

Le développement important des moyens informatiques (*microprocesseur plus puissant, mémoire plus importante, calcul scientifique, infographie, ...*) au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire [1, 2].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (*mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab initio ou semi-empirique par exemple la PM3 ...*) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées [2].

Les objectifs de la modélisation moléculaire sont principalement : La visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales, l'obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies et la prédiction qualitative des propriétés des molécules [3].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle "*Rational design*" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation [4].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. L'association des variations de l'activité biologique aux paramètres structuraux permet d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation. L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permet de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité biologique maximale et de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [5].

La validité d'un modèle QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships*) dépendra donc du choix que l'on aura fait sur les paramètres. Il est ainsi judicieux d'identifier et d'évaluer quantitativement les paramètres les plus pertinents à utiliser en fonction de l'activité et des molécules sélectionnées.

Toutes les pénicillines sont des antibiotiques de la famille des bêta-lactames. A la base, la pénicilline est un antibiotique qui provient de la moisissure penicillium et qui est inoffensive pour l'homme. Elles sont utilisées dans le traitement d'infections bactériennes, principalement contre des germes gram-positifs. [6].

Le thiazole est un liquide clair de couleur jaune pâle, inflammable, sa formule moléculaire est  $C_3H_3NS$ . Il est composé de 5 atomes dans le cycle, dans lequel deux des sommets de l'anneau sont l'azote et de soufre et les trois autres sont carbones.

Les thiazoles sont utilisés pour la fabrication de produits pharmaceutiques à savoir, les biocides, les fongicides, ainsi dans la fabrication des colorants et les aromes [7].

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques est alarmante dans ces derniers temps, développée par un nombre croissant de bactéries infectieuses. En effet, le rythme actuel du développement de l'antibiorésistance laisse présager d'ici 10 à 20 ans, que les antibiotiques classiques seront inefficaces dans le traitement de certaines infections bactériennes graves. Il ne s'agit pas d'une hypothèse, déjà plusieurs maladies infectieuses d'origine bactérienne résistent à certains antibiotiques et quelques bactéries résistent à tous les antibiotiques connus. Les spécialistes craignent le retour des épidémies mortelles [3,4].

La mise au point d'un nouvel antibiotique est longue et complexe. On comprend maintenant les investissements énormes des firmes pharmaceutiques au cours de ces dix dernières années, dans l'élaboration de nouveaux logiciels de modélisation moléculaire pour aider à la conception de nouvelles molécules antibiotiques. Actuellement la mécanique moléculaire connaît un essor considérable grâce à sa rapidité de calcul et la facilité de l'information qu'elle délivre, et surtout parce qu'elle se prête très bien à l'étude des grosses molécules [3].

Notre travail se place dans le contexte d'une recherche fondamentale et originale sur les pénicillines antibiotiques et les thiazoles antibiotiques, dans le but de contribuer à la conception de nouveaux antibiotiques. En effet le présent travail est divisé en deux parties :

✓ *La première partie concerne une synthèse bibliographique, composée de deux chapitres contenant respectivement :*

- Le **premier chapitre**, est partagé en deux parties : la première partie sur les bêta-lactamines antibiotiques, au début, on représente un bref aperçu sur les maladies infectieuses puis des généralités sur les bêta-lactamines antibiotiques du point de vue structures, activités biologiques et la résistance des bactéries aux antibiotiques. Enfin, on a terminé cette partie par l'étude d'un exemple type de la famille des pénicillines antibiotiques. la deuxième partie sur les antifongiques et les aromes, on termine cette partie par l'étude du thiazole.
- Dans le **deuxième chapitre**, nous décrivons le formalisme de la méthodologie choisie : **la modélisation moléculaire** (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, QSAR, PM3, CNDO et Ab initio), qui constituent la base des programmes utilisés.

✓ *La seconde partie, dans laquelle nous analysons les résultats de nos calculs, elle est composée de deux chapitres contenant respectivement :*

- **Le troisième chapitre est** une analyse conformationnelle du noyau de la pénicilline et du thiazole. On a fait une comparaison structurale et électronique sur le noyau de la pénicilline et du thiazole.
- Enfin le **quatrième chapitre**, intitulé : **l'étude des paramètres amphiphiles à l'interface hydrophobe/hydrophile dans des pénicillines antibiotiques et des thiazoles** antibiotiques, il est consacré à l'étude de la relation structure-activité dans les pénicillines antibiotiques et les thiazoles antibiotiques.

A la fin de ce mémoire une **conclusion générale** qui résume ce travail.

## RÉFÉRENCES

1. E. Derety, *J. Mol. Structr. (Theochem)*, 1999, 459, 273
2. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc.Alger. Chim.*, 2004, 14, 27.
3. S. Belaidi, *Thèse de doctorat, Université de Batna*, 2002.
4. J.Acar, *La recherche*, 1998, 314,50.
5. Z.R.Boissier, J.Asselimean, J.P.Zalta "Les antibiotiques, structures et exemples de mode D'action" *Herman.Paris* .1993.
6. M. Moulin. *Pharmacologie. Editeur Milan Barcelone, Paris.1999.*
7. A. Ballio, A. Evidente, A. Graniti, G. Randazzo, L. Sparapano, *Phytochemistry*, 1988, 27, 3117.