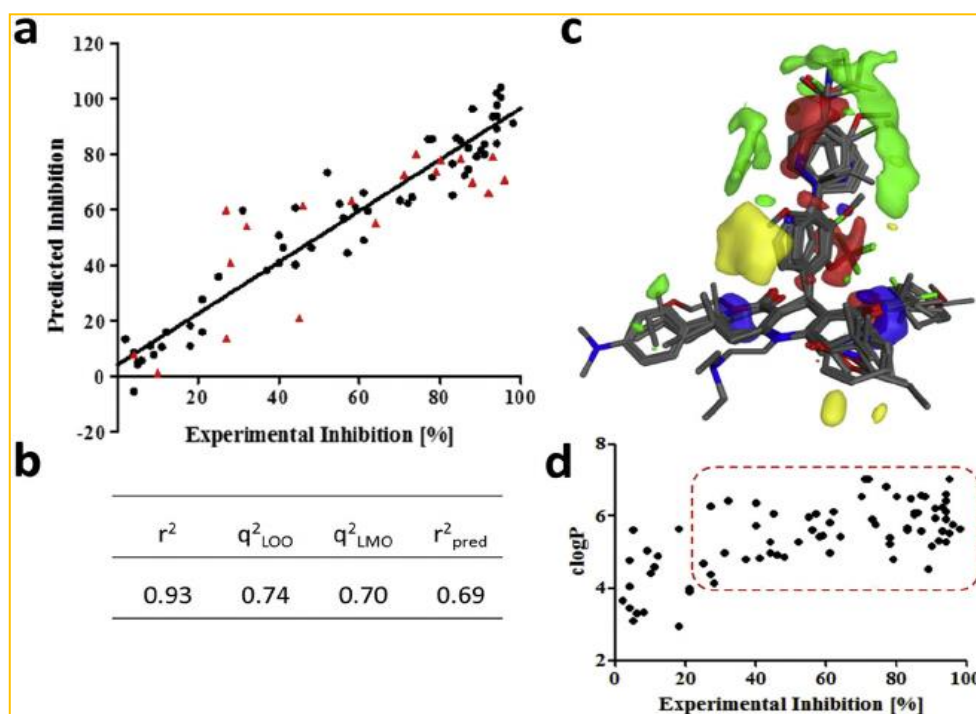


Figure II.5 : Résultats de l'analyse 3D-QSAR des activités inhibitrices du TGF b des DHP

4.2.4. Descripteurs électroniques

Les descripteurs électroniques reflètent la structure électronique de la molécule, basée sur la structure 3D et la distribution des charges dans la molécule. Les descripteurs peuvent être obtenus à partir du calcul avec des approches ab initio ou semi-empiriques.

4.3. Modèles statistiques QSAR ¹⁷

Les méthodes statistiques sont une composante essentielle du travail de QSAR. Elles permettent de construire des modèles, d'estimer les capacités prédictives d'un modèle et de trouver des relations et des corrélations entre les variables et les activités. Une méthode statistique adaptée, associée à une méthode de sélection des variables, permet d'analyser ces données afin d'établir un modèle avec le sous-ensemble de descripteurs qui sont les plus significatifs statistiquement pour déterminer l'activité biologique. La méthode statistique peut être divisée en deux grandes catégories : la méthode linéaire et la méthode non linéaire.

En statistique, une corrélation est établie entre les variables dépendantes (activité biologique) et les variables indépendantes (propriétés physico-chimiques ou descripteur moléculaire).

La méthode linéaire ajuste une ligne entre le descripteur sélectionné et l'activité par rapport à la méthode non linéaire qui ajuste une courbe entre le descripteur sélectionné et l'activité.

Les méthodes statistiques suivantes sont couramment utilisées

1. Analyse en composantes principales (ACP)
2. Analyse des clusters

3. Régression simple de la ligne
4. Régression sur les lignes multiples
5. Régression linéaire multiple par étapes
6. Régression en composantes principales (PCR)
7. Régression du continuum
8. Les moindres carrés partiels (PLS)
9. Approximation de la fonction génétique (GFA)
10. Les moindres carrés partiels génétiques (GPLS)
11. Régression logistique
12. Classification K-Nearest Neighbor (KNN)
13. Réseau de neurones
14. Analyse discriminante
15. Arbres de décision
16. SIMCA
17. Corrélation canonique

4.4. Interprétation et validation d'un modèle QSAR

Une fois développé, le modèle doit être interprété en analysant tous les paramètres statistiques de ce modèle, sa qualité doit être aussi étudiée, cette qualité est vérifiée par ce que l'on appelle validation. Sa robustesse, c'est-à-dire l'influence des composés de la série d'apprentissage sur le modèle, est estimée par des méthodes de validation interne. Afin d'estimer son pouvoir prédictif, des données expérimentales supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer la capacité du modèle à prédire ces valeurs c'est ce que l'on appelle validation externe. Enfin, il est important de savoir quel type de molécules utilisées avec quel modèle. On parle alors de domaine d'applicabilité.

3.4.1. Validation interne

La validation interne d'un modèle a été réalisée en utilisant la validation croisée LOO (Leave-One-Out) ou LMO (Leave-Many-Out) qui est quantifiée par le coefficient R^2 . Ce processus consiste à extraire un certain nombre k de molécules du jeu initial à N molécules et à construire un nouveau modèle avec les $(N-k)$ molécules restantes à l'aide des descripteurs choisis (seules les constantes de la régression changent). Ce processus est ensuite réitéré pour retirer et prédire les valeurs de toutes les molécules de la série d'apprentissage. En fonction du nombre de molécules retirées à chaque itération, on parlera de Leave-One-Out (LOO) ou de Leave-Many-Out (LMO) selon qu'une ou plusieurs molécules est (sont) retirée(s) ¹⁸

Cependant, la validation interne est insuffisante pour étudier le pouvoir prédictif d'un modèle. Pour cette raison la validation externe du modèle est devenue une norme et une partie obligatoire dans la modélisation ^{19,20}

4.4.2. Validation externe

Cette méthode consiste à prédire la propriété/activité d'une série de molécules appelée généralement série de test qui ne sont pas dans la série de développement du modèle, cette validation est caractérisée par le paramètre R^2_{test} . Récemment plusieurs études ^{14,15} ont montré l'insuffisance des paramètres R^2 , R^2_{CV} pour vérifier le pouvoir prédictif des modèles. Par conséquent, d'autres paramètres doivent être vérifiés pour cet objectif. Ces paramètres sont connus sous le nom «critères de validation externe» ou souvent appelés «critères de Trophsa» ²¹

5. Test de la signification globale de la régression

5.1. Coefficient de détermination (R^2)

Le coefficient de détermination R^2 est la mesure de degré de liaison entre Y_N et X_j .

R^2 déterminé par différentes relations suivantes :

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

Un bon ajustement correspondra à un R^2 proche de l'unité.

5.2. Coefficient de corrélation (R)

C'est le coefficient de corrélation de Bravais Pearson entre Y et Y' , c'est à dire entre valeurs observées et prédites par le modèle de régression, il est noté R , sa valeur variée entre 0 et 1.

5.3. Test Fisher-Snedecor (F)

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

$$\text{Somme des carrés totaux : } TSS = (\sum Y_{abs} - \bar{Y})^2 \quad (3)$$

$$\text{Somme des carrés expliqués : } ESS = (\sum Y_{cal} - \bar{Y})^2 \quad (4)$$

$$\text{Somme des carrée résiduels : } RSS = (\sum Y_{abs} - Y_{cal})^2 \quad (5)$$

$$\text{Ainsi, } TSS = ESS + RSS$$

$$F \text{ peut s'écrire comme suit : } F = \frac{ESS}{P} \frac{n-p-1}{RSS} \quad (6)$$

La forme de l'équation (5) représente le nombre de degrés de liberté associé avec chaque paramètre. Le ESS associé avec p degrés de liberté et le RSS associé n-p-1 degrés de liberté

La table complète est du type suivant :

Tableau II.1 : Table d'analyse de variance.

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carrés moyens
Expliquée	$ESS = \sum(Y_{cal} - \bar{Y})^2$	p	$EMS = \frac{ESS}{P}$
Résiduelle	$RSS = \sum(Y_{obs} - Y_{cal})^2$	$n - p - 1$	$RMS = \frac{RSS}{n - P - 1}$
Totale	$TSS = \sum(Y_{obs} - \bar{Y})^2$	$n - 1$	

Références du chapitre

1. Parlement Européen et du Conseil du concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, une agence européenne des produits chimiques, 18 décembre 2006.
2. N. Margossian, Le règlement REACH - La réglementation européenne sur les produits chimiques, Dunod / L'Usine Nouvelle, Paris, 2008.
3. A.F.A Cros, Action de l'alcool amylique sur l'organisme, thèse de doctorat, faculté de médecine, université Strasbourg, Strasbourg, 1863.
4. A.C. Crum-Brown et T.R. Fraser, Sur le lien entre la constitution chimique et l'action physiologique, Partie I : Sur l'action physiologique des sels des bases d'ammonium, Part II : Sur l'action physiologique des bases d'ammonium dérivées de l'atropie et de la conie ", 1869.
5. M.C. Richet, " Noté sur le rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps", " Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales", Paris, 45, 1893.
6. H. Meyer, Zur Theorie der Alkoholnarkose. Premier bulletin. Quelles sont les caractéristiques des anesthésiques qui provoquent leur narcotique Wirkung, Archives de pathologie et de pharmacologie expérimentales, 1899
7. E. Overton, — Les études sur l'anesthésie sont également une contribution au site général Pharmakologie, Ed. G. Fischer, Jena, 1901.
8. a - R.L. Lipnick, "Charles Ernest Overton: les études sur la narcose et une contribution à la pharmacologie générale", Tendances des sciences pharmacologiques, 1986.
b - R.L. Lipnick, " Hans Horst Meyer et la théorie lipoïde de la narcose", Tendances dans les sciences pharmacologiques, 1989.
9. F. Li, H. Wu, L. Li, X. Li, J. Zhao, W. J. G. M. Peijnenburg, Ecotoxico. Environment.
10. A. Srinivas Reddy, S. Kumar, R. Garg, J Mol Graph Model. 2010.
11. T. I. Oprea, "La chimioinformatique dans la découverte de médicaments" Ed. WILEY-VCH Verlag. Allemagne, 2005.
12. J.G. Topliss and R.P. Edwards, Les facteurs de chance dans les études des relations quantitatives structure-activité, Journal de Medicinal Chemistry, 1979.
13. M. Randić, J. Mol. Graph., (2001).
14. M. Karelson, Descripteurs moléculaires dans les QSAR/QSPR, John Wiley & Sons, New York 2000.

Références Bibliographique

15. R. Todeschini, C. Bettiol, G. Giurin, P. Gramatica, P. Miana, and E. Argese , Chemosphere, (1996)
16. R. Todeschini, and P. Gramatica, Quant. Struct.-Act. Rela., 1997.
17. Naveen K. Mahobia et al, Der. Pharma. Chemica, 2010.
18. L. Zhang, H. Zhu, T.I. Oprea, A. Golbraikh, A. Tropsha, QSAR Modélisation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique pour divers composés organiques, Pharm. 2008.
19. L. He, P.C. Jurs, Assessing la fiabilité des prévisions d'un modèle QSAR, J. Mol. Graph. Model. 2005.
20. A. Tropsha, P. Gramatica, V.K. Gombar, L'importance d'être Earnest : La validation est l'élément absolument essentiel pour une application et une interprétation réussies des modèles QSPR, 2003.
- 21 P.P. Roy, S. Paul, I. Mitra, K. Roy, Sur deux nouveaux paramètres pour la validation des modèles QSAR prédictifs, Molecules, 2009.

Chapitre III : Méthodologies, Résultats et discussions

1-Introduction

Les glycosidases ou glycoside-hydrolases sont les enzymes qui catalysent l'hydrolyse sélective des liaisons glycosidiques dans les polysaccharides et les glycoconjugués. Elles permettent la libération de molécules non saccharidiques, de monosaccharides ou d'oligosaccharides de plus faible poids moléculaire. Elles hydrolysent la liaison α - du glucopyranoside, libérant ainsi le α - D- glucose de l'extrémité non réductrice du sucre ¹

L'inhibition de l' α -glucosidase bloque le processus de la dégradation des oligosaccharides, stoppant la digestion des carbohydrates, et permettant ainsi de contrôler le niveau du glucose dans le sang chez les diabétiques²

Cet effet bénéfique, des inhibiteurs des glycosidases, sur la santé a attiré l'attention des chercheurs et des firmes pharmaceutiques pour développer et enrichir la classe thérapeutiques des médicaments anti diabète type II³

Le manque d'information structurale sur la nature des interactions existe entre les α -glucosidases et les inhibiteurs lui a rendu difficile la découverte de bons précurseurs. Les études quantitatives structure-activité (QSAR) constituent une méthode puissante pour la conception des composés biologiquement actifs ainsi que pour la prévision de l'activité selon les propriétés physiques et chimiques résultantes (thèse finale)

Dans cette étude, notre objectif est de modéliser l'activité inhibitrice et de former un modèle de QSAR présentant de bons paramètres statistiques.

Dans ce chapitre nous présentons une étude linéaire de la relation quantitative structure-activité inhibitrice de l' α -glucosidase par les dérivés de la pyridine à base d'hydrazinyl arylthiazole.

2. Ensemble de molécules

Dans cette étude, l'ensemble à modéliser est constitué de 24 molécules dérivées de la pyridine à base d'hydrazinyl arylthiazole, qui ont montré une bonne activité inhibitrice vis-à-vis de l' α -glucosidase (publie de travail).

L'activité biologique inhibitrice est rapportée en terme IC₅₀ : concentration micro molaire d'une drogue, nécessaire pour inhiber 50% (la moitié) de l'activité enzymatique. Pour notre cas nous avons exprimé l'activité inhibitrice par le rapport logarithmique pIC₅₀ [LOG (1/IC₅₀)].

Les molécules de cet ensemble contiennent dans leurs structures des divers atomes avec un poids moléculaire variant. Les représentations structurales des molécules présentées dans la

Figure III.1 donnent une idée sur la complexité structurale de cet ensemble. Celui-ci possède une diversité structurale importante et de nombreuses substitutions fonctionnelles.

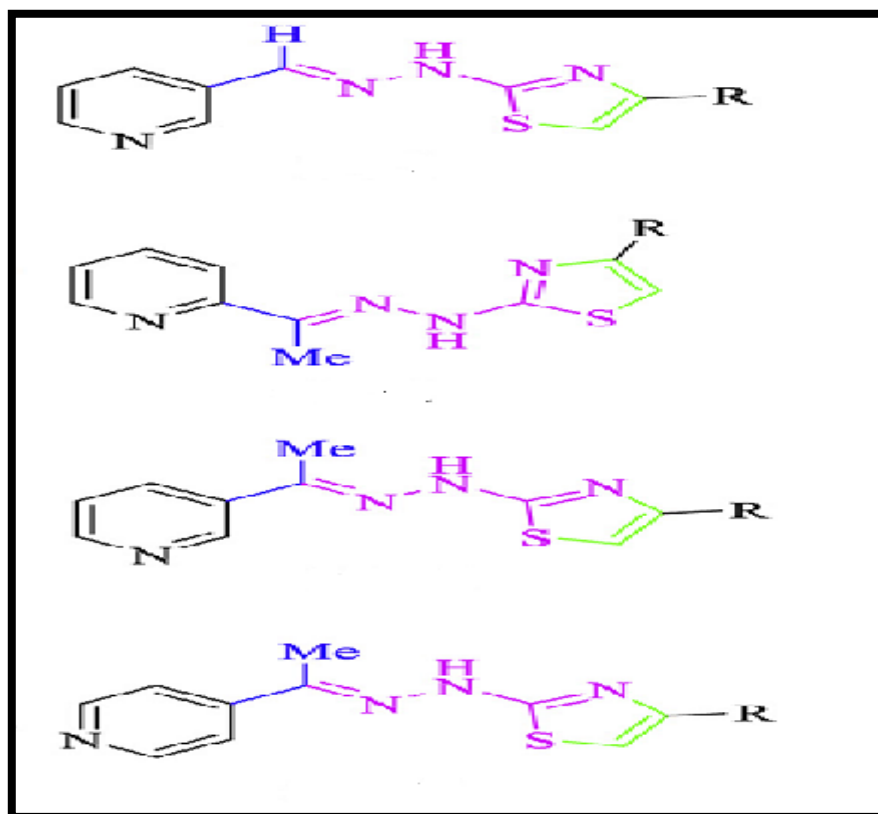


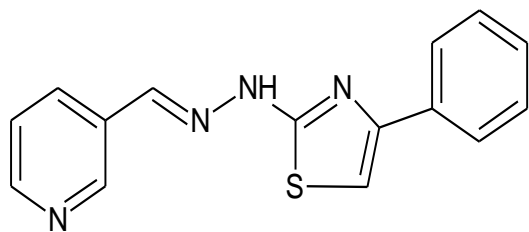
Figure III.1 : Les motifs inhibiteurs de l' α -glucosidase étudiés.

3. Dessin et optimisation des structures

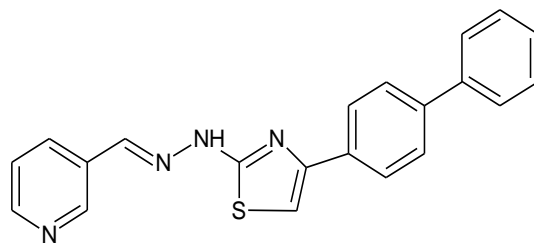
Tout d'abord, les molécules étudiées ont été pré-optimisées au moyen de la mécanique moléculaire, champ de force (MM+) en utilisant logiciel HyperChem 8.03⁴.

Le même logiciel est utilisé pour la recherche de la conformation la plus stable (énergétiquement) en utilisant la méthode semi empirique PM3. L'optimisation des structures est effectuée en employant l'algorithme Polack- Ribiere avec un gradient énergétique égal à 0.001 kcal/mol.Å.

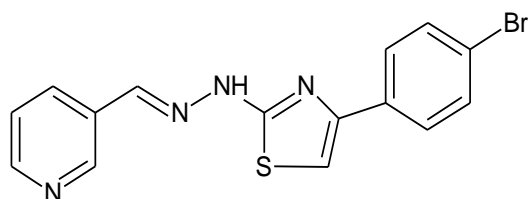
Les structures 2D des composés ont été dessinées à l'aide du logiciel ChemSkech.



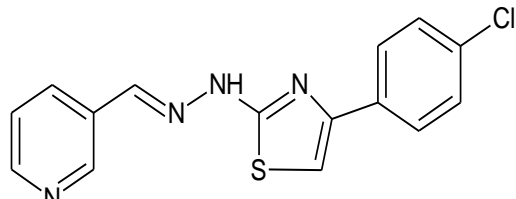
1



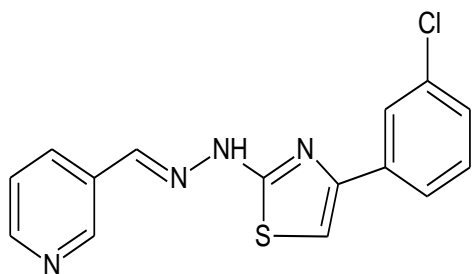
2



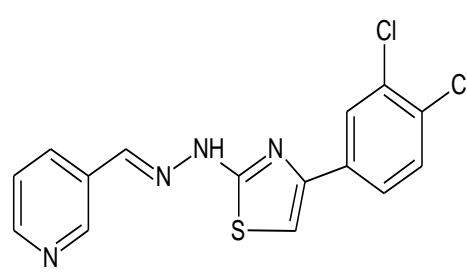
3



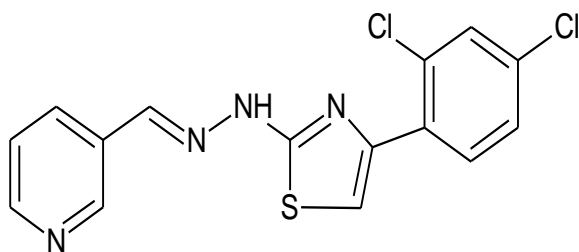
4



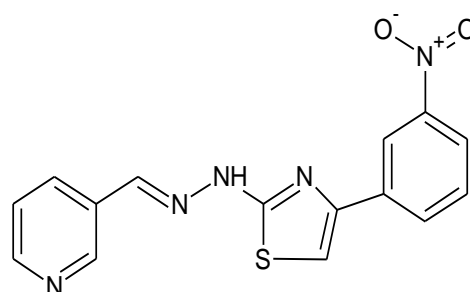
4



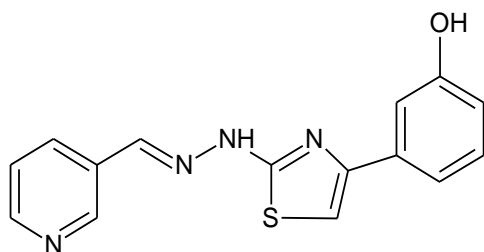
5



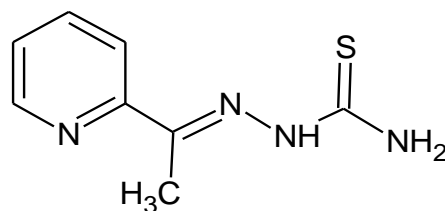
6



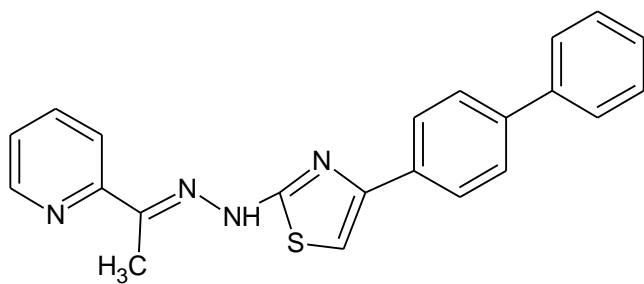
7



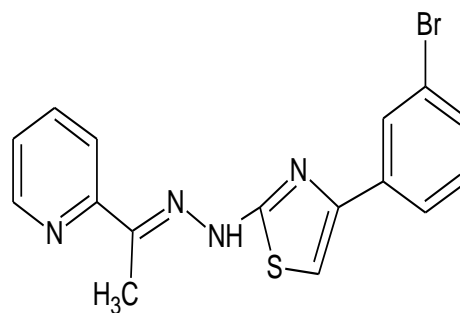
8



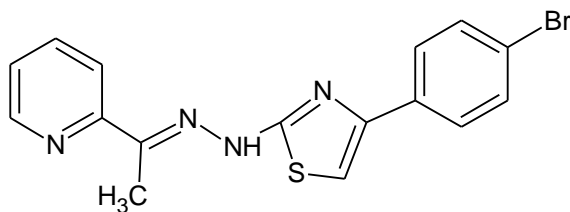
9



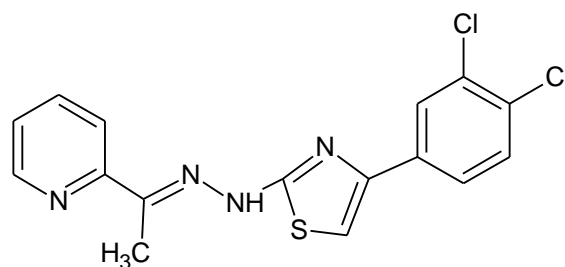
10



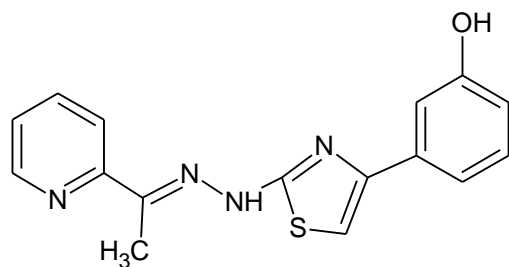
11



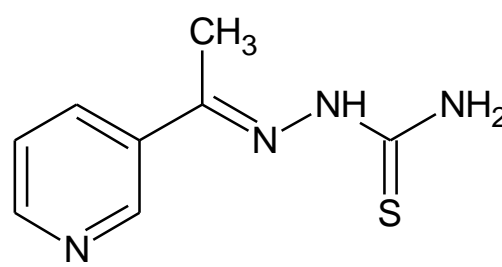
12



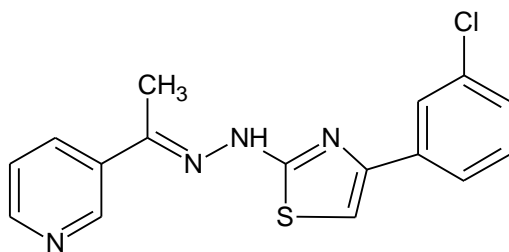
13



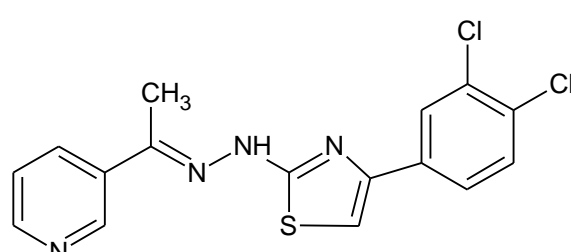
14



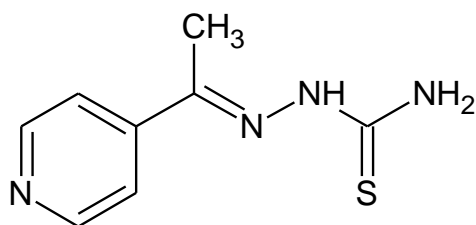
15



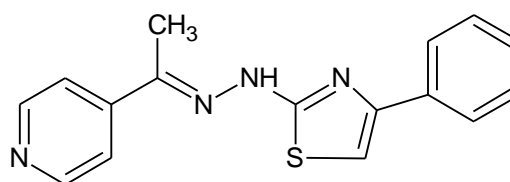
16



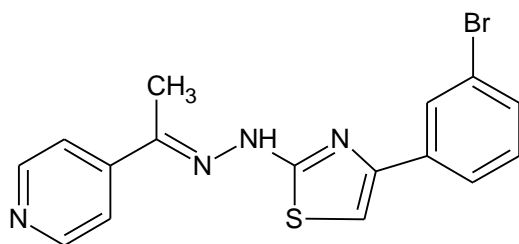
17



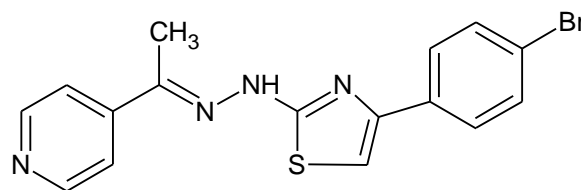
19



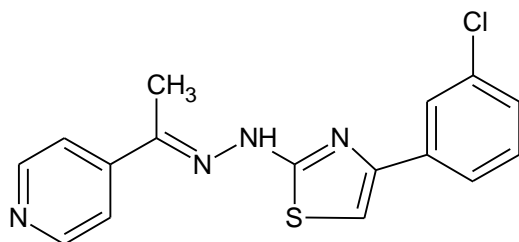
20



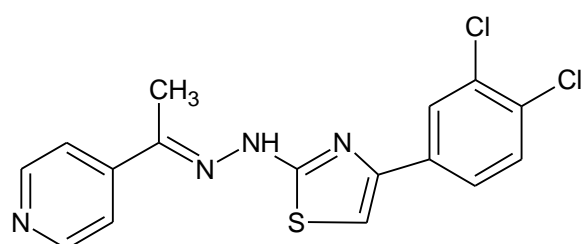
21



22



23



24

4. Génération des descripteurs moléculaires

Le module ‘propriétés QSAR’ de l’HyperChem a été utilisé pour calculer les descripteur suivants: la polarisabilité (Pol), la réfractivité molaire (MR), le coefficient de partage (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume molaire (V), La chaleur de la formation (ΔH_f), la surface Moléculaire (SAG) et le poids moléculaire (M), L'énergie HOMO (E_{HOMO}), L'énergie LUMO (E_{LUMO}), le Gap énergétique (ΔE), Energie totale (ET), et le Moment dipolaire (MD). Le tableau.1 et sa suite montre les 13 descripteurs calculés pour construire le modèle QSAR.

Tableau III.1: Descripteurs moléculaires utilisés l'étude QSAR.

Composé	(Pol) (Å^3)	MR (Å^3)	log P	EH (kcal/mol)	SAG (Å^2)	M (uma)	V (Å^3)
1	31,98	89.74	0.56	-11.71	502.96	280.35	820.26
2	41,64	118.26	1.17	-12.54	616.46	356.44	1024.56
3	34.60	97.27	0.61	-11.16	533.64	359.24	879.29
4	33.91	94.46	0.34	-11.35	527.69	314.79	863.55
5	33.91	94.46	0.34	-11.36	527.26	314.79	863.52
6	35.83	99.17	0.11	-11.06	545.98	349.24	901.80
7	34.67	96.65	0.17	-9.70	545.72	331.20	895.78
8	34.60	96.62	-3.10	-9.70	555.95	327.36	906.55
9	32.61	91.35	-0.47	-18.21	513.48	296.35	841.60
10	22.11	58.92	2.23	-13.60	404.13	194.25	618.23
11	43.47	122.93	3.50	-10.06	653.91	370.47	1087.44
12	36.44	101.95	2.95	-8.87	580.46	373.27	944.71
13	36.44	101.95	2.95	-8.89	585.02	373.27	942.81

14	37.67	103.85	2.45	-8.58	597.51	363.26	963.50
15	34.45	96.02	1.87	-15.90	559.18	310.37	903.81
16	22.11	58.72	0.85	-14.76	393.88	194.25	606.19
17	35.74	98.93	1.30	-9.48	566.09	328.82	917.97
18	37.67	103.65	1.07	-9.20	586.94	363.26	956.34
19	22.11	58.65	0.73	-14.83	393.13	194.25	606.09
20	33.81	94.14	1.39	-9.88	535.10	294.37	869.52
21	36.44	101.68	1.45	9.43-	577.51	373.27	931.84
22	36.44	101.75	1.57	-9.48	574.03	373.27	937.12
23	35.74	98.86	1.17	-9.50	562.19	328.82	911.75
24	37.67	103.57	0.95	-9.23	577.65	363.26	950.25
Composé	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	ΔE (eV)	MD	ΔH_f (kcal/mol)	ET (eV)	
1	-0.04618	0.2491	0.29528	3.858	138.94688	-64431.44851	
2	-0.04759	0.2518	0.29939	3.883	162.840309	-82237.65908	
3	-0.04096	0.94653	0.99349	2.032	145.936867	-72227.54502	
4	-0.07749	0.04953	0.12702	3.676	132.288983	-71382.22985	
5	-0.03159	0.85220	0.88379	2.932	132.401892	-71382.11695	
6	-0.09817	0.81146	0.90963	3.058	126.927068	-78331.71521	
7	-0.8308	0.72613	0.80921	3.626	120.953541	-77483.77798	
8	-0.5651	0.05997	0.11648	4.187	119.601092	-82016.25894	
9	-0.04095	0.27514	0.31609	3.564	94.015792	-71208.45447	
10	-0.32311	0.08863	0.41174	6.921	89.19721	-44622.28607	
11	-0.07381	0.2779	0.35171	1.861	154.4668277	-85689.1545	
12	-0.03239	0.1069	0.13929	2.939	138.243245	-75678.36057	
13	-0.02887	0.13835	0.16722	3.246	138.321385	-75678.28243	
14	-0.11374	0.00300	0.11674	3.306	118.447245	-81783.31697	
15	-0.0923	0.0781	0.17035	3.095	85.800845	-74659.79135	
16	-0.01584	0.33726	0.3531	7.598	96.911618	-44614.57166	
17	-0.0909	0.1094	0.2003	2.018	123.9788213	-74833.66195	
18	-0.05612	0.11023	0.16635	3.604	118.424063	-81783.34015	
19	-0.00857	0.28035	0.28892	6.947	96.899963	-44614.58332	
20	-0.05431	0.05338	0.10769	2.107	130.397657	-67883.11967	
21	-0.08133	0.04388	0.12521	0.8563	138.346598	-75678.25722	
22	-0.06546	0.10269	0.16815	3.042	138.317337	-75678.28648	
23	-0.0756	0.08045	0.15605	1.084	123.792183	-74833.84859	
24	-0.08716	0.05170	0.13886	2.21	118.246860	-81783.51736	

La polarisabilité d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique de se déformer par un champ électrique externe. Une molécule très polarisée peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules.

La réfractivité moléculaire est un critère important pour mesurer le facteur stérique, elle est importante dans le cas où le substituent possède des électrons π ou des doublets libres un critère important dans la mesure des facteurs stériques⁵.

Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes

D'après le tableau 1 nous remarquons que La polarisabilité et la réfractivité molaire augmentent relativement avec la taille et la masse moléculaire des composés étudiés, ces résultats sont en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz⁶

Par exemple, le composé 16 porte un substituant volumineux à une valeur importante de la polarisabilité (44.36 \AA^3) et de la réfractivité molaire (95.101 \AA^3), par contre le composé 19 a donné la petite valeur de polarisabilité (22.11 \AA^3) et de la réfractivité molaire (58.65 \AA^3) en raison de son faible poids moléculaire par rapport à les autres composées étudiés.

Log P, est l'un des paramètres largement utilisées dans des études (QSARs) dans les sciences pharmaceutiques médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes. Pendant leur parcours à travers du corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaires de la membrane cellulaire. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage n- octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le n- octanol/eau sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre.

Log P, est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule. Une valeur positive pour log P, ($P > 1$), indique que le composé est lipophile. Une valeur négative pour log P, ($P < 1$) indique que le composé est hydrophile.

Dans la séries des molécules étudiés, le composé 8 présentes le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-3.10), ce molécules est le plus hydrophile. Quand le coefficient de partage est assez bas, il a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique.

Les composés 10 et 14 qui ont les valeurs les plus élevées (2,23) (2,45) respectivement, ils présentent des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques.

Lorsque l'eau est utilisée comme solvant, le processus de dissolution est appelée hydratation. L'énergie d'hydratation est un facteur déterminant la stabilité des différentes conformations moléculaires dans les solutions aqueuses. Les molécules polaires s'entourent pas des molécules d'eau, ce qui fait apparaître des liaisons hydrogène entre eux ; évidemment, les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène⁷.

Les groupements hydrophobes dans les structures des composés induit une diminution de l'énergie d'hydratation.

Les composés 8, et 9 présentent des coefficients de partage (Log P) négatifs égale à : -3.10, -0.47 respectivement, ce qui indique qu'ils sont les plus hydrophiles. Ces composés possèdent des valeurs importantes de l'énergie d'hydratation (en valeur absolue) par conséquent une meilleure tolérance gastrique. Ces composés donnent une bonne solubilité, mais une faible absorption et pénétration, en raison de leur mauvaise perméabilité par la diffusion passive. Ces composés ont une tendance élevée d'éliminer par les reins⁸.

Le restes des composés présentent des coefficients de partage varie entre 0,11-2,95, ces composés possèdent généralement une bonne absorption intestinale, en raison d'un bon équilibre entre la solubilité et la perméabilité par diffusion passive ; l'élimination métabolique est faible, en raison de faibles liaisons avec les enzymes métaboliques.

La chaleur de la formation est connue comme le changement d'enthalpie accompagnant la formation d'une mole d'un composé à partir de ses éléments dans leurs états naturels et stables, dans des conditions standard d'une atmosphère à une température donnée. Une faible chaleur de formation d'un composé signifie qu'il est besoin d'un petit changement d'enthalpie pour former une mole de ce composé, tandis que le composé la plus haute chaleur de la formation nécessite un grand changement d'enthalpie pour former une mole de ce composé. Dans notre étude, la chaleur de formation des composés étudiés varie de 38.2833Kcal / mol à 840.162Kcal / mol.

E_{HOMO} , mesurée en eV, est le niveau d'énergie le plus élevé dans la molécule qui contient des électrons, il est directement lié au potentiel d'ionisation. Il mesure la nucléophilie d'une molécule et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par des électrophiles⁹

E_{LUMO} , mesurée en eV, est le niveau d'énergie le plus bas dans la molécule qui ne contient pas d'électrons, il est directement lié à l'affinité d'électron. Il mesure l'électrophilicité d'une molécule et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par les nucléophiles.

Les valeurs des écarts énergétiques (gap) les plus élevés sont observé pour les composés : 3, 5, 6, et 7, les valeur élevé de gap indique que l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend les molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique est faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend les molécules molle, ceci est gouverné par le principe de HSAB acides et bases durs et mous, les bases dures ont leurs orbitales moléculaires occupées les plus élevés (HOMO) à un niveau faible d'énergie et les acides durs ont leurs orbitales moléculaires inoccupées les moins élevés (LUMO) à un niveau élevé d'énergie.

5. Sélection des variables et formation du modèle

Cette procédure (sélection de variable) constitue une partie cruciale lors du développement du modèle de QSAR.

Le modèle de QSAR est développé en utilisant des descripteurs théoriques calculés à partir d'un échantillon de 24 molécules, dérivées de la pyridine à base d'hydrazinyl arylthiazole, testées en tant qu'inhibiteurs de l' α -glucosidase (Tableau 3).

La détermination du nombre de descripteurs par le modèle de QSAR est importante, car elle empêche dans une certaine mesure les corrélations de chance entre les descripteurs qui constituent le modèle.

Nous avons calculé des modèles QSAR en utilisant la méthode de régression linéaire multiple (MLR). L'analyse par la méthode de régression linéaire multiple a été réalisée au moyen de logiciel Molegro Data Modeller.

Une étape concerne la définition du nombre optimal de descripteurs à introduire dans le modèle de sorte qu'il soit le plus robuste possible tout en évitant sa sur-paramétrisation (surestimation).

Nous ordonnons par voie décroissante les descripteurs en fonction de leurs variances. Entre temps, on calcule la matrice de corrélation de tout l'ensemble de descripteurs. A partir de cette matrice, nous éliminons un des deux descripteurs qui ont prouvé un coefficient de corrélation au-dessus de 0,9 ($R > 0,9$) et présentant la petite variance. Fig.2

	Pol	MR	log P	EH	SAG	M	V	EHOMO	ELUMO	ΔE	ΔH_f	MD	ET
Pol		0.998	0.064	0.305	0.960	0.830	0.987	0.027	0.004	0.037	0.213	0.535	0.088
MR	0.998		0.059	0.287	0.955	0.822	0.985	0.028	0.003	0.031	0.225	0.538	0.081
log P	0.064	0.059		0.159	0.077	0.049	0.066	0.143	0.054	0.079	0.013	0.030	0.029
EH	0.305	0.287	0.159		0.265	0.372	0.293	0.004	0.007	0.042	0.147	0.145	0.069
SAG	0.960	0.955	0.077	0.265		0.768	0.986	0.017	0.023	0.070	0.145	0.574	0.096
M	0.830	0.822	0.049	0.372	0.768		0.806	0.045	0.003	0.005	0.338	0.405	0.100
V	0.987	0.985	0.066	0.293	0.986	0.806		0.019	0.009	0.046	0.182	0.555	0.090
EHOMO	0.027	0.028	0.143	0.004	0.017	0.045	0.019		0.005	0.003	0.031	0.009	0.085
ELUMO	0.004	0.003	0.054	0.007	0.023	0.003	0.009	0.005		0.912	0.060	0.022	0.075
ΔE	0.037	0.031	0.079	0.042	0.070	0.005	0.046	0.003	0.912		0.037	0.035	0.105
ΔH_f	0.213	0.225	0.013	0.147	0.145	0.338	0.182	0.031	0.060	0.037		0.066	0.006
MD	0.535	0.538	0.030	0.145	0.574	0.405	0.555	0.009	0.022	0.035	0.066		0.136
ET	0.088	0.081	0.029	0.069	0.096	0.100	0.090	0.085	0.075	0.105	0.006	0.136	

Figure III.2 : Matrice de corrélation de tout l'ensemble de descripteurs.

Le modèle optimal établit en utilisant l'analyse de régression linéaire multiple dans le logiciel Molegro Data Modeller (Equ.1).

$$\text{PIC50} = - 0.272487 - 0.00313866 * \text{"log P"} + 0.129776 * \text{EH} - 0.00378811 * \text{M} + 1.78111 * \text{EHOMO} + 0.558999 * \text{ELUMO} - 0.0355045 * \Delta\text{Hf} + 0.134032 * \text{MD} - 7.51166\text{e-}05 * \text{ET}$$

(Equ.1)

Les valeurs pIC50 expérimentales et calculés par le modèle (prédites) sont mentionnées dans le tableau2.

Tableau III 2 : pIC50 expérimentales et calculés par le modèle.

N Composé	pIC50 (exp)	pIC50 (pred)
1	-2.24822	-2.37521
2	-2.37309	-2.28149
3	-1.98318	-2.11098
4	-1.45484	-1.89147
5	-1.66464	-1.46607
6	-0.78533	-0.964966
7	-1.84572	-1.84841
8	-1.37711	-1.25904
9	-1.1271	-1.18733
10	-2.08135	-2.19362
11	-1.93551	-1.83677
12	-1.73552	-1.67441
13	-1.61909	-1.61479
14	-0.14613	-0.589645
15	-0.80618	-0.661549
16	-1.93651	-1.8373
17	-1.32428	-1.36329
18	-0.39794	-0.462447
19	-2.06258	-1.95172
20	-2.09482	-1.98921
21	-1.80003	-1.86477
22	-1.92993	-1.57992
23	-1.4183	-1.47295
24	-1.06446	-0.73451

Le modèle exprimé par l'équation (Equ.1) reliant la variable pIC50 avec les 8 descripteurs est accompagné par les mesures statistiques mentionnés dans le tableau suivant :

✚ Le coefficient de corrélation multiple

Le coefficient de corrélation multiple $R = 0,944$ nous indique qu'il existe une forte corrélation entre les valeurs observées de l'activité biologique et celles prédites par le modèle de régression.

✚ Le coefficient de détermination R^2

En termes de variabilité, le coefficient de détermination montre, que 0,892 de la variance des valeurs observées est expliquée par les descripteurs retenus.

✚ Le coefficient de Spearman

Le coefficient de Spearman permet de détecter des tendances monotones. Lorsque la tendance est affine, il se comporte de façon similaire au coefficient de Pearson. En revanche, il sera plus élevé que la corrélation de Pearson si la tendance est monotone mais non affine. Plus la tendance monotone est marquée, plus la valeur du coefficient est proche de 1 ou -1.

Dans notre cas le coefficient de Spearman égale à **0.93** ce qui est bon.

✚ Les écarts quadratiques (EQMP/C)

En [statistiques](#), l'erreur quadratique d'un [estimateur](#) d'un paramètre de dimension 1 est une mesure caractérisant la « précision » de cet estimateur.

Les écarts quadratiques (EQMP/C) égale **0.033**, **0.182** respectivement sont faibles, gage aussi d'une bonne aptitude à la prédiction.

La figure III.3 montre les courbes de corrélation obtenue par la régression linéaire entre les valeurs prédites par rapport aux valeurs expérimentales pour l'activité biologique IC50. La courbe obtenu pour le modèle présente une valeur élevée de coefficient de détermination, avec $R^2 = 0,944$. Il indique que le modèle QSAR final, peuvent être appliquée avec succès pour prédire la réponse.

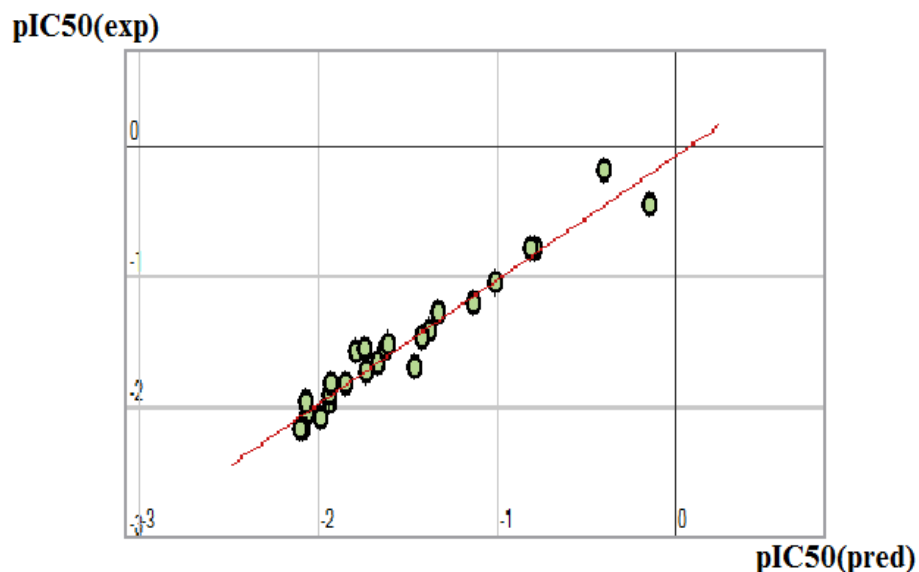


Figure III.3 : Diagramme de pIC50 (exp) en fonction de pIC50 (pred).

La validation croisée est effectuée par la procédure leave-one-out, on retire successivement une molécule de l'ensemble d'apprentissage. Cette procédure est répétée n fois (n est le nombre des molécules qui constituent l'ensemble d'apprentissage) afin de prédire les propriétés de toutes les molécules.

La valeur élevée du coefficient de corrélation multiple (Q^2 cv-1oo = 0,836) et la petite valeur de l'écart type de la validation croisée du modèle obtenu prouvent la puissance prédictive de cette approche et la stabilité du modèle.

Tableau III.3 : Valeur statistique de modèle obtenu.

Mesure statistique	Valeur
Le coefficient de corrélation multiple (R)	0,944
Le coefficient de détermination (R^2)	0,892
Le coefficient de Spearman	0.93
L'écart quadratique EQMP	0.033
L'écart quadratique EQMC	0.182

Références bibliographiques

1. Y.P. Zhu ; L. J. Yin ; Y. Q. Cheng ; K. Yamaki ; Y. Mori; Y. C. Su; L. T. Li Food Chem. 109 (2008) 737–742.)
2. (L. EL BLIDI, “Synthèse chimio-enzymatique et évaluation d’inhibiteurs potentiels de glycosidases, analogues de la valioline” Thèse de doctorat, Université BLAISE PASCAL, France, 2006.)
3. (A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, “Combinatorial Library Design and Evaluation: Principles, Software Tools, and Applications in Drug Discovery” Ed. Marcel Dekker, Inc. Etats Unies, 2001.
4. (Molecular Modelling System) Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA, (2002).
5. (N. Melkemi and S. Belaidi, Structure-Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1,2-Dithiole-3-thione Derivatives, International journal of chemical research vol 4, pp. 134-139, 2012.)
6. (V. Dimitrov, T. Komatsu, An interpretation of optical properties of oxides and oxide glasses in terms of the electronic ion polarizability and average single bond strength, Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy vol 45, pp. 219-250, 2010).
7. (S. Belaidi, A. Dibi, and M. Omari, A conformational exploration of dissymmetric macrolides antibiotics, Turkish Journal of Chemistry, vol. 26, pp. 491–500, 2002.)
8. (E.H. Kerns, D. L., Academic Press, USA, 43-47. (2008).
9. R. Franke, —Theoretical Drug Design Methods, Elsevier Amsterdam, 1984, 115–123.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons appliqué les méthodes de la chimie informatique sur un ensemble de 24 molécules, dérivée de la pyridine à base d'hydrazinyl arylthiazole.. Cette étude comporte :

- Analyse des descripteurs moléculaires calculés par la méthode semi- empirique PM3.
- Application de la méthodologie de QSAR, pour modéliser l'activité inhibitrice de α -glucosidase Exprimée par la grandeur pIC50.

L'analyse de tableau de descripteur calculé montre que la nature des groupements qui se lient sur le motif de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques.

L'étude quantitative de la relation structure-propriétés (QSAR) a été effectuée sur l'ensemble de molécule choisis, un modèle QSAR a été établis en utilisant la méthode de régression multilinéaire (MLR).

Les résultats de la validation et l'analyse des caractéristiques statistiques ont montré la bonne prédiction de modèle obtenus. Le pouvoir prédictif des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de validation croisée. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites de l'activité biologique pIC50 ce qui indique la validité et la qualité des modèles QSAR obtenus.

Les traitements statistiques et les techniques informatiques utilisés, lors du développement et l'analyse des modèles de QSAR, ont donné de bons résultats, ce qui nous permet d'entrevoir des perspectives assez prometteuses dans ce domaine par l'amélioration des traitements statistiques et par l'utilisation d'autres méthodes de sélection et de validation.

Résumé

Dans un premier temps nous avons étudié quinze propriétés physico-chimiques (descripteurs) d'une série de 32 molécules, dérivés de la pyridine à base d'hydrazinyl arylthiazole. Ces descripteurs ont été calculés en utilisant le logiciel de modélisation moléculaire HyperChem (V. 8,03).

Les molécules étudiés ont été pré-optimisées au moyen de la mécanique moléculaire, champ de force (MM+) et la recherche de la conformation la plus stable énergétiquement est effectué en utilisant la méthode semi- empirique PM3.

Ensuite, les descripteurs obtenus ont été introduit dans une étude QSAR pour modéliser l'activité inhibitrice de l' α -glucosidase, exprimée par la grandeur pIC50, en utilisant la méthode de régression linéaire multiple (MLR). Le modèle obtenu a donné des bonne paramètres statistiques, Il peut expliquer plus de 88% de la variance des valeurs de l'activité biologique observées.

المخلص:

أولاً، درسنا خمسة عشر خاصية فيزيائية كيميائية (واصفات) لسلسلة من 32 جزيء، مشتقة من بيريدين على أساس هيدرازينيل أريثلثيازول. تم حساب هذه الواصفات باستخدام برنامج النمذجة الجزيئية HyperChem (V. 8.03).

تم تحسين الجزيئات المدروسة مسبقاً عن طريق الميكانيكا الجزيئية، ومجال القوة (MM +) ويتم البحث عن التشكل الأكثر ثباتاً باستخدام طريقة PM3 شبه التجريبية.

بعد ذلك، تم إدخال الواصفات التي تم الحصول عليها في دراسة QSAR لنمذجة النشاط المثبط ل- α glucosidase، معبراً عنه بحجم pIC50، باستخدام طريقة الانحدار الخطي المتعدد (MLR). أعطى النموذج الذي تم الحصول عليه معلمات إحصائية جيدة، حيث يمكنه تفسير أكثر من 88% من تباين القيم المرصودة للنشاط البيولوجي.