



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
People's Democratic republic of Algeria  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministry of Higher Education and Scientific Research  
جامعة عبد الحميد بن باديس - مستغانم  
Abdelhamid Ibn Badis University - Mostaganem  
كلية العلوم والتكنولوجيا  
Faculty of Sciences and Technology  
قسم هندسة الطرائق  
Department of Process Engineering



**Department of Process Engineering**

**The Date**

**Ref :...../U.M/F.S.T/2023**

قسم هندسة الطرائق

التاريخ :

رقم :..... / ج.م.ك.ع.ت//2023

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES DE MASTER ACADEMIQUE

**Filière : Génie des procédés**

**Option: Génie des procédés des matériaux**

**Thème**

### **Etude In Silico de Nouveaux Ligands Hétérocycliques d'Intérêt Biologique**

**Présenté par :**

NAOUI Yasmine Yousra

Soutenu le 03/07/2023 devant le jury composé de :

Président :	MEKIBES Zohra	MCB	U. Mostaganem
Examineur :	SAIDJ Merzouk	MCA	U. Mostaganem
Encadrant :	CHOUAIIH Abdelkader	Pr	U. Mostaganem
Co-Encadrant :	BELHACHEMI Mohammed Hadj Mortada	Doctorant	U. Mostaganem
Invité	BOUKABCHA Nourdine	MCA	U. Chlef

Année Universitaire: 2022/2023

## REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers mon Dieu le tout puissant, qui m'a guidé sur le bon chemin et m'a accordé la puissance, la volonté et la santé nécessaires pour mener à bien ce travail.

Je souhaite adresser mes sincères remerciements à mon encadrant, Monsieur **Abdelkader CHOUAÏH**, pour sa confiance et son soutien tout au long de la réalisation de ce mémoire. Ses conseils éclairés, sa disponibilité et sa bienveillance ont été d'une valeur inestimable pour moi.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à Monsieur **M. H. Mortada BELHACHEMI** pour son co-encadrement de ce travail, pour son aide précieuse et ses efforts déployés pour m'assister dans mes recherches. Sa contribution a été essentielle pour la réalisation de ce mémoire.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance envers les membres du jury **Dr. Zohra MEKIBES** et **Dr Merzouk SAIDJ** qui ont accepté de présider et d'examiner ce manuscrit. Leur expertise et leurs commentaires constructifs contribueront à enrichir mon travail et à l'améliorer.

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur **BOUKABCHA Nourdine**, maître de conférences « A » à l'université de Chlef pour l'honneur qu'il me fait par sa présence en tant qu'invité.

Je souhaite également exprimer ma gratitude envers tous les enseignants et les membres du personnel du département de génie des procédés qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de mon parcours d'études.

Enfin, je tiens à remercier ma famille et mes amis pour leur soutien constant, leur encouragement et leur compréhension pendant cette période d'intense travail. Leur présence et leur amour ont été une source de motivation inépuisable.

Merci infiniment à tous.

## **DEDICACES**

*Je dédie ce modeste travail*

*A mes chers parents pour leurs encouragements et leur soutien*

*A mes frères et ma sœur*

*A toute ma famille*

*A tous mes amis*

*Enfin, A l'ensemble des enseignants qui ont assuré ma formation tout au long de mon  
cursus et*

*A leur entière disponibilité, et assistance.*

## Table des matières

<b>Introduction générale .....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE I Etude Bibliographique : Molécules Organiques, Modélisation et Docking Moléculaires.....</b>	
I.1. Introduction.....	1.
I.2. Définition d'hétérocycle .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.3. Les hétérocycles azotés et soufrés .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.3.1. Les Thiazoles.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.3.2. Les Triazoles .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.3.3. Les imidazoles.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.3.4. Les oxadiazoles .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.3.5. Les thiophènes.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.4. Modélisation Moléculaire .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.4.1. Introduction .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.4.2. Equation de Schrödinger.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.4.3. Théorie de la DFT (la théorie de la fonctionnelle de la densité) .	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.4.4. Approximations en DFT .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.4.5. Bases et fonctionnelles utilisées .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.4.6. Les avantages et les inconvénients de la méthode DFT .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.5. Docking Moléculaire.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.5.1. Introduction .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.5.2. Principe du docking moléculaire .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.5.3. Docking et Scoring .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.5.4. Outils du docking moléculaire .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>PARTIE II Résultats et Discussion.....</b>	<b>22</b>
II.1. Introduction.....	23
II.2. Logiciels utilisés et détails de calcul .....	23
II.3. Les molécules investiguées dans ce travail .....	24

II.4. Optimisations des molécules .....	25
II.5. Propriétés moléculaires.....	27
II.5.1. Les orbitales moléculaires frontières .....	27
II.5.2. Les indices globaux de réactivité .....	32
II.6. Activités biologiques .....	35
II.6.1. Le programme PASS en ligne.....	35
II.6.2. La banque des données des protéines (PDB) .....	35
II.6.3. Docking moléculaire .....	36
II.7. Conclusion .....	46
<b>Conclusion Générale .....</b>	<b>47</b>
<b>Références Bibliographiques.....</b>	<b>47</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau II.1.</b> Énergies minimales obtenues pour les cinq molécules .....	25
<b>Tableau II.2 :</b> Les valeurs des indices globaux de la réactivité des cinq molécules.....	33
<b>Tableau II.3.</b> Prédiction PASS pour le spectre d'activité de la molécule M-THIA.....	35
<b>Tableau II.4.</b> Distances, énergies et emplacement des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine HMGCS2 (ID PDB : 2WYA) et de la molécule M-THIA .....	36
<b>Tableau II.5.</b> Prédiction PASS pour le spectre d'activité de la molécule M-IMI.....	37
<b>Tableau II.6.</b> Distances, énergies et emplacement des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine T-cruzi (ID PDB : 3KSW) et de la molécule M-IMI .....	38
<b>Tableau II.7.</b> Prédiction PASS pour le spectre d'activité de la molécule M-TRI.....	39
<b>Tableau II.8.</b> Distances, énergies et emplacement des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine histidine kinase (ID PDB : 3DGE) et de la molécule M-TRI .....	40
<b>Tableau II.9.</b> Prédiction PASS pour le spectre d'activité de la molécule M-OXA.....	41
<b>Tableau II.10.</b> Distances, énergies et emplacement des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine synthase d'oxyde nitrique neuronale humaine (ID PDB : 6POA) et de la molécule M-OXA .....	42
<b>Tableau II.11.</b> Prédiction PASS pour le spectre d'activité de la molécule M-THIO .....	43
<b>Tableau II.12.</b> Distances, énergies et emplacement des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine complement facteur D (ID PDB : 6FUT) et de la molécule M-THIO .....	44

## Liste des schémas et figures

<b>Figure I.1.</b> Exemples de composés hétérocycliques aromatiques. ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure I.2.</b> Structure chimique de thiazole .....	5
<b>Figure I.3.</b> Exemple de composé Anti-VIH contenant le thiazole .....	5
<b>Figure I.4.</b> Exemple de composé Anticancéreux contenant le thiazole .....	6
<b>Figure I.5.</b> Exemples des composés Anti-inflammatoire contenant le thiazole .....	6
<b>Figure I.6.</b> La structure chimique de (A) 1,2,3-triazole et (B) 1,2,4-triazole.....	6
<b>Figure I.7.</b> Exemple de composé anti-inflammatoire contenant le 1,2,4-triazole .....	7
<b>Figure I.8.</b> Exemple de composé antidépresseur contenant le 1,2,4-triazole. ....	7
<b>Figure I.9.</b> Structure chimique d'imidazole .....	8
<b>Figure I.10.</b> Exemple de composé antimicrobienne contenant l'imidazole .....	9
<b>Figure I.10.</b> Exemple de composé antimycobactérienne contenant l'imidazole.....	9
<b>Figure I.11.</b> Exemple de composé antivirale contenant l'imidazole .....	9
<b>Figure I.12.</b> Structures chimiques des oxadiazoles .....	10
<b>Figure I.13.</b> Structure chimique de thiophène .....	10
<b>Figure I.14.</b> Schéma du docking moléculaire.....	19
<b>Schéma II.1.</b> Les structures des molécules obtenues par Acta. ....	25
<b>Schéma II.2.</b> Les structures optimales des molécules obtenue par la méthode DFT/6-311G(d, p) .....	26
<b>Figure II.1.</b> Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la molécule M-THIA .....	27
<b>Figure II.2.</b> Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la molécule M-IMI.....	28
<b>Figure II.3.</b> Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la molécule M-TRI.....	29
<b>Figure II.4.</b> Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la molécule M-OXA .....	30
<b>Figure II.5.</b> Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la molécule M-THIO.....	31

<b>Figure II.6.</b> Le mode 3D et 2D détaillé de M-THIA dans le récepteur de l'expression HMGCS2 [ID PDB : 2WYA] .....	36
<b>Figure II.7.</b> Le mode 3D et 2D détaillé de M-IMI dans le récepteur T-cruzi [ID PDB : 3KSW].	38
<b>Figure II.8.</b> Le mode 3D et 2D détaillé de M-TRI dans le récepteur histidine kinase [ID PDB : 3DGE] .....	40
<b>Figure II.9.</b> Le mode 3D et 2D détaillé de M-OXA dans le récepteur Synthase d'oxyde nitrique neuronale humaine [ID PDB : 6POA].....	42
<b>Figure II.10.</b> Le mode 3D et 2D détaillé de M-THIO dans le récepteur Complement facteur D [ID PDB : 6FUT] .....	44

## Liste des abréviations

<b>DFT</b>	Density Functional Theory
<b>B3LYP</b>	Becke 3 Lee, Yang et Parr
<b>LDA</b>	Approximation de la densité locale
<b>GGA</b>	Approximation des gradients généralisés
<b>FMO</b>	Frontier Molecular Orbital
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital
<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<b>PASS</b>	Prediction of Activity Spectra for Substances
<b>PDB</b>	Proteine Data Bank

# **INTRODUCTION GENERALE**

## Introduction générale

Les produits organiques, en particulier les composés hétérocycliques contenant des hétéroatomes tels que l'azote, le soufre et l'oxygène, ont suscité un intérêt considérable dans la recherche scientifique, comme en témoignent le nombre croissant de publications dans ce domaine depuis de nombreuses années. Ces composés présentent des activités biologiques et pharmacologiques importantes [1].

Les hétérocycles constituent la base de nombreux composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel. La chimie hétérocyclique a ainsi attiré l'attention d'une vaste communauté de chimistes [2]. L'étude de la réactivité des hétérocycles aromatiques est étroitement liée à l'étude de leurs réactions de substitution, étant donné que ces systèmes sont riches en électrons. De nombreux chimistes expérimentateurs et théoriciens ont donc consacré leurs travaux à cette étude, qui a connu un développement considérable grâce à la mise en évidence des activités biologiques des hétérocycles [3].

La modélisation moléculaire est une méthode de calcul théorique utilisée pour évaluer les propriétés physiques et chimiques des molécules étudiées. Parmi les méthodes utilisées en modélisation moléculaire, on trouve la mécanique quantique semi-empirique et la mécanique moléculaire. La mécanique moléculaire permet l'étude des réactions chimiques en prenant en compte la nature quantique des liaisons chimiques et en évaluant l'énergie du système. La modélisation moléculaire est largement utilisée pour résoudre des problèmes liés à la structure moléculaire, à la réactivité chimique et à l'activité biologique [4]. Dans ce travail, j'ai choisi d'utiliser la méthode de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT), qui offre un bon compromis entre précision et temps de calcul.

L'objectif d'un chimiste théoricien est d'être en mesure de prédire, confirmer ou réinterpréter les expériences grâce à la modélisation moléculaire. La persévérance des chercheurs, ainsi que la puissance croissante des moyens informatiques, favorisent le développement de la chimie théorique et élargissent son champ d'application [5,6].

La recherche dans l'industrie pharmaceutique est un processus long et risqué. Afin d'améliorer le processus de développement de médicaments, l'utilisation de techniques à haut débit combinées à des outils informatiques s'est révélée efficace. Le docking moléculaire est l'une de ces techniques de modélisation moléculaire et est devenu un outil essentiel dans la conception de molécules

## Introduction Générale

médicamenteuses. Il permet de prédire les détails de l'interaction moléculaire entre une molécule et une protéine cible présentant un intérêt thérapeutique.

Le docking moléculaire *in silico* vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir de composés isolés. Cette méthode est plus simple, moins coûteuse et plus rapide que les méthodes expérimentales *in vitro*. Les logiciels de docking sont donc des outils précieux en biologie, en pharmacie et en médecine, car ils permettent d'étudier les interactions entre de petites molécules (ligands) et des cibles biologiques, généralement des protéines (récepteurs), afin d'influencer les mécanismes impliquant ces protéines.

Dans ce travail, nous proposons d'étudier théoriquement l'activité biologique de cinq ligands hétérocycliques en utilisant le docking moléculaire. Ces hétérocycles sont des composés organiques contenant dans leurs structures un noyau de thiazole, imidazole, triazole, oxadiazole ou thiophène. Par la suite, cette étude va nous permettre de connaître l'activité biologique liée à chaque type d'hétérocycle.

Outre l'introduction générale, le présent document est divisé en deux principales parties. La première partie aborde les notions de base sur les molécules organiques hétérocycliques, la méthode DFT et le docking moléculaire. Nous explorerons les principes théoriques de ces méthodes, leurs avantages et leurs limitations, ainsi que leur application dans la recherche scientifique. La deuxième partie de ce mémoire se concentrera sur la discussion des résultats obtenus à partir des calculs DFT et du docking moléculaire effectués sur cinq molécules spécifiques : le thiazole, le triazole, l'imidazole, l'oxadiazole et le thiophène. Ces molécules ont été choisies en raison de leur pertinence dans divers domaines de la chimie et de la biologie. Nous analyserons les propriétés électroniques et énergétiques des molécules, ainsi que leur capacité potentielle à se lier à des cibles biologiques spécifiques.

Ce manuscrit terminera par une conclusion générale.

# **PARTIE I**

## **Etude Bibliographique : Molécules Organiques, Modélisation et Docking Moléculaires**

## I.1. Introduction

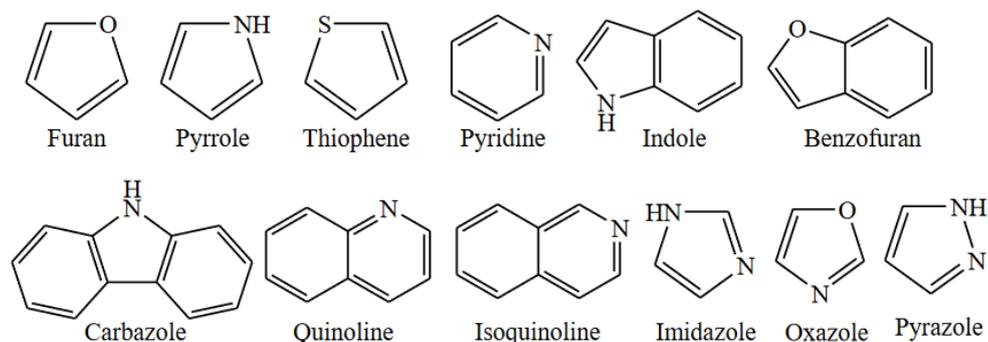
La chimie organique compte plus de trois millions de composés organiques repartis entre un nombre restreint de fonctions (environ une vingtaine de fonctions). Tout chimiste œuvre à découvrir une nouvelle molécule pouvant présenter une activité biologique intéressante et ce par hybridation de deux fonctions comme attendu dans ce modeste travail.

Un très grand nombre de substances naturelles et des médicaments sont des composés hétérocycles. Ces derniers sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

Les hétérocycles azotés constituent un intérêt particulier pour leurs divers modes de synthèse et pour leurs propriétés remarquables. Ils sont aussi utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires et les maladies cancéreuses ...

## I.2. Définition d'hétérocycle

Les composés hétérocycliques sont la classe des composés organiques cycliques qui possèdent au moins un hétéroatome (c'est-à-dire un atome autre que le carbone) dans le système cyclique. Un hétérocycle est un anneau contenant au moins un atome qui n'est pas du carbone : "hétéro" signifie "différent". Les hétéroatomes les plus connus sont l'azote (N), l'oxygène (O) et le soufre (S). Les composés hétérocycliques sont fréquemment abondants dans les plantes et les produits animaux ; ils sont l'un des principaux constituants de près de la moitié des composés organiques naturels connus. Un anneau hétérocyclique peut comprendre trois atomes ou plus, qui peuvent être saturés ou insaturés. Un anneau hétérocyclique peut également contenir plus d'un hétéroatome qui peut être similaire ou différent.



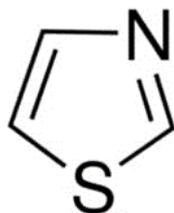
**Figure I.1.** Exemples de composés hétérocycliques aromatiques.

### I.3. Les hétérocycles azotés et soufrés

Les hétérocycles azotés sont des composés cycliques possédant un hétéroatome qui est l'azote (N). Parmi ces composés, on trouve :

#### I.3.1. Les Thiazoles

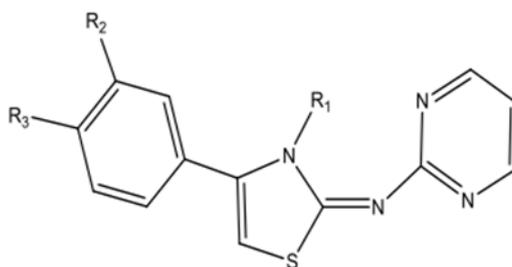
Les thiazoles constituent une classe de composés organiques reliés à l'azote par le groupement fonctionnel thiazole, qui a une structure moléculaire cyclique à cinq chaînons C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>NS.



**Figure I.2.** Structure chimique de thiazole.

Aussi, les thiazoles, on les retrouve dans de nombreuses molécules puissamment actives sur le plan biologique ayant une large gamme d'activités biologiques et pharmacologiques comme la médecine et l'agriculture. Les activités biologiques des dérivés thiazoliques ont été évaluées et étudiées en tant que structures de base pour la fabrication de nouveaux médicaments comme les anti-inflammatoires, les antidiabétiques, les antifongiques ... [7,8].

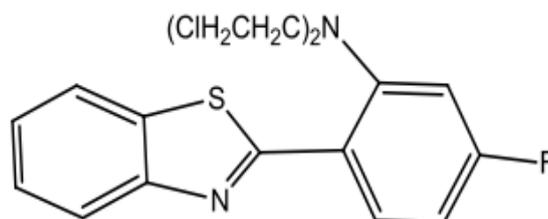
Turan-Zitouni et al [9] ont synthétisé des dérivés de 3,4-diaryl-3H-thiazol-2-ylidène) pyrimidin-2-yl amine et ont évalués leurs activité anti-VIH. Parmi les composés testés le composé figurant dans la **Figure I.3.**, a montré une bonne activité.



**Figure I.3.** Exemple de composé Anti-VIH contenant le thiazole.

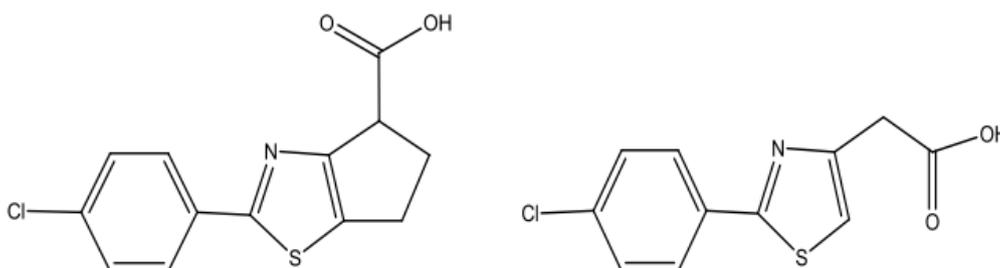
Kini S et al [10] ont soumis les o-aminophénols avec de l'acide benzoïque substitué en présence de polyphosphorique à une température plus élevée pour obtenir des benzothiazoles substitués par des

aryles. Ces composés ont testé contre le cancer du col de l'utérus humain et le composé donne un bon effet anticancer.



**Figure I.4.** Exemple de composé Anticancéreux contenant le thiazole.

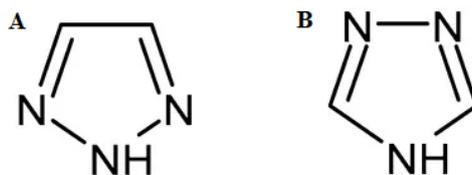
Lorsqu'on remplace le cycle thiazole dans le composé par le cyclopentathiazole dans le composé, l'activité anti-inflammatoire complètement disparu, ce qui montre l'importance du thiazole (**Figure I.5.**) [11].



**Figure I.5.** Exemples des composés Anti-inflammatoire contenant le thiazole.

### I.3.2. Les Triazoles

Les triazoles sont une classe de composés organiques qui ont récemment gagné une importance en chimie médicinale [12–16]. Les caractéristiques structurales uniques de la fraction triazole à cinq chaînons en font un motif hétérocyclique remarquable. Les triazoles, également connus sous le nom de pyrodiazoles, sont des systèmes d'anneaux di-insaturés contenant trois atomes d'azote. Les triazoles peuvent exister sous deux formes isomériques, à savoir le 1,2,3-triazole et le 1,2,4-triazole, qui diffèrent par la position des atomes d'azote dans le cycle (**Figure I.6.**) [17].

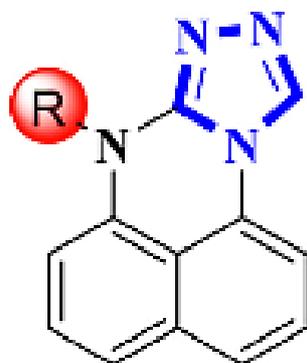


**Figure I.6.** La structure chimique de (A) 1,2,3-triazole et (B) 1,2,4-triazole.

## CHAPITRE I : Etude Bibliographique : Molécules Organiques, Modélisation et Docking Moléculaires

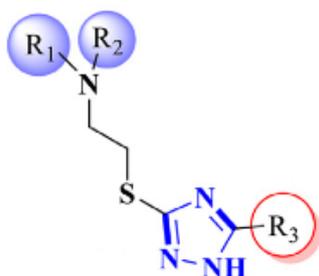
Depuis la dernière décennie, les dérivés à base de 1,2,4-triazole ont suscité l'intérêt des chimistes médicaux en raison de leurs caractéristiques pharmacophoriques fascinantes [18]. La nature électronique des 1,2,4-triazoles facilite la liaison avec les différentes cibles biologiques et les enzymes, ce qui leur permet d'exercer un large éventail d'activités biologiques, notamment antibactériennes, antifongiques, antitumorales, anti-inflammatoires, antituberculeuses, hypoglycémiques, antidépresseurs, anticonvulsives, analgésiques, antivirales, anticancéreuses, antipaludéennes, antioxydantes, etc [14,15,19–22].

Zhang et al. [23] ont illustré la conception, la synthèse et l'évaluation anti-inflammatoire de nouvelles séries de 1,2,4-triazolopyrimidines qui a montré un bon effet sur la COX-2 qui est responsable sur la réponse inflammatoire. Ce résultat confirme que ce composé pourrait agir comme de puissant agent anti-inflammatoire.



**Figure I.7.** Exemple de composé anti-inflammatoire contenant le 1,2,4-triazole.

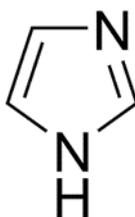
La synthèse et l'évaluation de quelques nouveaux 1,2,4-triazoles substitués par des aryles en tant qu'antidépresseurs ont été décrites par Radhika et al. [24] (**Figure I.8.**). Tous les dérivés synthétisés ont été testés dans le cadre d'études comportementales globales. L'activité antidépressive a été réalisée et montré une diminution significative du temps d'immobilité.



**Figure I.8.** Exemple de composé antidépresseur contenant le 1,2,4-triazole.

### I.3.3. Les imidazoles

Les imidazoles sont des composés hétérocycliques à cinq membres contenant deux atomes d'azote adjacents dans le cycle. Ils ont la formule moléculaire  $C_3H_4N_2$ . L'imidazole existe sous deux formes tautomériques équivalentes car l'atome d'hydrogène peut être situé sur l'un ou l'autre des deux atomes d'azote. Le composé est classé comme aromatique en raison de la présence d'un ensemble d'électrons  $\pi$ , composé d'une paire d'électrons provenant de l'atome d'azote protoné et d'un électron provenant de chacun des quatre autres atomes de l'anneau.

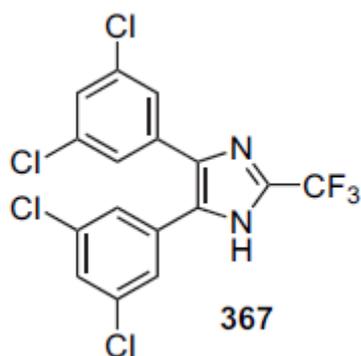


**Figure I.9.** Structure chimique d'imidazole.

La synthèse et les applications des dérivés imidazolés ont attiré beaucoup d'attention car ils sont largement présents dans les composés bioactifs, les intermédiaires synthétiques et les produits pharmaceutiques.

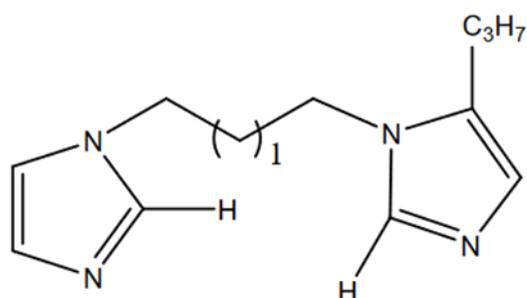
La molécule imidazole est un pharmacophore important dans le développement de médicaments [25]. La molécule d'imidazole a été associée à un large éventail d'activités biologiques, notamment des propriétés anticancéreuses, antibactériennes, antifongiques, antioxydantes, antihypertensives et anticoagulantes [26–29], d'après des recherches biochimiques et pharmacologiques approfondies. Les caractéristiques structurelles de l'anneau imidazole améliorent sa capacité à générer de nombreuses interactions médicament-ligand par le biais de liaisons hydrogène, de forces de van der Waals et de forces hydrophobes [30].

Les 4,5-diaryl-1H-imidazoles ont été identifiés comme une classe de composés, dont des dérivés présentant une activité antimicrobienne considérable contre les bactéries, les levures et les champignons [31–33].



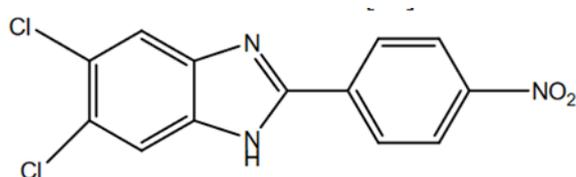
**Figure I.10.** Exemple de composé antimicrobienne contenant l'imidazole.

Preeti Gupta et al décrivent les activités antimycobactériennes de dérivés de l'acide -1H-imidazole-4-carboxylique substitués par des anneaux et de dérivés de l'acide 3-(2-alkyl-1H-imidazole-4-yl)-propionique contre des souches de *M. tuberculosis* sensibles et résistantes au médicaments [34].



**Figure I.10.** Exemple de composé antimycobactérienne contenant l'imidazole.

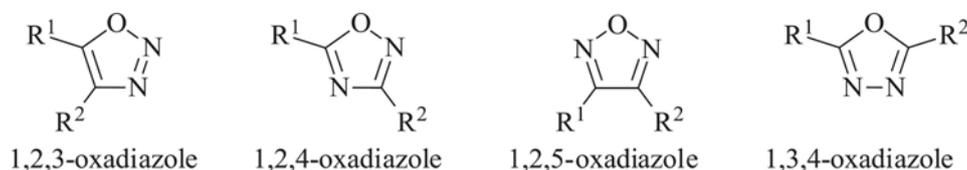
Michele Tonelli et al ont synthétisé soixante-seize dérivés de 2-phénylbenzimidazole et ont évalué leur cytotoxicité et leur activité antivirale contre un panel de virus à ARN et à ADN. Le composé dans la **Figure I.11** a montré une activité élevée, plus puissante que celle des médicaments de référence que sont l'acide smycophénolique et la 6-azauridine [35].



**Figure I.11.** Exemple de composé antivirale contenant l'imidazole.

### I.3.4. Les oxadiazoles

Les oxadiazoles appartiennent au groupe des composés hétérocycliques qui contiennent un atome d'oxygène et deux atomes d'azote, formant un anneau hétérocyclique à cinq membres. Il s'agit d'un type de composé aromatique de formule moléculaire  $C_2H_2N_2O$ .



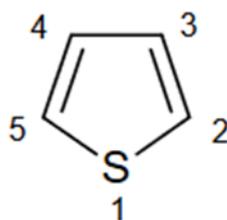
**Figure I.12.** Structures chimiques des oxadiazoles.

Les molécules d'oxadiazole possèdent de nombreuses propriétés qui sont utilisées dans diverses industries. Ces composés présentent un large spectre d'activité biologique, ce qui permet de les utiliser en médecine et en pharmacologie comme agents actifs, par exemple avec des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques [36], antimicrobiennes [37], antivirales [38], antifongiques [39], antitumorales [40] et abaissant la tension artérielle [41].

En raison de l'activité biologique potentielle de ce type de composés, ils sont également utilisés en agriculture comme herbicides, insecticides et agents de protection des plantes contre les maladies causées par des bactéries, des virus et des champignons. Ces molécules sont également présentes dans des matériaux tels que les polymères d'isolation thermique.

### I.3.5. Les thiophènes

Le thiophène appartient à une classe de composés hétérocycliques contenant un anneau à cinq membres, composés d'un soufre comme hétéroatome et dont la formule est  $C_4H_4S$ . Le thiophène et ses dérivés existent dans le pétrole ou le charbon. La structure du thiophène peut être trouvée dans certains produits naturels et est également incorporée dans plusieurs composés pharmacologiquement actifs.



**Figure I.13.** Structure chimique de thiophène.

## CHAPITRE I : Etude Bibliographique : Molécules Organiques, Modélisation et Docking Moléculaires

Il est insoluble dans l'eau mais soluble dans la plupart des solvants organiques. Les "paires d'électrons" sur le soufre sont significativement délocalisées dans le système d'électrons  $\pi$ . Il se comporte donc comme un dérivé du benzène extrêmement réactif.

Les thiophènes sont d'importants composés hétérocycliques, largement utilisés dans les applications biologiques tels que les activités antimicrobiennes [42], anti-inflammatoires [42], antidiabétiques [43], antiallergiques [44] et antitumorales [42].

## I.4. Modélisation Moléculaire

### I.4.1. Introduction

La théorie de la densité fonctionnelle (DFT) est une méthode de calcul qui permet d'étudier la structure électronique de la matière, et qui est considérée comme l'approche la plus aboutie et la plus prometteuse dans ce domaine. Elle peut être appliquée à des systèmes allant des atomes, molécules et solides aux noyaux et aux fluides quantiques et classiques. La DFT se base sur la densité électronique pour fournir les propriétés d'état fondamental d'un système.

En effet, la densité électronique joue un rôle clé dans la DFT. Grâce à cette méthode, il est possible de prédire une grande variété de propriétés moléculaires, telles que les propriétés structurales, les fréquences vibrationnelles, l'énergie des liaisons, l'énergie d'ionisation, les propriétés électriques et magnétiques, ainsi que les voies de réaction. En somme, la DFT est une méthode de calcul extrêmement puissante qui permet de comprendre la structure et les propriétés des systèmes électroniques, et qui trouve des applications dans de nombreux domaines de la science et de la technologie [45].

L.H. Thomas et E. Fermi ont introduit l'idée d'exprimer l'énergie totale d'un système polyélectronique comme une fonctionnelle de sa densité électronique totale. Une fonctionnelle est une application qui associe un nombre à une fonction donnée. Cependant, ce n'est qu'en 1964 que Hohenberg et Kohn ont proposé la formulation exacte de ce modèle, appelé théorie de la fonctionnelle de la densité. Ils ont démontré que toutes les propriétés, y compris l'énergie de l'état fondamental non dégénéré d'un système d'électrons, sont entièrement déterminées par la densité électronique de ce système.

### I.4.2. Equation de Schrödinger

Pour comprendre les caractéristiques électroniques d'un système, il est essentiel de calculer son énergie interne. Cela implique de résoudre l'équation de Schrödinger indépendante du temps, qui concerne un système à plusieurs corps. Dans ce contexte, le système est composé de  $N$  noyaux  $\alpha$  et  $n$  électrons [46,47].

$$H.\Psi = E.\Psi$$

Avec :

**E** : est l'énergie totale du système

**$\Psi$**  : Sa fonction d'onde (fonction propre)

**H** : est l'opérateur Hamiltonien du système défini par :

$$H = T_e + T_N + V_{e-e} + V_{e-N} + V_{N-N}$$

$T_e$  est l'énergie cinétique de tous les électrons,  $T_N$  est l'énergie cinétique de tous les noyaux.

$V_{e-e}$  est la somme des énergies d'interaction répulsive électrons-électrons,  $V_{e-N}$  est la somme des énergies d'interaction attractive électrons-noyaux et  $V_{N-N}$  est la somme des énergies d'interaction répulsive noyaux-noyau.

### I.4.3. Théorie de la DFT (la théorie de la fonctionnelle de la densité)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a connu un grand succès dans les calculs de structure électronique des atomes, pris dans leurs états fondamentaux, depuis le début des années 60 grâce à l'approche de Kohn-Sham. Cependant, pour la recherche sur la structure électronique moléculaire, les premiers succès de l'application de la DFT n'ont commencé à apparaître qu'à partir des années 90. Cela est dû au développement des fonctionnels d'échange et de corrélation les plus précis et les plus rapides pour le calcul des propriétés électroniques de grands systèmes moléculaires, qui ont été introduits dans le code Gaussian [48].

La DFT ou appelé aussi en anglais (Density Functional Theory). La DFT constitue une approche théorique qui reformule le problème quantique à N corps en utilisant la densité électronique comme variable fondamentale. Contrairement aux méthodes traditionnelles telles que la méthode de Hartree et la méthode de Hartree-Fock, qui font appel à la fonction d'onde, la DFT se concentre exclusivement sur la densité électronique. La densité électronique représente la répartition spatiale des électrons dans un système donné [49,50].

#### I.4.3.1. Le principe de la théorie de la fonctionnelle de la densité

L'énergie du système dans la théorie de la DFT est exprimée comme une fonctionnelle de la densité électronique, et non de la fonction d'onde, comme c'est le cas dans d'autres approches. Le principe fondamental de la DFT est que toutes les propriétés d'un système à plusieurs particules en interaction peuvent être considérées comme une fonctionnelle de la densité de l'état fondamental, notée  $\rho_0(r)$ . Les bases de la théorie de la DFT remontent aux travaux de Thomas et Fermi dans les

années 1927. Ces scientifiques ont proposé une approche statistique pour décrire les systèmes d'électrons en utilisant la densité électronique plutôt que la fonction d'onde. Cependant, la formulation moderne de la DFT a été développée plus tard, notamment grâce aux contributions de Hohenberg et Kohn dans les années 1960. L'idée fondamentale de la DFT est que la densité électronique contient toutes les informations nécessaires pour décrire le système électronique. En résolvant les équations de Kohn-Sham en 1964 qui sont des équations approximatives basées sur la densité électronique, on peut obtenir des informations sur les propriétés physiques et chimiques du système [51].

### I.4.3.2. Théorème de Hohenberg-Kohn

La DFT repose sur l'idée fondamentale que la densité électronique d'un système contient toutes les informations nécessaires pour déterminer son énergie totale. Au lieu de considérer explicitement les interactions entre chaque paire d'électrons, la DFT traite la densité électronique comme la quantité centrale à partir de laquelle l'énergie du système peut être calculée.

Le véritable début de la théorie de la fonctionnelle de la densité a été marqué par la publication de l'article de Hohenberg et Kohn en 1964. Cet article a présenté les deux théorèmes fondamentaux de la DFT [52], qui ont jeté les bases de cette méthode :

#### - *Le premier théorème de Hohenberg-Kohn*

Le premier théorème de Hohenberg-Kohn énonce que la densité électronique d'un système quantique détermine son potentiel d'énergie externe unique, et vice versa. En d'autres termes, il existe une relation biunivoque entre la densité électronique d'un système et le potentiel d'énergie externe auquel les électrons sont soumis.

Plus précisément, le théorème établit que pour tout système physique à  $N$  électrons, il existe une densité électronique unique  $\rho(r^{\vec{}})$  qui minimise l'énergie totale du système dans son état fondamental. Cette densité électronique minimisante correspond à la densité électronique réelle du système

#### - *Le deuxième théorème de Hohenberg-Kohn*

Le deuxième théorème de Hohenberg-Kohn affirme que la densité électronique qui minimise l'énergie totale du système ( $E[\rho(r^{\vec{}})]$ ) est la densité électronique réelle  $\rho(r^{\vec{}})$  de l'état fondamental

du système. Autrement dit, il existe une densité électronique optimale qui correspond à l'état fondamental du système.

$$E_{GS} = [\rho_{GS}(r^{\rightarrow})] = \min E [\rho(r^{\rightarrow})]$$

### I.4.3.3. Les équations de Kohn et Sham

Les équations de Kohn et Sham [53–55][19, 20,22] sont une méthode utilisée en physique quantique pour résoudre les problèmes liés à un système contenant plusieurs électrons interagissant entre eux. Ces équations reposent sur les théorèmes de Hohenberg et Kohn. L'idée principale de cette méthode est de remplacer le système d'électrons en interaction par un système fictif de particules non interactives qui évoluent dans un potentiel extérieur effectif, noté  $V_{\text{ext}}$ . Cette substitution permet de simplifier le problème complexe des interactions électroniques et de le ramener à un problème plus gérable, où les électrons se comportent individuellement dans un potentiel moyen.

### I.4.4. Approximations en DFT

#### I.4.4.1. Approximation de la densité locale (LDA)

Les réussites de la théorie de la fonctionnelle de la densité reposent sur le fait que l'énergie d'échange-corrélation peut être corrigée en utilisant la fonctionnelle exacte pour un gaz homogène d'électrons, la densité électronique et la fonction d'onde sont considérées localement comme constantes. La fonctionnelle d'échange-corrélation s'écrit :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho(r)) dr$$

Le terme  $\varepsilon_{xc}(\rho(r))$  est l'énergie d'échange-corrélation par particule du gaz d'électron uniforme de la densité  $\rho(r)$ . De plus,  $\varepsilon_{xc}(\rho(r))$  peut être considérée comme la somme d'une contribution d'échange et de corrélation :

$$\varepsilon_{xc}(\rho(r)) = \varepsilon_x(\rho(r)) + \varepsilon_c(\rho(r))$$

L'énergie d'échange pour un gaz homogène d'électrons symbolisé par S car reprise par Slater est connue exactement :

$$\varepsilon_x(\rho(r)) = -\frac{3}{4} \left( \frac{3\rho(r)}{\pi} \right)^{1/3}$$

Pour l'énergie de corrélation  $\varepsilon_c(\rho(r))$  aucune forme analytique exacte n'est connue.

### I.4.4.2. Méthodes de la correction de gradient GGA (Generalized Gradient Approximation)

Une augmentation de la précision de la méthode LDA passe alors par l'utilisation d'un gaz d'électrons non uniforme. Dans ce cadre, la fonctionnelle décrivant l'échange-corrélation ne dépend plus uniquement de la densité électronique mais aussi des dérivées de la densité. Dans le cadre des méthodes GGA, la dérivée première de la densité est introduite comme une variable dans la fonctionnelle décrivant l'échange-corrélation. L'extension des méthodes GGA est alors permet que ce terme dépende des dérivées de la densité électronique de plus haut ordre.

En incluant le gradient de la densité électronique dans la fonctionnelle, on prend en compte le caractère non uniforme du gaz d'électrons. En d'autres termes, cette amélioration permet de tenir compte des variations locales de la densité électronique, ce qui est important pour décrire avec précision les interactions électroniques dans les systèmes chimiques et physiques. Elle s'écrit selon la forme suivante :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int (\rho, \nabla\rho) \vec{dr}$$

Il existe plusieurs types de fonctionnelles non locales : la fonctionnelle proposée par Becke en 1988 (B88), la fonctionnelle d'échange-corrélation de Perdew et Wanget la fonctionnelle de corrélation LYP de Lee, Yang et Parr.

### I.4.5. Bases et fonctionnelles utilisées

#### I.4.5.1. La fonctionnelle hybride B3LYP

La fonctionnelle hybride B3LYP est l'une des fonctionnelles les plus couramment utilisées dans les calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) basés sur des fonctions de base spatialement localisées. Elle combine des termes exacts pour la partie d'échange de la fonctionnelle avec des approximations pour la partie de corrélation.

Le nom B3LYP est dérivé des noms des scientifiques qui ont contribué au développement de cette fonctionnelle. Le "B" représente Becke, en référence à Perdew et Becke qui ont travaillé sur la partie d'échange de la fonctionnelle. Le "LYP" correspond à Lee, Yang et Parr, qui ont développé une partie de corrélation de la fonctionnelle.

Le chiffre "3" dans B3LYP décrit la manière spécifique dont les résultats des termes d'échange et de corrélation sont mélangés. Dans le cas de B3LYP, le mélange est basé sur une combinaison linéaire

de trois fonctionnelles différentes, chacune avec un poids spécifique. Ce mélange est optimisé pour donner de bons résultats pour une large gamme de systèmes chimiques.

La fonctionnelle B3LYP est appréciée pour sa capacité à traiter efficacement différents types de systèmes chimiques, des molécules organiques aux complexes métalliques en passant par les matériaux solides. Elle est souvent utilisée dans les domaines de la chimie, de la chimie computationnelle et de la chimie quantique pour obtenir des résultats qualitatifs et quantitatifs précis.

Cependant, il est important de noter qu'il existe de nombreuses autres fonctionnelles hybrides disponibles, chacune avec ses propres avantages et limitations. Le choix de la fonctionnelle dépendra du système chimique étudié, des propriétés recherchées et des ressources de calcul disponibles [56].

### I.4.5.2. La base 6-311G

Dans la base 6-311G, chaque orbitale de cœur est approximée en utilisant six fonctions gaussiennes. Ces fonctions gaussiennes représentent la distribution de la densité électronique dans l'orbital de cœur et sont utilisées pour calculer les propriétés électroniques et structurales de la molécule.

En ce qui concerne les orbitales de valence, dans la base 6-311G, elles sont représentées en utilisant trois fonctions gaussiennes "internes" et une fonction gaussienne "externe". Les trois fonctions gaussiennes internes sont utilisées pour capturer la densité électronique plus proche du noyau atomique, tandis que la fonction gaussienne externe est utilisée pour représenter la densité électronique plus éloignée du noyau. Cette répartition des fonctions gaussiennes permet une meilleure description de la distribution de la densité électronique dans les orbitales de valence [57].

### I.4.5.3. La base polarisée

Dans la méthode de base 6-311G, l'ajout d'orbitales de polarisation permet de mieux décrire l'hybridation et la polarisation du nuage électronique des atomes dans une molécule. Cela se fait en ajoutant des orbitales de type « p » pour les atomes d'hydrogène, des orbitales de type « d » pour les atomes de carbone, etc.

L'hybridation est un concept qui décrit la combinaison linéaire des orbitales atomiques d'un atome pour former de nouvelles orbitales hybrides, adaptées à la géométrie moléculaire. Par exemple, un

atome de carbone peut subir une hybridation  $sp^3$ , où une orbitale s et trois orbitales p se combinent pour former quatre orbitales hybrides  $sp^3$ . Dans ce cas, les fonctions gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales hybrides seront différentes de celles utilisées pour les orbitales atomiques de base.

La polarisation du nuage électronique se réfère aux déformations du nuage électronique autour d'un noyau atomique en présence d'autres atomes ou groupes fonctionnels. L'ajout d'orbitales de polarisation, indiquées par une (\*) pour les atomes lourds et deux étoiles (\*\*) pour tous les atomes, permet de prendre en compte ces déformations et d'améliorer la description des interactions électroniques entre les atomes.

En incluant ces orbitales de polarisation dans la base de fonctions gaussiennes, on tient compte de manière plus précise des effets d'hybridation et de polarisation dans les calculs DFT. Cela permet d'obtenir des résultats plus précis, en particulier pour les systèmes moléculaires complexes ou les interactions moléculaires fortes.

Il convient de noter que différentes bases de fonctions gaussiennes peuvent avoir des notations légèrement différentes pour indiquer l'inclusion des orbitales de polarisation. Cependant, l'idée générale reste la même : l'ajout d'orbitales de polarisation améliore la description des interactions électroniques dans les calculs de chimie quantique [58].

### I.4.6. Les avantages et les inconvénients de la méthode DFT

#### I.4.6.1. Les avantages

- La DFT présente également des avantages en termes de vitesse de calcul par rapport à des méthodes plus coûteuses sur le plan computationnel, comme la méthode de Hartree-Fock ou les méthodes post-Hartree-Fock. Elle permet d'obtenir des résultats rapidement, ce qui est essentiel pour des applications telles que la conception de médicaments, la catalyse, la modélisation des matériaux, etc.

#### I.4.6.2. Les inconvénients

- Les calculs peuvent être très longs et ça prend du temps.
- La DFT présente également des inconvénients. L'un des principaux inconvénients est lié à l'approximation inhérente aux fonctionnelles de la densité utilisée. Il existe différents

## **CHAPITRE I : Etude Bibliographique : Molécules Organiques, Modélisation et Docking Moléculaires**

niveaux d'approximation, allant des fonctionnelles locales à celles plus sophistiquées qui prennent en compte les effets de la corrélation électronique de manière plus précise. Le choix de la fonctionnelle appropriée est crucial pour obtenir des résultats fiables et précis.

## I.5. Docking moléculaire

### I.5.1. Introduction

Le docking moléculaire connu aussi sous le nom « amarrage moléculaire » est un processus de simulation qui prédit de la structure et la conformation d'un complexe moléculaire récepteur-ligand. Le récepteur macromoléculaire étant généralement de nature protéique et le ligand est soit une petite molécule soit une autre protéine joue un rôle important dans la conception rationnelle des médicaments.

À l'heure actuelle, l'amarrage moléculaire est également utilisée pour estimer l'orientation de molécules à leur cible, dans le but de déterminer leur paramètre de liaison provisoire. L'amarrage moléculaire est donc un outil précieux pour la conception et l'analyse des médicaments [59].

### I.5.2. Principe du docking moléculaire

Le Docking moléculaire permet d'explorer différentes combinaisons possibles de ligands et de protéines, afin de prédire les interactions moléculaires et d'identifier les complexes les plus stables et les plus favorables sur le plan énergétique. D'une autre manière, le Docking moléculaire joue un rôle crucial dans la recherche pharmaceutique et la conception de médicaments. Il permet de prédire l'activité et l'affinité d'un ligand pour une cible spécifique, ce qui aide les chercheurs à sélectionner et à optimiser les composés potentiellement thérapeutiques. Il contribue également à la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents aux interactions ligand-récepteur, facilitant ainsi le développement de nouvelles thérapies ciblées. Le Docking moléculaire est un processus complexe qui comporte deux étapes fondamentales [60].

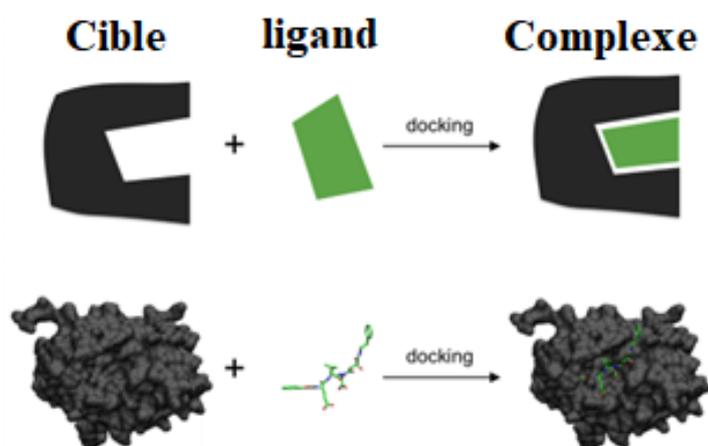


Figure I.14. Schéma du docking moléculaire.

### I.5.3. Docking et Scoring

**I.5.3.1. Docking** : L'étape de Docking consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine en échantillonnant différentes conformations, positions et orientations possibles (poses). L'objectif est de trouver les poses qui représentent les modes d'interaction les plus favorables entre le ligand et la protéine

**I.5.3.2. Scoring** : L'étape de Scoring vise à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine, en attribuant un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Le score est généralement calculé en utilisant des fonctions d'énergie qui prennent en compte les interactions intermoléculaires, telles que les interactions électrostatiques, les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, etc. Le score permet de classer les poses en fonction de leur aptitude à former une liaison stable et favorable avec la protéine [61].

### I.5.4. Outils du docking moléculaire

Les logiciels de docking sont des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique (protéine).

#### I.5.4.1. Le ligand

Les molécules biologiques sont principalement constituées d'atomes de carbone (en raison de leur grande capacité à former différentes liaisons covalentes stables et des structures variées), d'hydrogène, mais aussi d'oxygène, d'azote et de soufre (dans le cas des protéines), un ligand est une molécule qui se lie à une autre entité chimique pour former un complexe, et il joue un rôle essentiel dans la régulation des processus biologiques et dans le développement de médicaments.

Le choix du ligand est une étape très importante. Ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible évitant de tester inutilement des molécules. On peut distinguer quatre grandes familles de molécules biologiques : les glucides, les lipides, les acides aminés et protéines, les nucléotides et acides nucléiques [62].

#### I.5.4.2. Récepteur

Les protéines (également connues sous le nom de polypeptides) sont des composés organiques faits d'acides aminés disposés dans un polymère à chaînes linéaire et jointifs, créant un ensemble par des liens de peptide entre les carboxyles et les groupements aminés des résidus adjacents d'acide aminé.

## **CHAPITRE I : Etude Bibliographique : Molécules Organiques, Modélisation et Docking Moléculaires**

L'ordre des acides aminés dans une protéine est défini par l'ordre d'un gène, qui est codé dans le code génétique [63]. Généralement le code génétique spécifie 20 acides aminés standards [64].

### **I.5.4.3. Quelques logiciels utilisés pour le docking moléculaire**

A l'heure actuelle, plus de 30 programmes de docking moléculaires (commerciaux ou académiques) sont disponibles. Les plus fréquemment cités sont respectivement : AutoDock, GOLD, FlexX , DOCK et Molegro virtuel Docker (MVD).

## **PARTIE II**

### **Résultats et Discussions**

### II.1. Introduction

L'analyse computationnelle des structures organiques constitue un domaine de recherche essentiel pour la caractérisation et la fonctionnalisation des matériaux organiques. L'objectif de cette analyse est de déterminer différentes propriétés moléculaires qui permettent de mieux comprendre ces matériaux et d'optimiser leurs performances.

Dans cette partie du mémoire, les composés étudiés dans ce chapitre appartiennent aux familles de thiazole, imidazole, triazole, oxadiazole et thiophène. Nous nous attarderons sur les résultats obtenus pour certaines propriétés moléculaires clés. En particulier, nous étudierons le gap énergétique, qui représente la différence d'énergie entre les niveaux d'électrons occupés et inoccupés dans une molécule. De plus, nous nous intéresserons aux indices globaux de la réactivité chimique. Ces indices fournissent des informations précieuses sur la capacité d'une molécule à réagir avec d'autres composés, ce qui est essentiel pour la conception de matériaux fonctionnels et réactifs.

Enfin, nous examinerons également le docking moléculaire des composés étudiés pour prédire et analyser les interactions entre les protéines cibles et ces ligands potentiels. Cette approche est cruciale pour comprendre les mécanismes d'interaction des composés étudiés avec des cibles spécifiques, ce qui peut aider à concevoir de nouveaux matériaux avec des propriétés améliorées.

### II.2. Logiciels utilisés et détails de calcul

Dans la première partie de notre étude, nous avons principalement utilisé deux logiciels de pointe dans le domaine de la chimie théorique pour optimiser les géométries des composés organiques étudiés afin d'analyser les résultats de transfert de charge et d'indices globaux de réactivité chimique. Le premier logiciel est Gaussian09 [48], reconnu pour sa puissance et sa capacité à effectuer des calculs et des simulations avancées.

Le deuxième logiciel que nous avons utilisé est GaussView version 6.0.16 [65], une interface graphique conviviale qui s'est avérée extrêmement utile pour la visualisation et l'interprétation des résultats générés par Gaussian09. GaussView nous a permis de représenter graphiquement les structures moléculaires, les orbitales électroniques et les différents paramètres chimiques, ce qui a facilité notre compréhension des résultats obtenus.

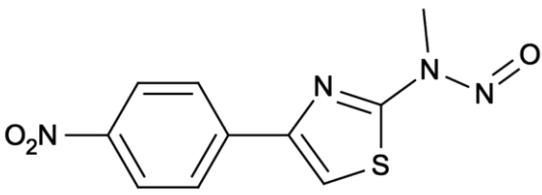
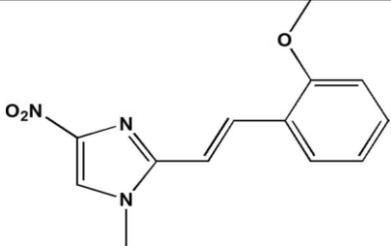
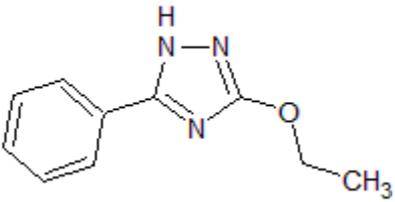
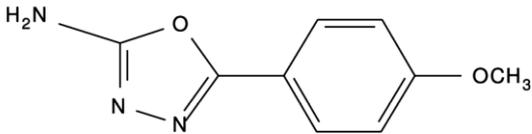
Pour l'optimisation des structures moléculaires, nous avons utilisé une approche basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec le fonctionnel B3LYP [66,67] et la base de calcul 6-

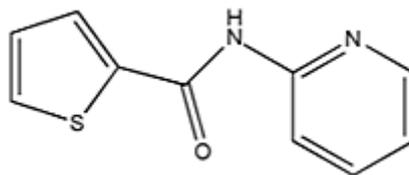
311G comprenant des orbitales de polarisation d et p, ce qui permet de tenir compte des interactions électroniques de manière plus précise.

La deuxième partie de notre étude s'est principalement concentrée sur l'utilisation d'un logiciel de docking moléculaire appelé Molegro Virtual Docker (MVD) [68] qui permet de générer des configurations tridimensionnelles des complexes ligand-protéine et évaluer leur affinité en identifiant les sites actifs ou les poches de liaison préférentielles sur les protéines cibles. Le MVD offre un amarrage de haute qualité, il utilise une technique d'optimisation basée sur la rentabilité et la productivité.

### II.3. Molécules étudiées dans ce travail

Dans le cadre de cette étude, nous nous sommes concentrés sur l'analyse de cinq familles de molécules organiques : le thiazole, l'imidazole, le triazole, l'oxadiazole et le thiophène. (Voir Schéma II.1.)

	
<p>N-methyl-4-(4-nitrophenyl)1,3-thiazol-2-amine (<b>M-THIA</b>) [69]</p>	<p>(E)-1-methyl-2-[2-(2-methoxyphenyl)ethenyl]-4-nitro-1H-imidazole (<b>M-IMI</b>) [70]</p>
	
<p>3-Ethoxy-5-phenyl-1H-1,2,4-triazole (<b>M-TRI</b>) [71]</p>	<p>5-(4-Methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine (<b>M-OXA</b>) [72]</p>



N-[(Pyridin-2-yl)methyl]thiophene-2-carboxamide (**M-THIO**) [73]

**Schéma II.1.** Les structures des molécules obtenues par Acta.

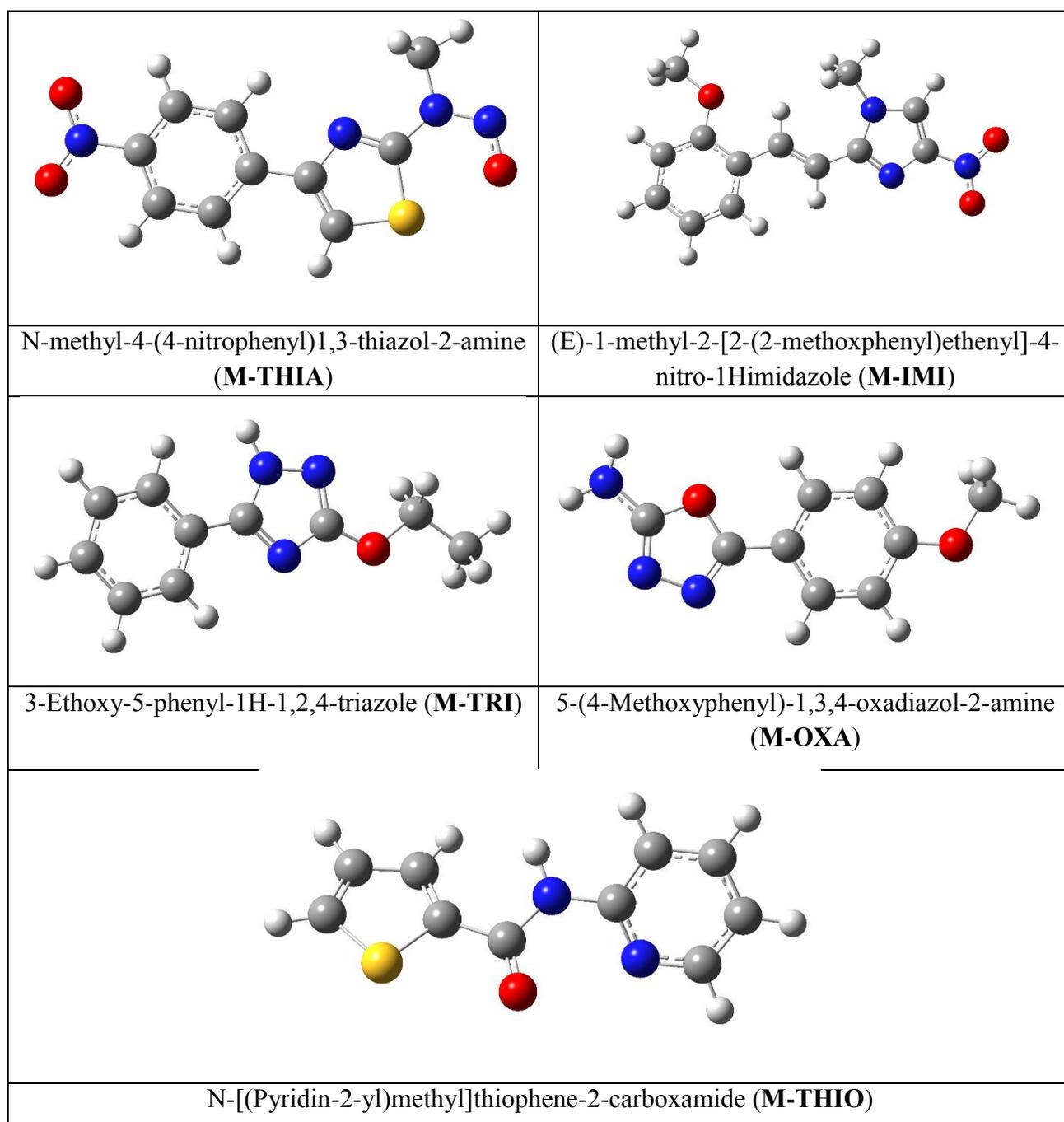
L'étude de ces cinq familles de molécules nous permettra de mieux comprendre leurs propriétés moléculaires, leur réactivité chimique et leur potentiel d'application dans le domaine biologique. En analysant ces composés, nous pourrons également mettre en évidence les relations structure-propriétés qui sont essentielles pour la conception et le développement de nouveaux matériaux organiques performants.

### II.4. Optimisation de la géométrie des molécules

A partir des géométries arbitraires de nos molécules organiques, le programme peut faire varier les coordonnées atomiques de chaque molécule jusqu'à obtenir un minimum d'énergie potentielle. Les valeurs des énergies minimales obtenus par la méthode DFT/B3LYP avec la base de calcul 6-311G(d,p) sont donnés dans le **Tableau II.1** et les molécules obtenues après l'optimisation sont présentés dans la **Schéma II.2**.

**Tableau II.1.** Énergies minimales obtenues pour les cinq molécules.

Molécules	M-THIA	M-IMI	M-TRI	M-OXA	M-THIO
<b>Energie (Hartree)</b>	-1228.5909	-893.0331	-627.17793	-663.06286	-968.80639



**Schéma II.2.** Les structures optimales des molécules obtenue par la méthode DFT/6-311G(d, p).

### II.5. Propriétés moléculaires

#### II.5.1. Les orbitales moléculaires frontières

Les orbitales moléculaires frontières jouent un rôle crucial dans divers aspects de la chimie, tels que la réactivité chimique, la stabilité de la molécule, ainsi que les propriétés optiques et électriques [74,75]. Les deux orbitales moléculaires les plus importantes sont l'orbitale moléculaire HOMO plus haute orbitale moléculaire occupée.. (HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital) et l'orbitale moléculaire la plus basse (LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital).

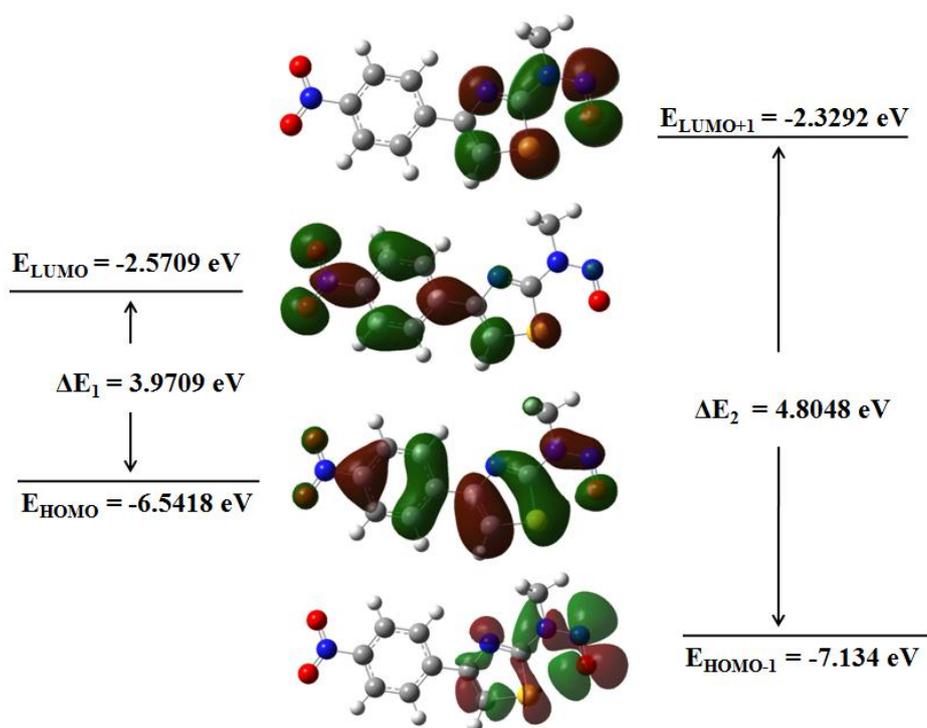
Généralement, l'HOMO indique la capacité à donner un électron, tandis que le LUMO représente la capacité à accepter un électron. La différence d'énergie entre ces deux orbitales est connue sous le nom de gap énergétique [76]. Cette différence énergétique, appelé aussi gap énergétique ( $\Delta E$ ), entre l'HOMO et le LUMO définit également la réactivité chimique de la molécule ainsi que sa dureté et sa souplesse chimiques lorsqu'elle est étudiée.

La valeur élevée de l'écart énergétique indique que la molécule présente une grande stabilité chimique. Tandis qu'un faible écart HOMO-LUMO signifie de faibles énergies d'excitation vers la multitude d'états excités donc plus la réactivité de la molécule est importante. L'énergie  $\Delta E$  est calculée par la formule suivante :

$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

##### II.5.1.1. Molécule *N*-methyl-4-(4-nitrophenyl)1,3-thiazol-2-amine (**M-THIA**)

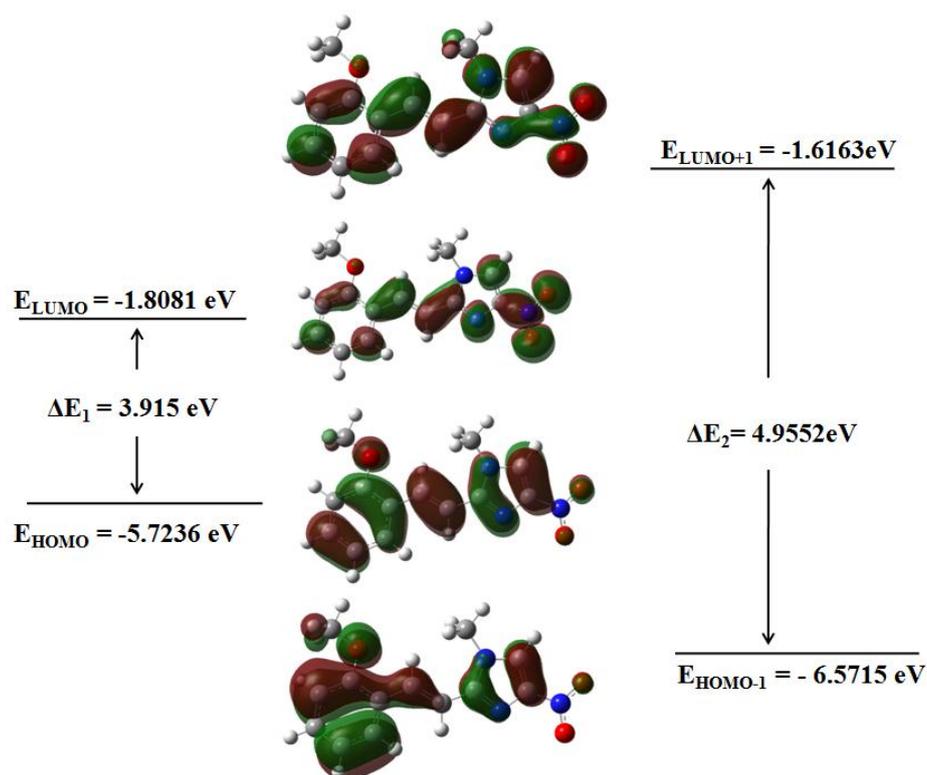
La structure moléculaire de M-THIA possède 265 orbitales moléculaires occupées, l'énergie du niveau HOMO est de - 6,0134 eV et l'énergie du niveau LUMO est de -1,1075 eV. L'écart énergétique entre ces deux orbitales moléculaires est de 4,9059 eV. La phase positive est représentée en couleur rouge tandis que la phase négative est représentée en couleur verte. Ces orbitales moléculaires du composé M-THIA sont illustrées dans la **Figure II.1**.



**Figure II.1.** Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la molécule M-THIA.

### II.5.1.2. Molécule (*E*)-1-méthyl-2-[2-(2-méthoxyphényl)éthényl]-4-nitro-1Himidazole (**M-IMI**)

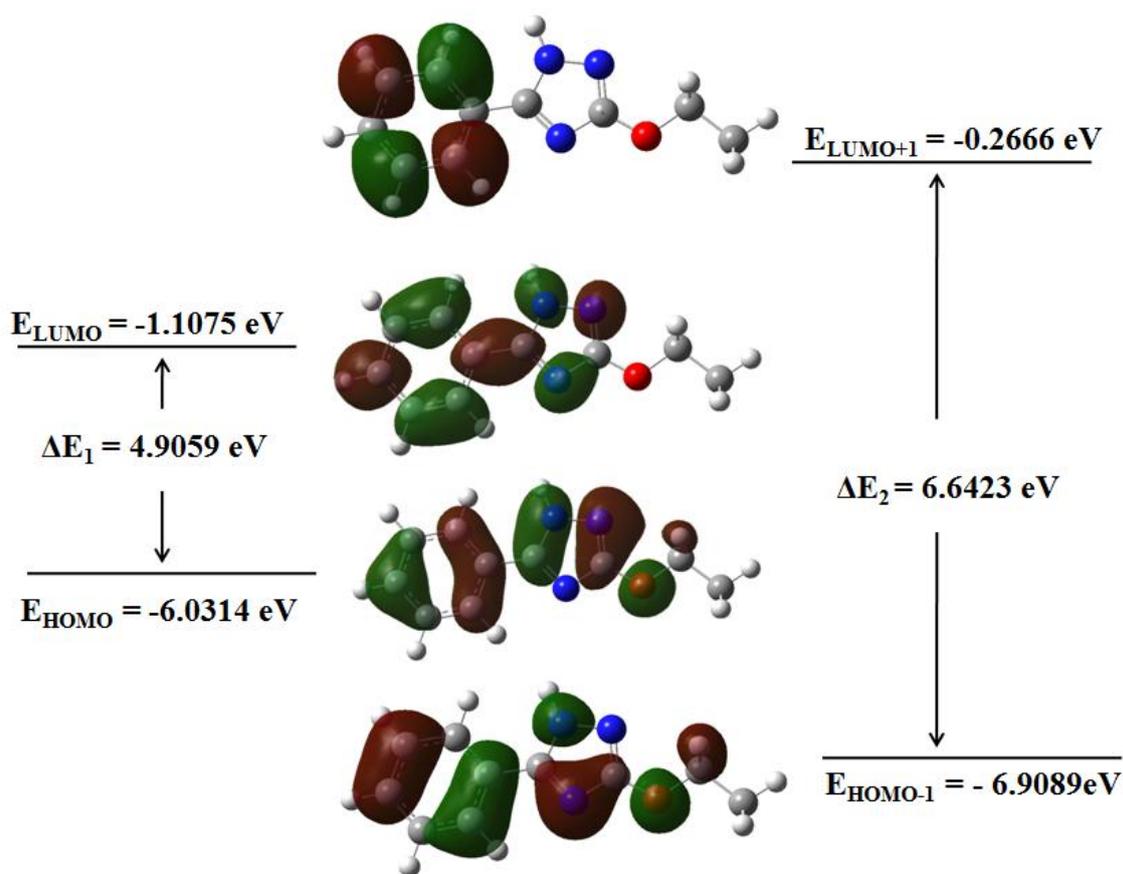
La structure moléculaire de M-IMI possède 350 orbitales moléculaires occupées, l'énergie du niveau HOMO est de - 5,7236 eV et l'énergie du niveau LUMO est de -1,8081 eV. L'écart énergétique entre ces deux orbitales moléculaires est de 3,915 eV. Ces orbitales moléculaires du composé M-IMI sont illustrées dans la **Figure II.2**.



**Figure II.2.** Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la molécule M-IMI.

### II.5.1.3. Molécule 3-Ethoxy-5-phenyl-1H-1,2,4-triazole (M-TRI)

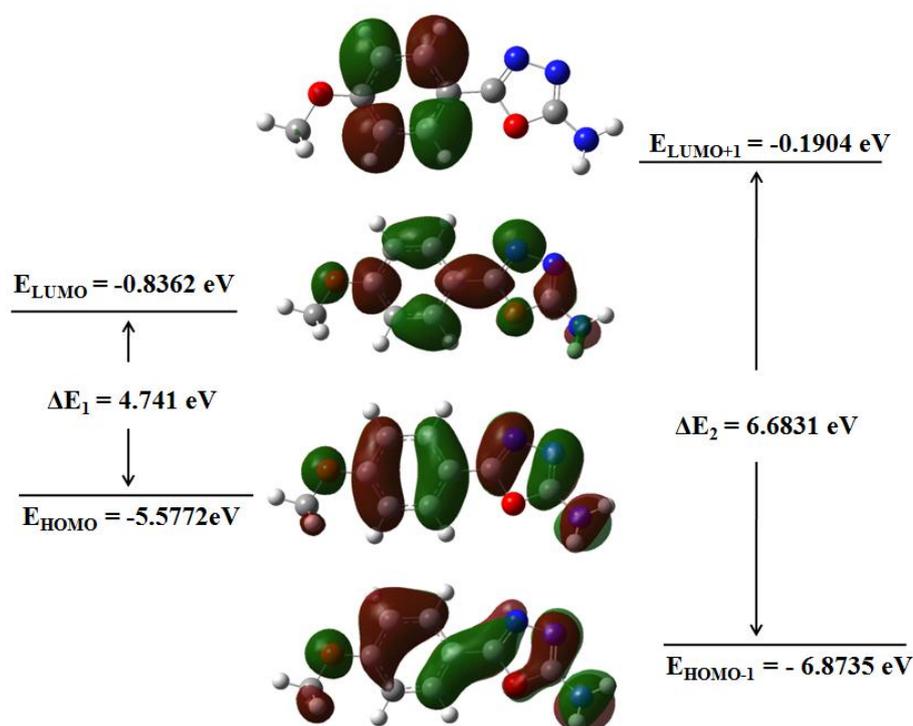
La structure moléculaire de M-TRI possède 314 orbitales moléculaires occupées, l'énergie du niveau HOMO est de - 6,0314 eV et l'énergie du niveau LUMO est de -1,1075 eV. L'écart énergétique entre ces deux orbitales moléculaires est de 4,9059 eV. Ces orbitales moléculaires du composé M-TRI sont illustrées dans la **Figure II.3**.



**Figure II.3.** Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la molécule M-TRI.

#### II.5.1.4. Molécule 5-(4-Methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine (M-OXA)

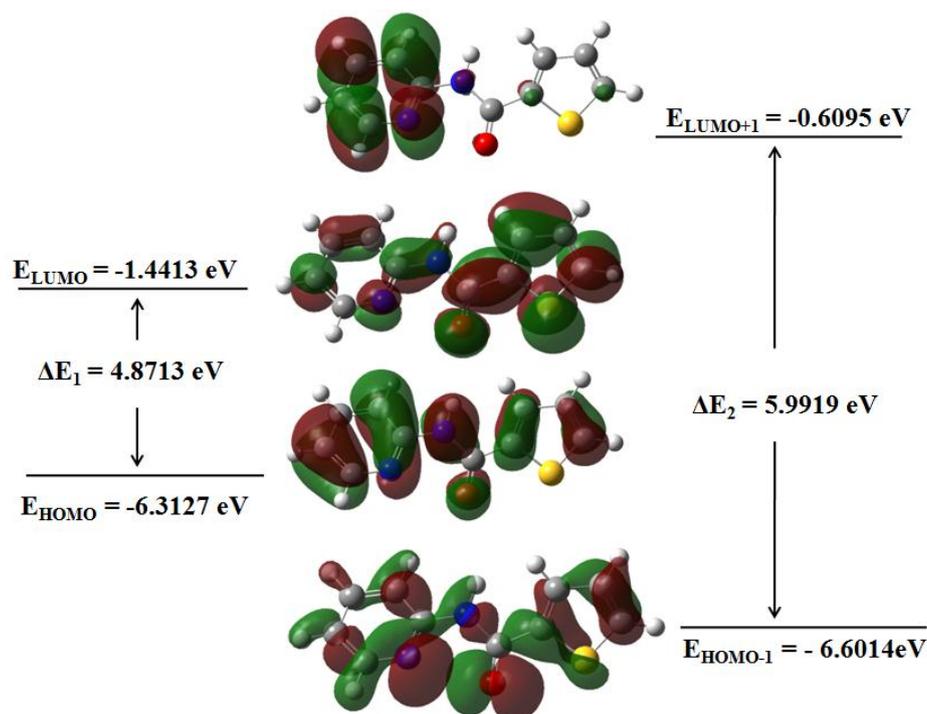
La structure moléculaire de M-OXA possède 255 orbitales moléculaires occupées, l'énergie du niveau HOMO est de - 5,5772 eV et l'énergie du niveau LUMO est de -0,8362 eV. L'écart énergétique entre ces deux orbitales moléculaires est de 4,741 eV. Ces orbitales moléculaires du composé M-OXA sont illustrées dans la **Figure II.4**.



**Figure II.4.** Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la molécule M-OXA.

### II.5.1.5. Molécule *N*-[(Pyridin-2-yl)methyl]thiophene-2-carboxamide (*M*-THIO)

La structure moléculaire de M-THIO possède 254 orbitales moléculaires occupées, l'énergie du niveau HOMO est de - 6,3127 eV et l'énergie du niveau LUMO est de -1,4413 eV. L'écart énergétique entre ces deux orbitales moléculaires est de 4,8713 eV. Ces orbitales moléculaires du composé M-THIO sont illustrées dans la **Figure II.5**.



**Figure II.5.** Représentation des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique de la molécule M-THIO.

## II.5.2. Indices globaux de réactivité

L'énergie HOMO et LUMO est utilisée pour définir les descripteurs de réactivité chimique globale comme le potentiel d'ionisation (IP) [77], l'affinité électronique ( $E_A$ ) [78], électronégativité ( $\chi$ ) [79], le potentiel chimique ( $\mu$ ) [80], la dureté globale ( $\eta$ ) [81], la mollesse globale ( $S$ ) [82], l'indice d'électrophilie ( $\omega$ ) [83] et enfin, l'hyperdureté ( $\Gamma$ ) [84] du composé à l'aide des équations suivantes :

Potentiel d'ionisation  $I_P = -E_{HOMO}$

Affinité électronique  $E_A = -E_{LUMO}$

Electronégativité  $\chi = -\frac{1}{2}(E_{LUMO} + E_{HOMO})$

Le potentiel chimique  $\mu = \frac{1}{2}(E_{LUMO} + E_{HOMO})$

Dureté globale  $\eta = \frac{1}{2}(E_{LUMO} - E_{HOMO})$

Mollesse globale  $S = \frac{1}{\eta}$

Indice d'électrophilicité  $\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$

Hyperdureté  $\Gamma = E_{LUMO} - 2E_{HOMO} + E_{HOMO-1}$

Le potentiel d'ionisation ( $I_P$ ), qui est défini comme la quantité d'énergie nécessaire pour retirer un électron d'une molécule. Une énergie d'ionisation élevée indique une grande stabilité et une inertie chimique, tandis qu'une énergie d'ionisation faible indique une grande réactivité des atomes et des molécules. A partir du **Tableau II.2**, le composé M-OXA a le potentiel d'ionisation le plus faible ( $I_P = 5,5772$  eV), ce qui indique qu'il est le meilleur donneur d'électrons. L'affinité électronique ( $E_A$ ) est définie comme l'énergie libérée lorsqu'un électron est ajouté à une molécule neutre. Une molécule ayant des valeurs ( $E_A$ ) élevées a tendance à accepter facilement les électrons. Le **Tableau II.2** montre clairement que le composé M-THIA est le plus réactif.

Le potentiel chimique  $\mu$  (eV) mesure la tendance à la fuite d'un électron et peut être associé à l'électronégativité moléculaire [85] ; ainsi, lorsque  $\mu$  devient plus négatif, il est plus difficile de perdre un électron mais plus facile d'en gagner un. Comme le montre le **Tableau II.2**, le composé M-THIA est le moins stable et le plus réactif ( $\mu = -3,2067$  eV) de tous les composés.

L'électronégativité ( $\chi$ ) représente la capacité des molécules à attirer les électrons. Les valeurs ( $\chi$ ) indiquées dans le **Tableau II.2** montrent que le composé M-THIA a une électronégativité plus élevée ( $\chi = 4,5565$  eV) que toutes les autres molécules.

La dureté ( $\eta$ ) et la mollesse ( $S$ ) sont des concepts utiles pour comprendre le comportement des systèmes chimiques. Une molécule dure a un grand écart énergétique et une molécule molle a un petit écart énergétique [69]. Par conséquent, les molécules molles seront plus polarisables que les molécules dures. Les calculs théoriques ont montré que la molécule M-TRI a la valeur de dureté la plus élevée ( $\eta = 2,4529$  eV), ce qui indique qu'il s'agit de la molécule la plus dure. La molécule M-IMI a la plus grande douceur ( $S = 0,5108$  eV), c'est donc la molécule la plus douce.

L'électrophilie ( $\omega$ ), qui donne une idée de l'énergie de stabilisation lorsque le système est saturé par des électrons provenant de l'environnement extérieur. Ces informations sur la réactivité indiquent si une molécule est capable de donner une charge. Un bon nucléophile, plus réactif, est caractérisé par une valeur plus faible de ( $\omega$ ), tandis que des valeurs plus élevées indiquent la présence d'un bon électrophile. Nos résultats indiquent que la molécule M-THIA a une valeur plus forte de  $\omega$ , ce qui fait de ce composé un bon électrophile.

Les systèmes présentant des valeurs positives d'hyperdureté sont stables, tandis que les systèmes présentant des valeurs négatives importantes sont généralement chimiquement réactifs, avec une tendance à agir comme électrophile ou nucléophile [86]. Ainsi, les valeurs positives de l'hyperdureté de tout molécule confirment leur stabilité surtout la molécule M-THIO qui est la plus élevée.

**Tableau II.2** : Les valeurs des indices globaux de la réactivité des cinq molécules.

Paramètres	M-THIA	M-IMI	M-TRI	M-OXA	M-THIO
$I_P$ (eV)	6,5421	5,7236	6,0134	5,5772	6,3127
$E_A$ (eV)	2,5709	1,8081	1,1075	0,8362	1,4413
$\chi$ (eV)	4,5565	3,7658	3,5604	3,2067	3,877
$\mu$ (eV)	-4,5565	-3,7658	-3,5604	-3,2067	-3,877
$\eta$ (eV)	1,9856	1,9577	2,4529	2,3705	2,4357
$S$ (eV)	0,5036	0,5108	0,4077	0,4218	0,4105
$\omega$ (eV)	5,2280	3,6219	2,5839	2,1689	3,0855
$\Gamma$ (eV)	3,3779	3,0676	4,0103	3,4446	4,5826
$\Delta E$ (eV)	3,9709	3,915	4,9059	4,741	4,8713

### II.6. Activité biologique

#### II.6.1. Le programme PASS en ligne

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) est un logiciel conçu comme un outil d'évaluation du potentiel biologique général d'une molécule organique de type médicament. PASS permet de prédire simultanément de nombreux types d'activité biologique sur la base de la structure des composés organiques. Ainsi, PASS peut être utilisé pour estimer les profils d'activité biologique de molécules virtuelles, avant leur synthèse chimique et leur test biologique [87].

Le résultat de la prédiction est renvoyé sous la forme d'un tableau contenant la liste des activités biologiques avec les valeurs de probabilité appropriées, c'est-à-dire la probabilité que l'activité donnée soit révélée ( $P_a$ ) ou non révélée ( $P_i$ ).

$P_a$  (probabilité "d'être actif") estime la probabilité que le composé étudié appartienne à la sous-classe des composés actifs (ressemble aux structures des molécules qui sont les plus typiques dans un sous-ensemble d'actifs dans l'ensemble d'entraînement PASS) tandis que  $P_i$  (probabilité "d'être inactif") estime la probabilité que le composé étudié appartienne à la sous-classe des composés inactifs (ressemble aux structures des molécules les plus typiques d'un sous-ensemble d'inactifs dans l'ensemble d'entraînement PASS) [88].

Ce programme a été utilisé pour prédire l'activité biologique des cinq ligands étudiés dans ce travail.

#### II.6.2. Banque de données des protéines (PDB)

La banque de données des protéines (Protein Data Bank (PDB)) est un répertoire mondial de dépôt d'informations sur la structure tridimensionnelle de macromolécules biologiques : protéines, essentiellement et des acides nucléiques. Ces molécules proviennent de l'ensemble des règnes biologiques.

La PDB est gratuitement accessible par Internet et contient un grand nombre d'informations complémentaires comme la séquence ou la phylogénie des macromolécules. Les séquences d'acides aminés sont codées selon une procédure qui fait correspondre une lettre de l'alphabet à chaque acide aminé (Alanine : Ala/A, Arginine : Arg/R, ...) [89].

Toutes les protéines utilisées dans cette étude ont été téléchargées à partir d'une base de données de protéines spécifique.

### II.6.3. Docking moléculaire

Pour réaliser le docking du ligand avec le récepteur, les étapes suivantes ont été suivies :

1. Les fichiers du ligand (.mol) et de la protéine (.pdb) ont été introduits dans le programme.
2. Le site actif de liaison et l'espace de grille ont été ajustés pour délimiter la zone d'interaction souhaitée.
3. Les calculs de docking ont été lancés, ce qui a permis d'optimiser les liaisons hydrogène entre le ligand et la protéine. Cela implique une exploration des différentes conformations possibles pour le ligand afin de trouver la pose la plus favorable dans le site actif.
4. Les résultats ont été visualisés, ce qui a permis d'analyser les poses du ligand dans le site actif et de déterminer les interactions clés entre le ligand et la protéine.

Les scores de docking représentent l'énergie d'interaction calculée entre le ligand et le récepteur (protéine). En d'autres termes, ces scores mesurent l'affinité de liaison entre les deux molécules. Des scores plus négatifs indiquent une meilleure affinité de liaison, ce qui suggère une interaction plus forte et potentiellement une plus grande activité biologique du ligand vis-à-vis du récepteur.

#### II.6.3.1. Docking de la molécule M-THIA

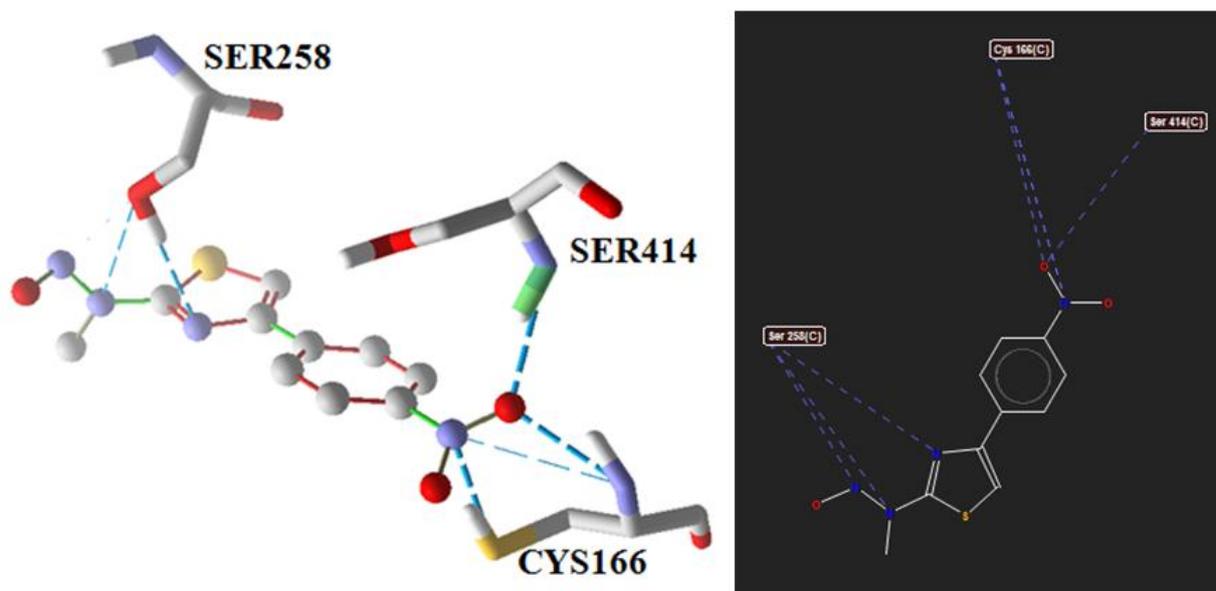
L'utilisation combinée de PASS et du logiciel de docking moléculaire a permis d'explorer l'activité du ligand M-THIA. La première étape consistait à utiliser PASS pour prédire l'activité et la protéine appropriée pour ce ligand. Selon le **Tableau II.3**, le composé a plusieurs cibles thérapeutiques potentielles. L'analyse basée sur les valeurs de probabilité d'activité ( $P_a$ ) et de probabilité d'inactivité ( $P_i$ ) suggère que le composé a un effet bénéfique sur l'activation de l'expression du HMGCS2. La protéine responsable de cette activité est HMGCS2, qui est l'abréviation de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase 2, en raison de la valeur  $P_a$  élevée de 0,833. HMGCS2 est un gène qui code une enzyme impliquée dans la production de corps cétoniques, qui sont des molécules utilisées comme source d'énergie dans le corps, principalement en période de jeûne prolongé ou de faible apport en glucides. Les variations ou les dysfonctionnements du gène HMGCS2 qui provoque une maladie (une hypoglycémie hypocétosique) [90]. La structure cristalline de la protéine a été obtenue directement à partir de la banque de données sur les protéines RCSB, avec l'identifiant PDB : 2WYA [91].

**Tableau II.3.** Prédiction PASS pour le spectre d'activité de la molécule M-THIA.

Pa	Pi	Activité
0,833	0,004	HMGCS2 expression enhancer
0,806	0,031	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,734	0,041	Mucomembranous protector
0,645	0,013	CYP2A6 substrate
0,620	0,003	EIF4E expression inhibitor
0,627	0,017	(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor
0,613	0,028	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
0,598	0,023	Superoxide dismutase inhibitor

Les cinq sites actifs (cavités) de la protéine (2WYA) ont été identifiés par le logiciel MVD. L'inhibiteur sera orienté vers la cavité qui est déjà localisée, à partir du protocole MDV. Ce résultat permet de classer les meilleures poses en se basant sur leurs énergies d'interactions obtenues par l'algorithme «MolDock score».

L'analyse des résultats montre que la meilleure énergie est obtenue quand le ligand M-THIA est docké dans le site actif 1 de HMGCS2, avec une énergie d'affinité (énergie d'interaction) de -100,376 kcal/mole basé sur la fonction de score. Cette énergie résulte de la mise en place de plusieurs interactions intermoléculaires (**Figure II.6**).



**Figure II.6.** Le mode 3D et 2D détaillé de M-THIA dans le récepteur de l'expression HMGCS2 [ID PDB : 2WYA].

Toutes les informations sur les distances, les énergies et les positions des interactions intermoléculaires hydrogéniques entre les résidus de la protéine HMGCS2 et la molécule M-THIA ont été classées dans le **Tableau II.4**. Les résultats du docking moléculaire révèlent qu'il y a sept (07) interactions de liaison hydrogène dont 3 liaisons sont formées par l'acide aminé CYS166 et 3 autres liaisons par l'acide aminé SER258 avec la molécule. Le complexe formé est donc stabilisé au sein du site actif de HMGCS2 (**Figure II.6**) par les résidus suivants : CYS166, SER414, SER258.

**Tableau II.4.** Distances, énergies et emplacement des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine HMGCS2 (ID PDB : 2WYA) et de la molécule M-THIA.

Protéine	Résidu	Molécule	Atome	Energie (kcal/mole)	Distances (Å)
HMGCS2 (2WYA)	CYS166	N-methyl-4-(4-nitrophenyl)-1,3-thiazol-2-amine	O25	-2,277	2,633
	CYS166		N23	-0,545	3,431
	CYS166		N23	-2,5	2,733
	SER414		O25	-2,5	2,845
	SER258		N12	-1,754	3,249
	SER258		N5	-0,972	3,219
	SER258		N6	-0,049	2,598

### II.6.3.2. Docking de la molécule M-IMI

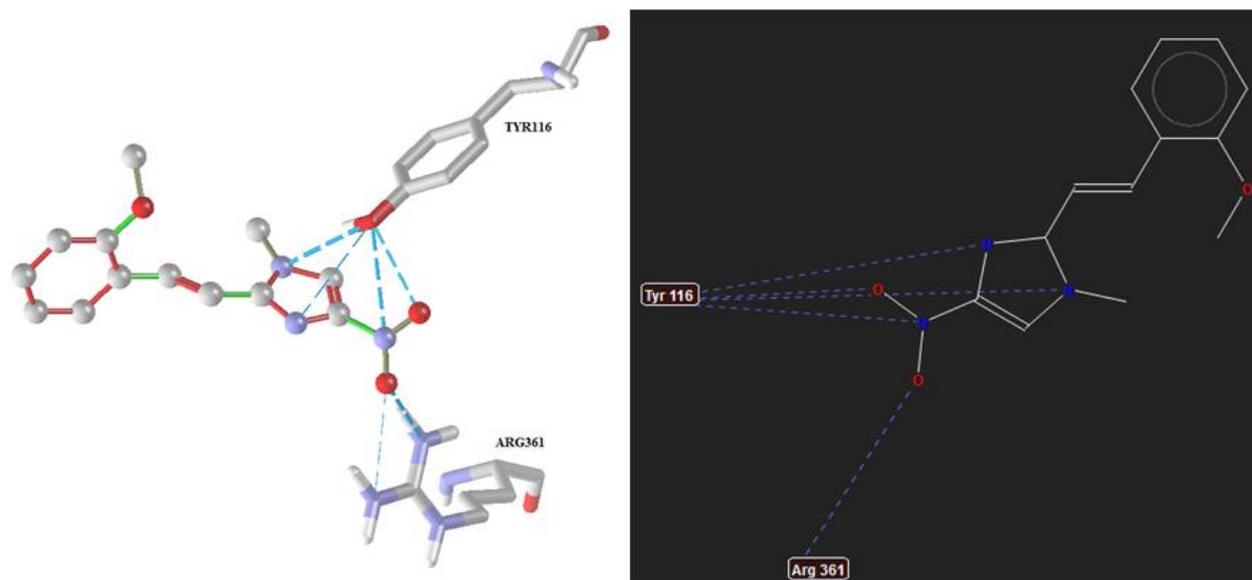
Nous effectuons les mêmes étapes que celles de la première molécule. Le PASS a permis d'explorer l'activité biologique du ligand M-IMI. D'après le **Tableau II.5**, l'analyse suggère que le composé a un bon effet sur l'activité Antiprotozoal en utilisant la protéine Trypanosoma cruzi (T-cruzi) en raison de la valeur Pa élevée de 0,684. Les médicaments antiprotozoaires sont utilisés pour traiter les infections causées par des protozoaires, en détruisant ou en inhibant leur croissance et leur capacité à se reproduire. Les médicaments antiprotozoaires détruisent ou inhibent les protozoaires en interférant avec les processus métaboliques, les médicaments interférant avec la reproduction et la physiologie larvaire et les médicaments interférant avec la physiologie neuromusculaire des parasites [92]. La structure cristalline de la protéine (T-cruzi) a été extraite directement de la banque de données sur les protéines du RCSB, avec l'identifiant PDB (3KSW) [93].

**Tableau II.5.** Prédiction PASS pour le spectre d'activité de la molécule M-IMI.

Pa	Pi	Activité
0,684	0,004	Antiprotozoal
0,640	0,002	Antiprotozoal (Trichomonas)
0,622	0,005	Chemosensitizer
0,619	0,009	APOA1 expression enhancer
0,605	0,010	Antimycobacterial
0,587	0,005	Antiprotozoal (Amoeba)
0,521	0,033	Beta glucuronidase inhibitor
0,539	0,099	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist

La meilleure pose montre que la meilleure énergie est obtenue quand M-IMI est docké dans la cavité 1 située au voisinage du site actif de la T-cruzi, avec une affinité de -111,786 kcal/mole basé sur la fonction de score : MolDock Score.

Toutes les informations sur les distances, les énergies et les positions des interactions intermoléculaires entre les résidus de la protéine T-cruzi (3KSW) et la molécule M-IMI, telles qu'illustrées dans la **figure II.7**, ont été résumées et classifiées dans le **Tableau II.6**. Les résultats de l'amarrage moléculaire révèlent qu'il existe quatre (04) interactions de liaison hydrogène.



**Figure II.7.** Le mode 3D et 2D détaillé de M-IMI dans le récepteur T-cruzi [ID PDB : 3KSW].

La visualisation de résultat du Docking moléculaire réalisée montre que ce ligand interagit sélectivement avec les résidus du site actif du T-cruzi. Ce complexe formé est stabilisé au sein de cette protéine par des interactions hydrogènes entre l'inhibiteur et les acides aminés, on remarque une formation de 6 liaisons intermoléculaires dans le complexe dont 4 liaisons sont formées par l'acide aminé TYR116 et autre liaison par l'acide aminé ARG361 avec la molécule. Ces résidus alors, stabilisent le complexe formé à l'intérieur du site actif de T-cruzi (voir **Figure II.7**).

**Tableau II.6.** Distances, énergies et emplacement des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine T-cruzi (ID PDB : 3KSW) et de la molécule M-IMI.

Protéine	Résidu	Molécule	Atome	Energie (kcal/mole)	Distances (Å)
Trypanosoma cruzi (3KSW)	TYR116	(E)-1-methyl-2-[2-(2-methoxyphenoylethényl)-4-nitro-1Himidazole	N16	-2.5	3.093
	TYR116		N11	-0.254	3.549
	TYR116		N23	-1.886	3.222
	TYR116		O24	-2.112	2.805
	ARG361		O25	-0.929	3.331
	ARG361		O25	-2.5	2.962

### II.6.4.3. Docking de la molécule M-TRI

Grâce à l'analyse effectuée par PASS, il a été possible d'explorer l'activité biologique du ligand M-TRI. Selon les informations du **Tableau II.7**, cette analyse suggère que ce composé présente un effet positif sur l'inhibition d'histidine kinase, en utilisant la protéine histidine kinase, comme en témoigne sa valeur élevée de Pa (0,795). Les histidine kinases bactériennes sont des cibles prometteuses pour de nouveaux agents antimicrobiens. Dans le cadre d'une thérapie antibactérienne, ces agents pourraient inhiber la croissance bactérienne en ciblant des systèmes de régulation à deux composants essentiels ou resensibiliser les bactéries aux antibiotiques connus en bloquant les réponses au stress telles que la réponse au stress de la paroi cellulaire [94,95]. La structure cristalline de la protéine histidine kinase a été directement extraite de la banque de données sur les protéines RCSB, avec l'identifiant PDB (3DGE) [96].

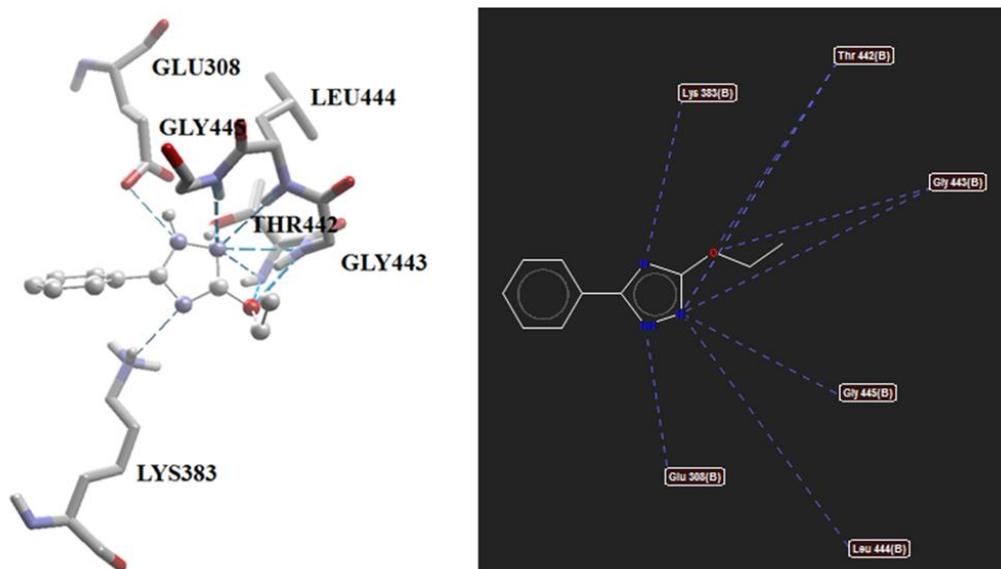
**Tableau II.7.** Prédiction PASS pour le spectre d'activité de la molécule M-TRI.

Pa	Pi	Activité
0,795	0,004	Histidine kinase inhibitor
0,680	0,027	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinatate 3'-monooxygenase inhibitor
0,670	0,031	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
0,700	0,063	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
0,649	0,024	Aldehyde oxidase inhibitor
0,607	0,018	CYP2B5 substrate
0,591	0,017	tRNA-pseudouridine synthase I inhibitor
0,591	0,019	Lysostaphin inhibitor

La modélisation de docking moléculaire entre le ligand M-TRI et la protéine révèle que la configuration présentant la meilleure énergie est obtenue lorsque le ligand est ancré dans la cavité 1, qui se trouve à proximité du site actif de l'histidine kinase. Cette interaction présente une affinité de -96,835 kcal/mole.

Le **Tableau II.8** récapitule et classe toutes les informations relatives aux distances, aux énergies et aux positions des interactions intermoléculaires entre les résidus de la protéine histidine kinase

(3DGE) et la molécule M-TRI, telles qu'illustrées dans la **Figure II.8**. Les résultats du docking moléculaire révèlent la présence de huit (08) interactions de liaison hydrogène.



**Figure II.8.** Le mode 3D et 2D détaillé de M-TRI dans le récepteur histidine kinase [ID PDB : 3DGE].

L'analyse de la visualisation des résultats du docking moléculaire révèle des interactions entre le ligand et les résidus du site actif de l'histidine kinase tels que LYS383, THR442, GLY443, GLY445, LEU444 et GLU308. Les interactions hydrogène jouent un rôle clé dans la stabilisation du complexe formé à l'intérieur de la protéine. Plus précisément, on observe la formation de huit liaisons intermoléculaires dans le complexe. Ces liaisons présentent une énergie élevée, témoignant de leur contribution à la stabilité du complexe ligand-protéine. La **Figure II.8** illustre ces interactions et met en évidence la structure du complexe résultant.

**Tableau II.8.** Distances, énergies et emplacement des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine histidine kinase (ID PDB : 3DGE) et de la molécule M-TRI.

Protéine	Résidu	Molécule	Atome	Energie (kcal/mole)	Distances (Å)
Histidine kinase (3DGE)	GLU308	3-Ethoxy-5-phenyl-1H-1,2,4-triazole	N13	-1.128	2.780
	LYS383		N16	-1.889	3.222
	THR442		O17	-1.519	3.264
	GLY443		O17	-1.776	3.038
	THR442		N15	-2.5	2.904
	GLY443		N15	-1.776	3.038
	GLY445		N15	-2.496	3.070

LEU444	N15	-1.57	3.271
--------	-----	-------	-------

### II.6.5.4. Docking de la molécule M-OXA

L'activité biologique du ligand M-OXA a été explorée grâce à l'analyse réalisée par PASS. Les données du **Tableau II.9** indiquent que ce composé présente un effet positif en tant qu'agent anti-ischémique cérébral lorsqu'il interagit avec la protéine synthase d'oxyde nitrique neuronale humaine, ce qui est étayé par sa valeur élevée de Pa (0,934). L'ischémie cérébrale est une condition pathologique caractérisée par une réduction du flux sanguin et de l'apport de nutriments au cerveau, pouvant avoir différentes causes. Dans les cas graves, l'ischémie cérébrale peut entraîner une mort irréversible des cellules neuronales. L'obstruction d'une artère cérébrale principale, également appelée accident vasculaire cérébral, est la cause la plus fréquente d'ischémie chez les humains [97]. La protéine Synthase d'oxyde nitrique neuronale humaine a été obtenue directement à partir de la base de données sur les protéines RCSB, avec l'identifiant PDB (6POA) [98], et sa structure cristalline a été utilisée dans notre étude.

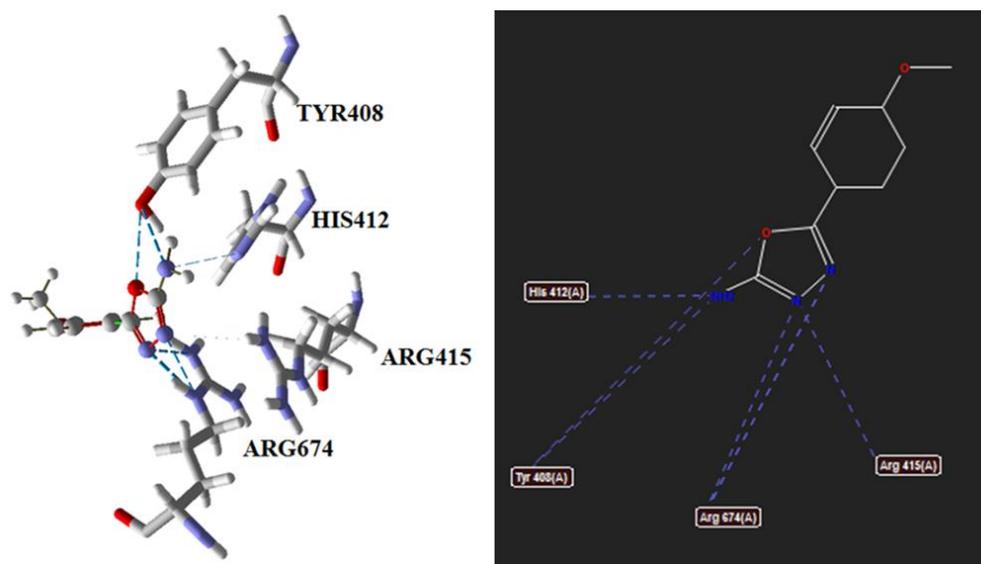
**Tableau II.9.** Prédiction PASS pour le spectre d'activité de la molécule M-OXA.

Pa	Pi	Activité
0,934	0,005	Antiischemic, cerebral
0,843	0,022	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
0,707	0,003	Vascular endothelial growth factor 1 antagonist
0,721	0,039	Acrocylindropepsin inhibitor
0,721	0,039	Chymosin inhibitor
0,721	0,039	Saccharopepsin inhibitor
0,685	0,003	Beta tubulin antagonist
0,685	0,011	Analgesic

L'exploration de la modélisation de docking moléculaire entre le ligand M-OXA et la protéine a permis de découvrir que la configuration la plus favorable en termes d'énergie se produit lorsque le ligand est ancré dans la cavité 1 du site actif de la protéine synthase d'oxyde nitrique neuronale humaine. Cette interaction spécifique affiche une affinité de -82,264 kcal/mole.

Le **Tableau II.10** présente de manière exhaustive les données concernant les distances, les énergies et les positions des interactions intermoléculaires entre les résidus de la protéine synthase d'oxyde nitrique neuronale humaine (6POA) et la molécule M-OXA. Ces informations sont également

visuellement représentées dans la **Figure II.9**. Les résultats issus du docking moléculaire mettent en évidence l'existence de sept (07) interactions de liaison hydrogène entre le ligand et la protéine.



**Figure II.9.** Le mode 3D et 2D détaillé de M-OXA dans le récepteur Synthase d'oxyde nitrique neuronale humaine [ID PDB : 6POA].

L'analyse de la visualisation des résultats du docking moléculaire met en évidence les interactions entre le ligand et les résidus du site actif de synthase d'oxyde nitrique neuronale humaine, notamment ARG415, ARG674, HIS412 et TYR408. Les interactions hydrogène jouent un rôle crucial dans la stabilité du complexe formé à l'intérieur de la protéine, avec la formation de sept liaisons intermoléculaires observées. Ces liaisons présentent une énergie élevée, témoignant de leur contribution à la stabilité du complexe ligand-protéine. La **Figure II.9** illustre ces interactions et met en évidence la structure résultante du complexe.

**Tableau II.10.** Distances, énergies et emplacement des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine synthase d'oxyde nitrique neuronale humaine (ID PDB : 6POA) et de la molécule M-OXA.

Protéine	Résidu	Molécule	Atome	ENERGIE (kcal/mole)	Distances (Å)
Synthase d'oxyde nitrique neuronale humaine (6POA)	TYR408	5-(4-Methoxyphényl)- 1,3,4-oxadiazol-2- amine	O1	-1.368	2.968
	TYR408		N20	-1.975	3.005
	HIS412		N20	-0.468	3.001
	ARG674		N13	-1.782	3.041
	ARG674		N13	-2.5	2.629
	ARG674		N14	-1.450	3.252

---

ARG415	N14	-0.080	3.420
--------	-----	--------	-------

---

### II.6.6.5. Docking de la molécule M-THIO

Nous avons utilisé l'outil d'analyse PASS pour explorer en détail l'activité biologique du ligand M-THIO. Les résultats obtenus à partir des données présentées dans le **Tableau II.11** ont mis en évidence un effet positif de ce composé en tant qu'agent inhibiteur de complément de facteur D lorsqu'il interagit avec la protéine complément de facteur D, comme en atteste sa valeur élevée de Pa (0,789). Pour mener nos investigations, nous avons extrait la structure cristalline de la protéine complément de facteur D directement à partir de la base de données sur les protéines RCSB, en utilisant l'identifiant PDB (6FUT) [99]. Cette démarche nous a permis d'obtenir une représentation précise de la protéine pour évaluer son potentiel en tant qu'agent thérapeutique.

**Tableau II.11.** Prédiction PASS pour le spectre d'activité de la molécule M-THIO.

---

Pa	Pi	Activité
0,789	0,008	Complement factor D inhibitor
0,768	0,004	Transcription factor STAT3 inhibitor
0,759	0,004	Transcription factor STAT inhibitor
0,678	0,004	4-Methoxybenzoate monooxygenase (O-demethylating) inhibitor
0,659	0,007	Sarcosine oxidase inhibitor
0,623	0,003	Focal adhesion kinase 2 inhibitor
0,624	0,014	Monodehydroascorbate reductase (NADH) inhibitor
0,583	0,004	Focal adhesion kinase inhibitor

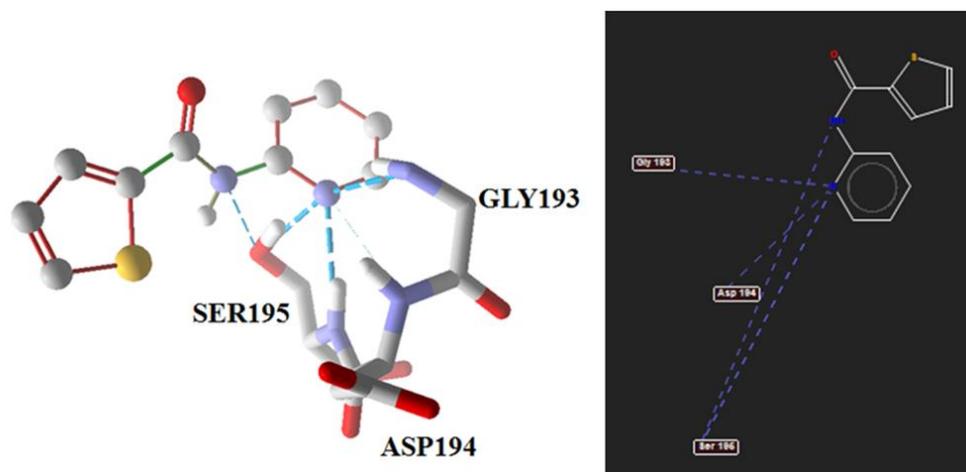
---

La modélisation du docking moléculaire entre le ligand M-THIO et la protéine a révélé une configuration présentant la meilleure énergie lorsque le ligand est ancré dans la cavité 1, située à proximité du site actif de complément de facteur D. Cette interaction se caractérise par une affinité de -100,660 kcal/mole.

Pour fournir un aperçu détaillé des interactions intermoléculaires entre les résidus de la protéine complément de facteur D (6FUT) et la molécule M-THIO, le **Tableau II.12** a été établi. Ce tableau récapitule et classe toutes les informations relatives aux interactions, telles qu'illustrées dans la

**Figure II.10.** Les résultats du docking moléculaire ont révélé la présence de cinq (05) interactions de liaison hydrogène entre le ligand et la protéine, soulignant ainsi la nature stabilisante de ces interactions.

Les résultats du docking moléculaire met en évidence les interactions entre le ligand M-THIO et les résidus du site actif du complément de facteur D, notamment ASP194, SER195 et GLY193.



**Figure II.10.** Le mode 3D et 2D détaillé de M-THIO dans le récepteur Complément facteur D [ID PDB : 6FUT].

**Tableau II.12.** Distances, énergies et emplacement des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine complément facteur D (ID PDB : 6FUT) et de la molécule M-THIO.

Protéine	Résidu	Molécule	Atome	ENERGIE (kcal/mole)	Distances (Å)
Complément facteur D (6FUT)	ASP194	N-[(Pyridin-2- yl)méthyl]thiophe ne-2-carboxamide	N21	-0.158	3.499
	SER195		N21	-2.5	3.084
	SER195		N21	-2.5	2.684
	GLY193		N21	-0.158	3.499
	GLY193		N21	-2.5	2.670

### II.7. Conclusion

En conclusion de ce chapitre, l'optimisation des molécules M-THIA, M-IMI, M-TRI, M-OXA et M-THIO a permis de caractériser leur transfert de charge interne et d'explorer leur réactivité.

Aussi, les énergies des complexes protéine-ligand obtenues grâce au programme Molegro révèlent que les protéines sont capables de se lier à des molécules avec des énergies de liaison variant de -80 à -111 kcal/mol. Cela indique la formation de complexes plus stables et une prédiction d'affinités plus élevées pour les molécules telles que le thiazole, le triazole, l'imidazole, l'oxadiazole et le thiophène, ainsi que pour les protéines T-cruzi, l'histidine kinase, la synthase d'oxyde nitrique neuronale humaine, l'expression HMGCS2 et le facteur D du complément.

Il est donc conclu que les molécules étudiées ont la capacité d'interagir avec les protéines appropriées en formant des complexes stables, grâce à plusieurs types d'interactions, notamment les liaisons hydrogène. Ces liaisons doivent être prises en considération lors de la détermination des paramètres pharmacologiques, car elles jouent un rôle essentiel dans ces interactions.

## **Conclusion Générale**

### Conclusion Générale

En résumé, ce mémoire porte sur le caractère semi-conducteur de différents matériaux hétérocycliques soufrés et azotés tels que le thiazole, l'imidazole, le triazole, l'oxadiazole et le thiophène. La méthode du calcul théorique basée sur la DFT a été utilisée pour déterminer la configuration spatiale la plus stable et énergétiquement favorable de ces cinq molécules. À partir de cette optimisation, plusieurs grandeurs physiques ont été étudiées, notamment les énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO), le gap énergétique et les indices globaux de réactivité.

L'analyse du gap énergétique a révélé un bon transfert de charge pour les cinq molécules, en particulier la molécule M-IMI. Ensuite, d'autres grandeurs énergétiques ont été calculées, telles que le potentiel d'ionisation, l'affinité électronique, le potentiel chimique, l'électronégativité, le potentiel électronique, la dureté globale, la mollesse globale et l'hyperdureté. Ces paramètres jouent un rôle crucial dans la caractérisation du comportement électronique des matériaux étudiés.

La deuxième partie de ce travail a consisté à étudier l'effet de ces cinq molécules dans le traitement de différentes maladies, telles que l'activation de l'expression HMGCS2, l'activité antiprotozoaire, l'inhibition de l'histidine kinase, l'ischémie cérébrale et l'inhibition du facteur D du complément. Des simulations de docking moléculaire ont été réalisées pour déterminer les modes de liaison de cette famille de composés. L'identification des résidus pertinents dans le site de liaison a permis de discuter les différences d'énergies de liaison prédites par cette étude pour ces composés. Ainsi, cette partie du travail atteint deux objectifs : mettre en évidence les interactions prédominantes et identifier les acides aminés importants pour la liaison ligand-protéine.

En conclusion, les simulations de docking de ces molécules avec différentes protéines montrent que la plupart des interactions observées entre les cibles et les ligands sont de type liaisons hydrogène, qui jouent un rôle crucial dans les processus biologiques. Il est important de noter que les énergies de liaison présentées dans ce mémoire sont prédites théoriquement. Cependant, des études expérimentales complémentaires, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, sont nécessaires pour valider ces résultats.

## **Références Bibliographiques**

## Références Bibliographiques

- [1] A.G. Awale, Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Benzothiazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agent., *IOSR J. Pharm. Biol. Sci.* 11 (2016) 105–112. <https://doi.org/10.9790/3008-110502105112>.
- [2] M.-H.W. Thomas A. Albright, Jeremy K. Burdett, *Orbital Interactions in Chemistry*, 2nd Editio, Wiley, 2013. <https://www.wiley.com/en-us/9780471080398>.
- [3] R.J.S. Francis A. Carey, *Advanced Organic Chemistry*, Springer US, Boston, MA, 2007. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-44899-2>.
- [4] P. Boulet, H. Chermette, C. Daul, F. Gilardoni, F. Rogemond, J. Weber, G. Zuber, Absorption Spectra of Several Metal Complexes Revisited by the Time-Dependent Density-Functional Theory-Response Theory Formalism, *J. Phys. Chem. A.* 105 (2001) 885–894. <https://doi.org/10.1021/jp003041q>.
- [5] J.C. Smith, M. Karplus, Empirical force field study of geometries and conformational transitions of some organic molecules, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 801–812. <https://doi.org/10.1021/ja00029a001>.
- [6] H. Buyukuslu, M. Akdogan, G. Yildirim, C. Parlak, Ab initio Hartree-Fock and density functional theory study on characterization of 3-(5-methylthiazol-2-ylidiazonyl)-2-phenyl-1H-indole, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 75 (2010) 1362–1369. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.01.003>.
- [7] C. Charlier, C. Michaux, Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Eur. J. Med. Chem.* 38 (2003) 645–659. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(03\)00115-6](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(03)00115-6).
- [8] N.M. Aljamal, Synthesis of Antifungal Chemical Compounds from Fluconazole with (Pharma- Chemical ) Studying ., (2017) 564.
- [9] G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, Z.A. Kaplancıklı, Synthesis and Antiviral Activity of Some (3,4-Diaryl-3H-thiazol-2-ylidene)pyrimidin-2-yl Amine Derivatives, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* 186 (2011) 233–239. <https://doi.org/10.1080/10426507.2010.494643>.
- [10] S. Kini, S. Swain, A. Gandhi, Synthesis and evaluation of novel benzothiazole derivatives against human cervical cancer cell lines, *Indian J. Pharm. Sci.* 69 (2007) 46.

## Références Bibliographiques

<https://doi.org/10.4103/0250-474X.32107>.

- [11] J.H. Mrozik, H., Buchschacher, P., Hannah, J., & Fried, Heterocyclic Steroids in the Antiinflammatory, *J. Med. Chem.* 7 (5) (1964) 584–589.
- [12] M. Xu, Y. Peng, L. Zhu, S. Wang, J. Ji, K.P. Rakesh, Triazole derivatives as inhibitors of Alzheimer's disease: Current developments and structure-activity relationships, *Eur. J. Med. Chem.* 180 (2019) 656–672. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.07.059>.
- [13] M. Strzelecka, P. Świątek, 1,2,4-Triazoles as Important Antibacterial Agents, *Pharmaceuticals*. 14 (2021) 224. <https://doi.org/10.3390/ph14030224>.
- [14] D. Dixit, P.K. Verma, R.K. Marwaha, A review on 'triazoles': their chemistry, synthesis and pharmacological potentials, *J. Iran. Chem. Soc.* 18 (2021) 2535–2565. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02231-x>.
- [15] A. Jain, P. Piplani, Exploring the Chemistry and Therapeutic Potential of Triazoles: A Comprehensive Literature Review, *Mini-Reviews Med. Chem.* 19 (2019) 1298–1368. <https://doi.org/10.2174/1389557519666190312162601>.
- [16] N. Poonia, A. Kumar, V. Kumar, M. Yadav, K. Lal, Recent Progress in 1H-1,2,3-triazoles as Potential Antifungal Agents, *Curr. Top. Med. Chem.* 21 (2021) 2109–2133. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210913122828>.
- [17] F.R. Benson, W.L. Savell, The Chemistry of the Vicinal Triazoles., *Chem. Rev.* 46 (1950) 1–68. <https://doi.org/10.1021/cr60143a001>.
- [18] A. Czyrski, M. Resztak, P. Świdorski, J. Brylak, F.K. Główska, The Overview on the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions of Triazoles, *Pharmaceutics*. 13 (2021) 1961. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111961>.
- [19] J.K. Sahu, S. Ganguly, A. Kaushik, Triazoles: A valuable insight into recent developments and biological activities, *Chin. J. Nat. Med.* 11 (2013) 456–465. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60084-9](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60084-9).
- [20] K. Shalini, N. Kumar, S. Drabu, P.K. Sharma, Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles, *Beilstein J. Org. Chem.* 7 (2011) 668–677. <https://doi.org/10.3762/bjoc.7.79>.
- [21] R. V. Gadhave, P. P. ; Dighe, N. S. ; Pattan, S. R. ; Pravin Deotarse ; Musmade, D. S. ; Shete,

## Références Bibliographiques

- Current biological and synthetic profile of triazoles: a review., *Ann. Biol. Res.* 1 (2010) 82–89. <http://scholarsresearchlibrary.com/ABR-vol1-iss1/ABR-2010-1-1-82-89.pdf>.
- [22] I. Pibiri, S. Buscemi, A Recent Portrait of Bioactive Triazoles, *Curr. Bioact. Compd.* 6 (2010) 208–242. <https://doi.org/10.2174/157340710793237281>.
- [23] H.-J. Zhang, X.-Z. Wang, Q. Cao, G.-H. Gong, Z.-S. Quan, Design, synthesis, anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of perimidine derivatives containing triazole, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27 (2017) 4409–4414. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.014>.
- [24] C. Radhika, A. Venkatesham, M. Sarangapani, Synthesis and antidepressant activity of di substituted-5-aryl-1,2,4-triazoles, *Med. Chem. Res.* 21 (2012) 3509–3513. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9902-z>.
- [25] A.A.M. Ali, H.M. Alabidi, Synthesis and Spectroscopic study of some transition metal complexes with 2-(4-Iodo Phenyl Azo)-4,5- Diphenyl Imidazol, *J. Phys. Conf. Ser.* 1294 (2019) 052021. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1294/5/052021>.
- [26] G. Roman, J.G. Riley, J.Z. Vlahakis, R.T. Kinobe, J.F. Brien, K. Nakatsu, W.A. Szarek, Heme oxygenase inhibition by 2-oxy-substituted 1-(1H-imidazol-1-yl)-4-phenylbutanes: Effect of halogen substitution in the phenyl ring, *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 3225–3234. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.02.034>.
- [27] L.S.J. and M.H.M. Makarim A. Mahdi, Synthesis, Spectral and Biological Studies of Co (III), Ni (II), and Cu (II) Complexes with New Heterocyclic Ligand Derived from Azo dye, *Syst. Rev. Pharm.* 12 (1) (2021) 426–434. <https://doi.org/10.31838/srp.2021.1.63>.
- [28] E. Aktan, T. Uyar, Hetarylazopyrazolone Dyes Based on Benzothiazole and Benzimidazole Ring Systems: Synthesis, Spectroscopic Investigation, and Computational Study, *J. Chem.* 2017 (2017) 1–10. <https://doi.org/10.1155/2017/8659346>.
- [29] S. Slassi, A. Fix-Tailler, G. Larcher, A. Amine, A. El-Ghayoury, Imidazole and Azo-Based Schiff Bases Ligands as Highly Active Antifungal and Antioxidant Components, *Heteroat. Chem.* 2019 (2019) 1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/6862170>.
- [30] Z. Simeonova, K. Gavazov, A. Alexandrov, Extraction-spectrophotometric study on the vanadium(V)-2,3-dihydroxynaphthalene — iodonitrotetrazolium chloride — water — chloroform system and its analytical application, *Open Chem.* 4 (2006) 258–265.

<https://doi.org/10.2478/s11532-006-0011-7>.

- [31] R. Soni, Studies in heterocyclics: novel synthesis of 4,5-diarylimidazoles, *Aust. J. Chem.* 35 (1982) 1493. <https://doi.org/10.1071/CH9821493>.
- [32] M.A. Salama, L.A. Almotabacani, SYNTHESIS AND CHEMISTRY OF SOME NEW 2-MERCAPTOIMIDAZOLE DERIVATIVES OF POSSIBLE ANTIMICROBIAL ACTIVITY, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* 179 (2004) 305–319. <https://doi.org/10.1080/10426500490262315>.
- [33] M. Antolini, A. Bozzoli, C. Ghiron, G. Kennedy, T. Rossi, A. Ursini, Analogues of 4,5-bis(3,5-dichlorophenyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazole as potential antibacterial agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999) 1023–1028. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00112-2](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00112-2).
- [34] J. Pandey, V.K. Tiwari, S.S. Verma, V. Chaturvedi, S. Bhatnagar, S. Sinha, A.N. Gaikwad, R.P. Tripathi, Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives☆, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 3350–3355. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.02.013>.
- [35] M. Tonelli, M. Simone, B. Tasso, F. Novelli, V. Boido, F. Sparatore, G. Paglietti, S. Pricl, G. Giliberti, S. Blois, C. Ibba, G. Sanna, R. Loddo, P. La Colla, Antiviral activity of benzimidazole derivatives. II. Antiviral activity of 2-phenylbenzimidazole derivatives, *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 2937–2953. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.02.037>.
- [36] M. Akhter, A. Husain, B. Azad, M. Ajmal, Aroylpropionic acid based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: Synthesis and their anti-inflammatory and analgesic activities, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 2372–2378. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.09.005>.
- [37] M.J. Ahsan, J.G. Samy, H. Khalilullah, M.S. Nomani, P. Saraswat, R. Gaur, A. Singh, Molecular properties prediction and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole analogues as potent antimicrobial and antitubercular agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 7246–7250. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.10.057>.
- [38] M. Albratty, K.A. El-Sharkawy, H.A. Alhazmi, Synthesis and evaluation of some new 1,3,4-oxadiazoles bearing thiophene, thiazole, coumarin, pyridine and pyridazine derivatives as antiviral agents, *Acta Pharm.* 69 (2019) 261–276. <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0015>.
- [39] H. Chen, Z. Li, Y. Han, Synthesis and Fungicidal Activity against *Rhizoctonia solani* of 2-Alkyl (Alkylthio)-5-pyrazolyl-1,3,4-oxadiazoles (Thiadiazoles), *J. Agric. Food Chem.* 48

- (2000) 5312–5315. <https://doi.org/10.1021/jf991065s>.
- [40] M.J. Ahsan, A. Choupra, R.K. Sharma, S.S. Jadav, P. Padmaja, M.Z. Hassan, A.B.S. Al-Tamimi, M.H. Geesi, M.A. Bakht, Rationale Design, Synthesis, Cytotoxicity Evaluation, and Molecular Docking Studies of 1,3,4-oxadiazole Analogues, *Anticancer. Agents Med. Chem.* 18 (2018) 121–138. <https://doi.org/10.2174/1871520617666170419124702>.
- [41] L. Maryan, M. Marta, K. Myroslava, D. Iryna, H. Stefan, C. Taras, C. Ihor, M. Vasyl, Approaches for synthesis and chemical modification of non-condensed heterocyclic systems based on 1,3,4-oxadiazole ring and their biological activity: A review, *J. Appl. Pharm. Sci.* (2020). <https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.1010016>.
- [42] R.K. Russell, J.B. Press, R.A. Rampulla, J.J. McNally, R. Falotico, J.A. Keiser, D.A. Bright, A. Tobia, Thiophene systems. 9. Thienopyrimidinedione derivatives as potential antihypertensive agents, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1786–1793. <https://doi.org/10.1021/jm00117a019>.
- [43] A.O. Abdelhamid, M.A.M. Afifi, Utility of 4-formylantipyrine in heterocyclic synthesis, *J. Adv. Res.* 1 (2010) 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2010.03.005>.
- [44] D.A. Burnett, M.A. Caplen, H.R. Davis, R.E. Burrier, J.W. Clader, 2-Azetidinones as Inhibitors of Cholesterol Absorption, *J. Med. Chem.* 37 (1994) 1733–1736. <https://doi.org/10.1021/jm00038a001>.
- [45] Björn O. Roos, *Lecture Notes in Quantum Chemistry II: European Summer School in Quantum Chemistry*, 1994th ed., 1994.
- [46] C. Hartwigsen, S. Goedecker, J. Hutter, Relativistic separable dual-space Gaussian pseudopotentials from H to Rn, *Phys. Rev. B.* 58 (1998) 3641–3662. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.58.3641>.
- [47] S. Goedecker, M. Teter, J. Hutter, Separable dual-space Gaussian pseudopotentials, *Phys. Rev. B.* 54 (1996) 1703–1710. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.54.1703>.
- [48] J.R.C. M.J. Frisch , G.W. Trucks , H.B. Schlegel , G.E. Scuseria , M.A. Robb, M. , G. Scalmani , V. Barone , B. Mennucci , G.A. Petersson , H. Nakatsuji, J.L.S. Caricato , X. Li , H.P. Hratchian , A.F. Izmaylov , J. Bloino , G. Zheng, T. , M. Hada , M. Ehara , K. Toyota , R. Fukuda , J. Hasegawa , M. Ishida, J.E. Nakajima , Y. Honda , O. Kitao , H. Nakai , T. Vreven , J.A. Montgomery Jr., V.N. Peralta , F. Ogliaro , M. Bearpark , J.J. Heyd , E.

## Références Bibliographiques

- Brothers , K.N. Kudin, A.R. Staroverov , T. Keith , R. Kobayashi , J. Normand , K. Raghavachari, M.K. J.C. Burant , S.S. Iyengar , J. Tomasi , M. Cossi , N. Rega , J.M. Millam, R.E. J.E. Knox , J.B. Cross , V. Bakken , C. Adamo , J. Jaramillo , R. Gom- perts, R.L. Stratmann , O. Yazyev , A.J. Austin , R. Cammi , C. Pomelli , J.W. Ochter- ski, J.J.D. Martin , K. Morokuma , V.G. Zakrzewski , G.A. Voth , P. Salvador, J.C. , S. Dapprich , A.D. Daniels , O. Farkas , J.B. Foresman , J.V. Ortiz, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009).
- [49] R.M. Dreizler, E.K.U. Gross, Density Functional Theory, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1990. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-86105-5>.
- [50] Y.W. Robert G. Parr, Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, 1989.
- [51] J.A.White and D.M.Bird, Implementation of gradient-corrected exchange-correlations potentials in Car-Parrinello total-energy calculations., Pys .Rev. B. 50 (70) (1994) 4957.
- [52] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, Phys. Rev. 136 (1964) B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [53] M.W. Simone Raoux, Phase Change Materials: Science and Applications, Illustrée, 2010.
- [54] Soumia Lardjane, Etude des propriétés structurales, Etude des propriétés structurales, électroniques et magnétique du semi-conducteur magnétique dilué: ZnO dopé au cobalt., Université de technologie de Belfort-Montbéliard, Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, 2003.
- [55] W. Kohn, L.J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, Phys. Rev. 140 (1965) A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [56] J.A.S. David S. Sholl, Density Functional Theory: A Practical Introduction, 1st ed., Wiley-Interscience, 2009.
- [57] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, Phys. Rev. B. 37 (1988) 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- [58] F.O. CH. Moudjeb, étude structurale et théorique d'un composé à transfert de proton., 2020.
- [59] S. Agarwal, R. Mehrotra, An overview of molecular docking, JSM Chem. 4 (2) (2016) 1042.
- [60] A. Beautrait, Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et

## Références Bibliographiques

- étude du domaine FAT de la kinase d'adhérence focale FAK, Université Henri Poincaré, 2008.
- [61] B.S. DEKKICHE Zakia, Modélisation par Docking moléculaire de l'interaction Enzyme-Inhibiteur : Cas de la Tyrosine kinase-JAK2 en tant-que cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du sang, Université des Frères Mentouri, 2018.
- [62] Marie B, Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : Les Modes Statiques., Université de Toulouse III - Paul Sabatier, 2009.
- [63] Matt Ridley, Genome, Reprint, Harper Perennial, 2006.
- [64] W.J. Maton A, Hopkins J, McLaughlin CW, Johnson S, Warner MQ, LaHart D, Human Biology and Health. Englewood Cliffs, New Jersey, USA, 1993.
- [65] R.D.T.K.J. Millam, Shawnee Mission KS. GaussView, Semichem Inc. (2009).
- [66] A.D. Becke, Density- functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, J. Chem. Phys. 98 (1993) 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- [67] A.D. Becke, Density- functional thermochemistry. I. The effect of the exchange- only gradient correction, J. Chem. Phys. 96 (1992) 2155–2160. <https://doi.org/10.1063/1.462066>.
- [68] CLC Bio Company, Molegro Virtual Docker User Manual, User Man. 0 (2012) 327.
- [69] N.O. Obi-Egbedi, I.B. Obot, M.I. El-Khaiary, S.A. Umoren, E.E. Ebenso, Computational simulation and statistical analysis on the relationship between corrosion inhibition efficiency and molecular structure of some hydrazine derivatives in phosphoric acid on mild steel surface, Int. J. Electrochem. Sci. 6 (2011) 5649–5675.
- [70] H. Alliouche, A. Bouraiou, S. Bouacida, H. Merazig, A. Belfaitah, Crystal structure of (E)-1-methyl-2-[2-(2-methoxyphenyl)ethenyl]-4-nitro-1H-imidazole, Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online. 70 (2014) o966–o967. <https://doi.org/10.1107/S1600536814017206>.
- [71] A.M. Hebishy, G.H. Elgemeie, H.T. Salama, P.G. Jones, 3-Ethoxy-5-phenyl-1 H -1,2,4-triazole , IUCrData. 4 (2019). <https://doi.org/10.1107/s241431461900378x>.
- [72] S. Naveen, P. Naveen, Zabiulla, H.R. Manjunath, N.K. Lokanath, S.A. Khanum, I. Warad, 5-(4-Methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine, IUCrData. 1 (2016) 2–7. <https://doi.org/10.1107/s2414314616018964>.

## Références Bibliographiques

- [73] M. Mohanbabu, P.N. Sathishkumar, N.S.P. Bhuvanesh, R. Karvembu, S. Aravindhan, N - [(Pyridin-2-yl)methyl]thiophene-2-carboxamide , IUCrData. 4 (2019). <https://doi.org/10.1107/s2414314619009805>.
- [74] N. Boukabcha, A. Benmohammed, M.H.M. Belhachemi, M. Goudjil, S. Yahiaoui, Y. Megrouss, A. Djafri, N. Khelloul, Z.D. Benyehlou, A. Djafri, A. Chouaih, Spectral investigation, TD-DFT study, Hirshfeld surface analysis, NCI-RDG, HOMO-LUMO, chemical reactivity and NLO properties of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3- dione, J. Mol. Struct. 1285 (2023) 135492. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135492>.
- [75] A.R. Guerroudj, N. Boukabcha, A. Benmohammed, N. Dege, N.E.H. Belkafouf, N. Khelloul, A. Djafri, A. Chouaih, Synthesis, crystal structure, vibrational spectral investigation, intermolecular interactions, chemical reactivity, NLO properties and molecular docking analysis on (E)-N-(4-nitrobenzylidene)-3-chlorobenzenamine: A combined experimental and theoretical study, J. Mol. Struct. 1240 (2021) 130589. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2021.130589>.
- [76] J. Aihara, Reduced HOMO–LUMO Gap as an Index of Kinetic Stability for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, J. Phys. Chem. A. 103 (1999) 7487–7495. <https://doi.org/10.1021/jp990092i>.
- [77] P. Politzer, F. Abu-Awwad, A comparative analysis of Hartree-Fock and Kohn-Sham orbital energies, Theor. Chem. Acc. 99 (1998) 83–87. <https://doi.org/10.1007/s002140050307>.
- [78] R.S. Mulliken, A new electroaffinity scale; Together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities, J. Chem. Phys. 2 (1934) 782–793. <https://doi.org/10.1063/1.1749394>.
- [79] R.G. Pearson, Absolute Electronegativity and Hardness: Applications to Organic Chemistry, J. Org. Chem. 54 (1989) 1423–1430. <https://doi.org/10.1021/jo00267a034>.
- [80] N.E.H. Belkafouf, F. Triki Baara, A. Altomare, R. Rizzi, A. Chouaih, A. Djafri, F. Hamzaoui, Synthesis, PXRD structural determination, Hirshfeld surface analysis and DFT/TD-DFT investigation of 3N-ethyl-2N'-(2-ethylphenylimino) thiazolidin-4-one, J. Mol. Struct. 1189 (2019) 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.028>.
- [81] R.G. Pearson, Chemical Hardness, Wiley, 1997. <https://doi.org/10.1002/3527606173>.
- [82] P. Senet, Chemical hardnesses of atoms and molecules from frontier orbitals, Chem. Phys.

## Références Bibliographiques

- Lett. 275 (1997) 527–532. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)00799-9](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(97)00799-9).
- [83] J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P.K. Chattaraj, Electrophilicity-based charge transfer descriptor, *J. Phys. Chem. A.* 111 (2007) 1358–1361. <https://doi.org/10.1021/jp0649549>.
- [84] S. Figueredo, M. Páez, F. Torres, The electrophilic descriptor, *Comput. Theor. Chem.* 1157 (2019) 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2019.04.011>.
- [85] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, Electronegativity: The density functional viewpoint, *J. Chem. Phys.* 68 (1978) 3801–3807. <https://doi.org/10.1063/1.436185>.
- [86] C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé, H. Chermette, Is hyper-hardness more chemically relevant than expected?, *J. Mol. Model.* 19 (2013) 2893–2900. <https://doi.org/10.1007/s00894-013-1778-z>.
- [87] D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova, A. V. Rudik, D.S. Druzhilovskii, P. V. Pogodin, V. V. Poroikov, Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource, *Chem. Heterocycl. Compd.* 50 (2014) 444–457. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>.
- [88] A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov, PASS: Prediction of activity spectra for biologically active substances, *Bioinformatics.* 16 (2000) 747–748. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>.
- [89] RCSB PDB: Homepage, (n.d.). <https://www.rcsb.org/> (accessed December 24, 2021).
- [90] M. Madhuri, C. Prasad, V. Rao Avupati, In Silico Protein-Ligand Docking Studies on Thiazolidinediones as Potential Anticancer Agents, *Int. J. Comput. Appl.* 95 (2014) 13–16. <https://doi.org/10.5120/16597-6403>.
- [91] N. Shafqat, A. Turnbull, J. Zschocke, U. Oppermann, W.W. Yue, Crystal Structures of Human HMG-CoA Synthase Isoforms Provide Insights into Inherited Ketogenesis Disorders and Inhibitor Design, *J. Mol. Biol.* 398 (2010) 497–506. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.03.034>.
- [92] A. Hadush Desta, Veterinary Drugs Handling, Management and Supply Chain Assessment in Afar Pastoral Region of North East Ethiopia, *Am. J. Biosci. Bioeng.* 3 (2015) 142. <https://doi.org/10.11648/j.bio.20150306.11>.

## Références Bibliographiques

- [93] G.I. Lepesheva, T.Y. Hargrove, S. Anderson, Y. Kleshchenko, V. Furtak, Z. Wawrzak, F. Villalta, M.R. Waterman, Structural Insights into Inhibition of Sterol 14 $\alpha$ -Demethylase in the Human Pathogen *Trypanosoma cruzi*, *J. Biol. Chem.* 285 (2010) 25582–25590. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.133215>.
- [94] G. Fritz, T. Mascher, A balancing act times two: sensing and regulating cell envelope homeostasis in *B. acillus subtilis*, *Mol. Microbiol.* 94 (2014) 1201–1207. <https://doi.org/10.1111/mmi.12848>.
- [95] M. Matsushita, K.D. Janda, Histidine kinases as targets for new antimicrobial agents, *Bioorg. Med. Chem.* 10 (2002) 855–867. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00355-8](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00355-8).
- [96] P. Casino, V. Rubio, A. Marina, Structural Insight into Partner Specificity and Phosphoryl Transfer in Two-Component Signal Transduction, *Cell.* 139 (2009) 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.08.032>.
- [97] K.-A. Hossmann, Treatment of Experimental Cerebral Ischemia, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2 (1982) 275–297. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1982.30>.
- [98] M.A. Cinelli, C.T. Reidl, H. Li, G. Chreifi, T.L. Poulos, R.B. Silverman, First Contact: 7-Phenyl-2-Aminoquinolines, Potent and Selective Neuronal Nitric Oxide Synthase Inhibitors That Target an Isoform-Specific Aspartate, *J. Med. Chem.* 63 (2020) 4528–4554. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01573>.
- [99] A. Vulpetti, N. Ostermann, S. Randl, T. Yoon, A. Mac Sweeney, F. Cumin, E. Lorthiois, S. Rüdissler, P. Erbel, J. Maibaum, Discovery and Design of First Benzylamine-Based Ligands Binding to an Unlocked Conformation of the Complement Factor D, *ACS Med. Chem. Lett.* 9 (2018) 490–495. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.8b00104>.

## خلاصة

يتعلق بحثنا بالدراسة النظرية لخمسة مركبات حلقيّة غير متجانسة تنتمي إلى عائلة ثيازول ، إيميدازول ، تريازول ، أوكساديازول وثيوفين. قمنا بتحسين هذه الهياكل باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) مع B3LYP الوظيفية والأساس الحسابي 6-311G(d,p). بالإضافة إلى ذلك، حددنا فجوة الطاقة ومؤشرات التفاعل العالمية للجزيئات الخمسة M-THIA و M-IMI و M-TRI و M-OXA و M-THIO عن طريق حساب طاقات أعلى المدارات الجزيئية المشغولة (HOMO) و طاقات المدارات الجزيئية الأقل شاغرة (LUMO) بنفس مستوى الحساب. تشير المدارات الجزيئية الحدودية إلى تفاعل واستقرار المركبات. بعد ذلك، تم إجراء الالتحام الجزيئي لهذه الروابط الخمسة M-THIA و M-IMI و M-TRI و M-OXA و M-THIO نحو البروتينات المستهدفة باستخدام معرفات PDB: 2WYA و KSW3 و DGE3 و POA6 و FUT6، على التوالي. أظهرت نتائج الالتحام نشاطاً بيولوجياً جيداً لهذه الروابط فيما يتعلق بالبروتينات المستهدفة. لذلك يقدم هذا العمل مراجعة للمركبات الحلقيّة غير المتجانسة المدروسة، باستخدام طرق حسابية نظرية، ويسلط الضوء على نشاطها البيولوجي المحتمل تجاه بروتينات معينة.

## **Abstract**

Our research focuses on the theoretical study of five heterocyclic compounds belonging to the thiazole, imidazole, triazole, oxadiazole, and thiophene families. We optimized these structures using density functional theory (DFT) with the B3LYP functional and the 6-311G (d, p) basis set. Furthermore, we determined the energy gap and global reactivity indices of the five molecules, M-THIA, M-IMI, M-TRI, M-OXA, and M-THIO, by calculating the energies of the highest occupied molecular orbitals (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbitals (LUMO) using the same level of calculation. The frontier molecular orbitals indicate the reactivity and stability of the compounds. Subsequently, molecular docking was performed for these five ligands, M-THIA, M-IMI, M-TRI, M-OXA, and M-THIO, towards the target proteins with the PDB IDs: 2WYA, 3KSW, 3DGE, 6POA, and 6FUT, respectively. The docking results revealed good biological activity of these ligands against the target proteins. This work provides a study of the investigated heterocyclic compounds using theoretical calculation methods and highlights their potential biological activity towards specific proteins.

## Résumé

Notre mémoire porte sur l'étude théorique de cinq composés hétérocycliques appartenant à la famille des thiazoles, imidazoles, triazoles, oxadiazoles et thiophènes. Nous avons optimisé ces structures en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelle B3LYP et la base de calcul 6-311G (d, p). De plus, nous avons déterminé le gap énergétique et les indices globaux de réactivité des cinq molécules M-THIA, M-IMI, M-TRI, M-OXA et M-THIO en calculant les énergies des orbitales moléculaires les plus hautes occupées (HOMO) et les énergies des orbitales moléculaires les plus basses vacantes (LUMO) avec le même niveau de calcul. Les orbitales moléculaires frontières indiquent la réactivité et la stabilité des composés. Ensuite, le docking moléculaire a été effectué pour ces cinq ligands M-THIA, M-IMI, M-TRI, M-OXA et M-THIO envers les protéines cibles avec les identifiants PDB : 2WYA, 3KSW, 3DGE, 6POA et 6FUT, respectivement. Les résultats du docking ont révélé une bonne activité biologique de ces ligands vis-à-vis des protéines cibles. Ce travail fournit donc une étude des composés hétérocycliques étudiés, en utilisant des méthodes de calcul théorique, et met en évidence leur activité biologique potentielle envers des protéines spécifiques.