

IV-1.INTRODUCTION

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 [1,2].

De nombreuses corrélations ont été établies entre l'activité biologique d'une molécule et la surface accessible de certains de ses substituants non polaires. La surface accessible et la lipophilie de groupements non polaires sont très étroitement liées [3,4].

La représentation volumique d'une molécule : forme, volume et surface accessible au milieu (solvant, récepteur), permet une approche de la complémentarité des interactions drogues-récepteur est assurée lorsqu'il y a ajustement optimal de la surface de contact des deux partenaires [5].

Cette partie du travail se place alors dans le contexte d'une recherche fondamentale sur la relation structure-activité dans des molécules antibiotiques, dans le but de contribuer à la conception de nouveaux antibiotiques pour lutter contre le phénomène qui a pris récemment de l'ampleur, qui est la résistance des bactéries aux antibiotiques

Dans cette partie du travail, nous nous intéressons à l'étude de la lipophilie des pénicillines antibiotiques et des thiazoles antibiotiques à une interface hydrophobe/hydrophile. La première caractéristique physico-chimique à prendre en compte dans cette étude est l'hydrophobicité qui signifie la tendance qu'à un composé à réduire son aire de contact avec une phase aqueuse.

Deux paramètres caractérisant l'hydrophobicité (lipophilie) d'un composé sont: le coefficient de partition (Log P) entre l'octanol et l'eau d'une part et la balance amphiphilique (hydrophile/hydrophobe) à l'interface lipide/eau d'autre part [6].

La manière la plus courante de caractériser le comportement d'un composé dans ce domaine est l'expression de son coefficient de partition entre l'octanol et l'eau. En effet le

composé se répartie entre les deux liquides non miscibles en fonction de son affinité pour l'une et l'autre des deux phases. La détermination de Log P se fait par un calcul à l'aide des constantes hydrophobiques fragmentales.

IV-2. COMPARAISON STRUCTURALE DES PENICILLINES ET DES THIAZOLES

IV-2-1. Comparaison des thiazoles:

On a fait une comparaison structurale entre les huit composés .On a trouvé une différence dans la position de l'atome d'azote et les radicaux.

Les thiazolopyridines 110,104,100 sont constituées par le même noyau de base, mais elles se diffèrent dans les radicaux ,pour la thiazolopyridine110 présente le groupe phényl au carbone C2 et une fonction d'alcool au carbone C2,la thiazolopyridine104 présente un groupe méthyl au carbone C7et deux fonctions d'alcool aux carbones (C2,C5).

La thiazolopyridine100 présente le groupe méthysulfanyl au carbone C2et une fonction hydroxy au carbone C7.

Les thiazolopyridines140,126 sont constituées par le même noyau de base. La thiazolopyridine140 présente un groupe de méthyl et la thiazolopyridine126 présente un groupe d'aminophenyl. Les autres thiazolopyridines(136, 128) sont constituées par le même noyau de base , mais la seul différence , c'est le groupe thiol sur la thiazolopyridine128. La comparaison est schématisée dans la figure suivante:

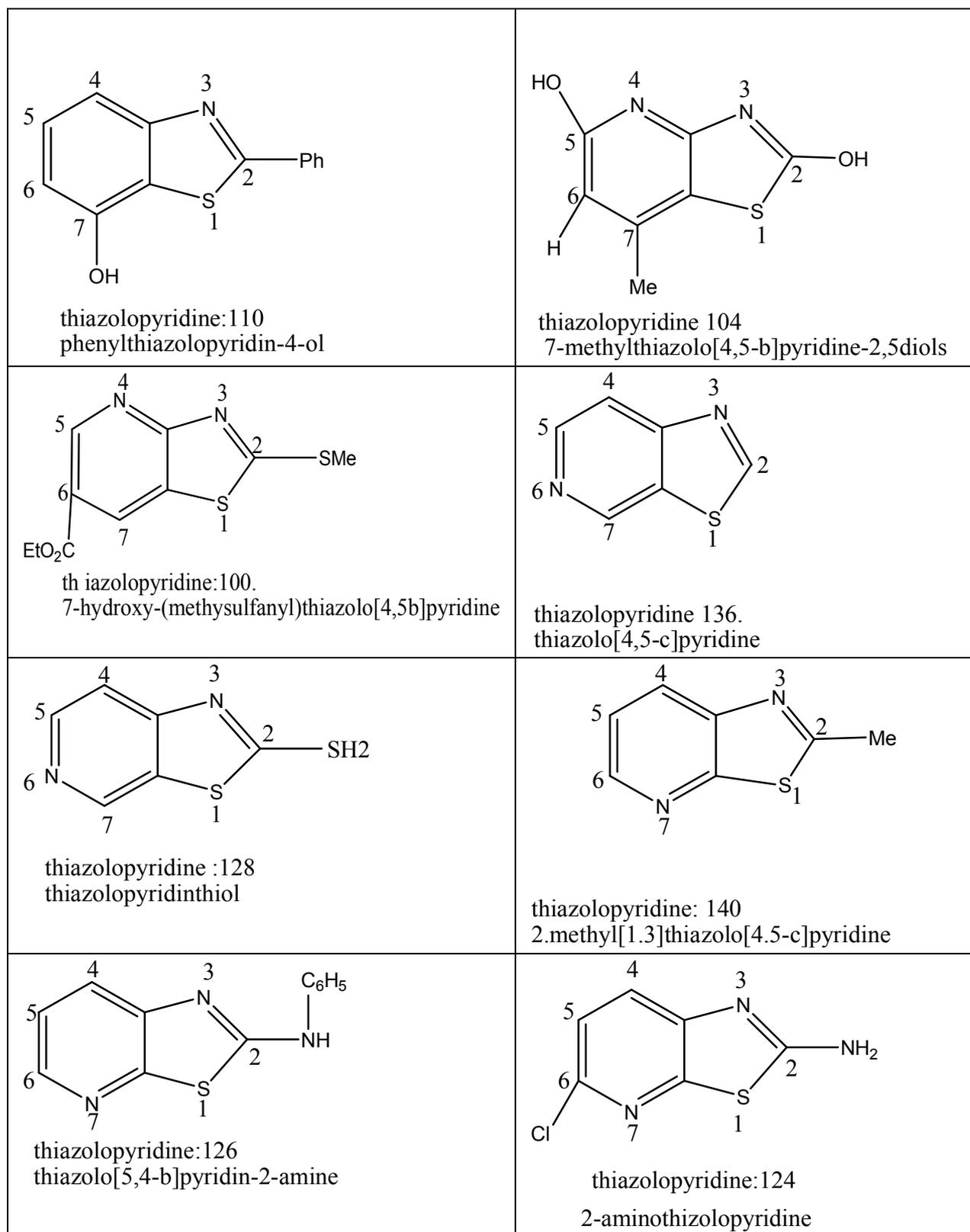


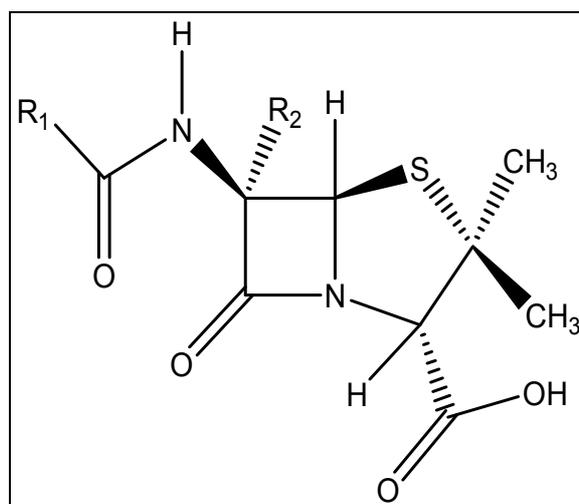
FIGURE IV-1 : Comparaisons structurales des thiazolopyridines

IV-2-2. Comparaison des pénicillines:

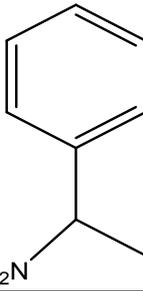
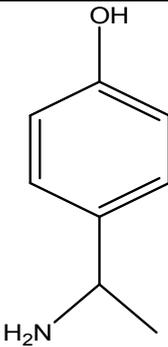
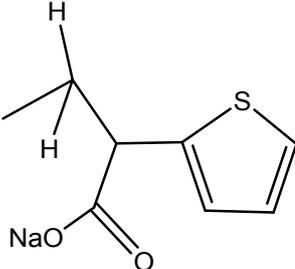
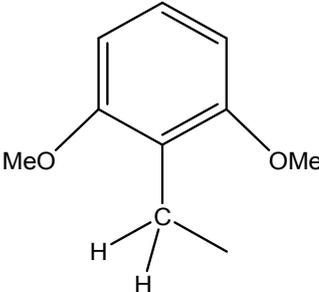
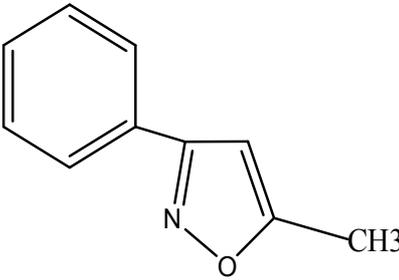
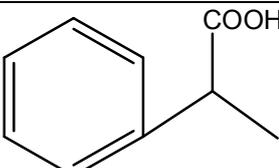
On a fait une comparaison structurale entre les neuf composés .On a trouvé que tous les composés des pénicillines ont le même noyau de base .

La pénicilline G présente un groupe benzyl,la pénicilline V présente le groupe phénoxy méthyle,La méthicilline présente le diméthoxybenzyl,l'oxacilline présente les groupes (phényl,méthyl-5-isoxazol) , la temocilline présente les groupes (méthoxy, thiophène et acitate de sodium).

La carbenicilline présente un groupe benzyle et une fonction carboxy ,l'amoxicilline présente les groupes (amino ,hydroxyphenyl).L'ampicilline présente le groupe aminophenyl
La comparaison est schématisée dans la figure suivante:



Noyau de base

Nom générique	R1	R2
Pénicilline	H	H
Ampicilline		H
Amoxicilline		H
Temocilline		OCH3
Methicilline		H
Oxacilline		H
Carbenicilline		H

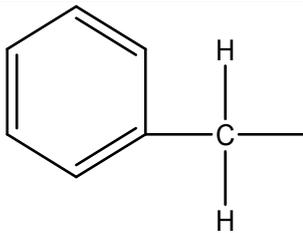
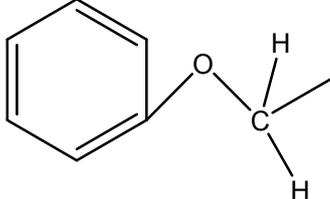
Pénicilline G		H
Pénicilline V		H

FIGURE IV-2 : Comparaison structurales des pénicillines

IV -3. Modélisation des conformations des pénicillines et des Thiazolopyridines une interface hydrophobe / hydrophile

IV-3. Etude des paramètres amphiphiles:

L'estimation des paramètres amphiphiles a été réalisée par la méthode QSAR en utilisant le logiciel HyperChem 7.5 [7] pour un calcul des paramètres à l'interface octanol/eau.

La polarisabilité a été calculée à l'aide d'une formule empirique par addition d'incrément atomiques suivant la méthode de Miller [8], avec une précision sur le calcul de 3%. Dans les tableaux IV-1et IV-2 sont rassemblés les paramètres amphiphiles.

Tableau IV-1 : Paramètres amphiphiles des thiazoles

Thiazoles	Volume Moléculaire (Å ³)	Surface Moléculaire (Å ²)	Masse Moléculaire (uma)	LogP	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å ³)
Thiazolopyridine 136	407.29	282.35	136.17	-0.03	-5.88	14.72
Thiazolopyridine 140	435.58	296.68	138.19	-1.26	-5.89	14.91
Thiazolopyridine 128	470.91	317.58	168.23	-0.50	-7.42	17.72

Thiazolopyridine 110	760.57	406.48	265.33	-0.22	-4.91	25.02
Thiazolopyridine 126	665.35	422.63	228.27	1.17	-8.54	25.73
Thiazolopyridine 124	492.76	329.23	185.63	2.12	-12.47	18.00
Thiazolopyridine 100	506.32	333.61	182.20	2.80	-19.44	17.83
Thiazolopyridine 104	759.93	479.15	288.77	0.86	-4.42	27.71

.Tableau IV-4 : Paramètres amphiphiles des pénicillines.

Pénicillines	Volume Moléculaire (Å³)	Surface Moléculaire (Å²)	Masse Moléculaire (uma)	LogP	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å³)
Pénicilline	646.26	397.39	244.27	-1.14	-5.09	22.34
Ampicilline	837.32	498.58	321.35	-0.34	-11.82	31.51
Amoxicilline	860.36	512.25	337.35	-0.64	-18.42	32.15
Pénicilline G	885.56	525.35	334.39	0.15	-9.72	33.83
Pénicilline V	970.95	571.88	350.39	-0.62	-9.51	34.45
Temocilline	945.41	552.54	388.87	-0.08	-8.02	34.55
Carbenicilline	931.41	527.28	378.40	-0.06	-13.80	36.39
Oxacilline	974.93	570.71	387.41	0.68	-10.08	38.11
Methicilline	1104.43	654.29	410.44	-2.61	-9.61	39.41

A lumière de ces résultats, on remarque que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes, l'ordre croissant de la polarisabilité pour les thiazolopyridines et les pénicillines comme dans les deux tableaux (IV-1, IV-2).

Pour les thiazoles l'ordre décroissant est : Thiazolopyridine 104, Thiazolopyridine 126, Thiazolopyridine 110, Thiazolopyridine 124, Thiazolopyridine 100, Thiazolopyridine 128, Thiazolopyridine 140, Thiazolopyridine 136. Pour les pénicillines l'ordre décroissant est : Methicilline, Oxacilline, Carbenicilline, Temocilline, Pénicilline V, Pénicilline G, Amoxicilline, Ampicilline, Pénicilline.

L'ordre de la polarisabilité est différent par rapport l'ordre des volumes et l'ordre des surfaces ; cela est dû essentiellement au repliement des surfaces de quelque structures par rapport à la majorité des structures étendus. Ceci s'explique aussi par la relation entre la polarisabilité et le volume, pour les molécules relativement non polaires. Ces derniers sont liés directement, car les centres de gravité des charges négatives et positives, en absence de

champ extérieur se coïncident et le moment dipolaire de la molécule est nul. La polarisabilité de la molécule ne dépend que de son volume, l'agitation thermique des molécules non polaires n'a aucune influence sur l'apparition de moments dipolaires dans ces molécules, donc la polarisabilité ne dépend pas de la température.

Par contre pour les molécules polaires, la polarisabilité de la molécule ne dépend pas uniquement du volume mais dépend aussi d'autres facteurs à savoir la température, en raison de la présence du dipôle permanent [9].

On remarque aussi que la surface et le volume de distribution de ces molécules sont nettement plus élevés que celui de molécules plus polaires comme les lipopeptides. Par exemple, Deleu et al. ont utilisé le logiciel TAMMO [10] sur les surfactines C13, C14 et C15, ayant des noyaux semblables aux macrolides, ils ont trouvé que leurs surfaces varient de 129 à 157 Å² [3]. Par contre, nous avons trouvé que les surfaces varient de 282.35 à 587.78 Å² pour les thiazolopyridines et 397.39 à 654.2 Å² pour les pénicillines. Ces antibiotiques ont une grande variation de volume de distribution, le volume pour les thiazolopyridines varie de 407.29 à 785.93 Å³ et pour les pénicillines varie de 646.26 à 1104.43 Å³. (Tableau IV-1, IV-2).

L'énergie d'hydratation en valeur absolus, la plus importante dans les thiazolopyridines est celle de thiazolopyridine100 (19.44kcal/mol) et la plus faible est celle de la thiazolopyridine140 (3.10kcal/mol) et la plus importante dans les pénicillines est celle d'amoxicilline (18.42kcal/mol) et la plus faible est celle de la temocilline (8.02kcal/mol).

La thiazolopyridine100 possède cinq sites accepteurs de proton (1^{er} site accepteurs du 1^{er} degré CO, 4 sites accepteurs de 2^{eme} degré (2N, 2S)) mais la thiazolopyridine 140 possède trois sites accepteurs de proton de 2^{eme} degré (2N, 1S).

L'amoxicilline possède quatre sites donneurs de proton (2 sites donneurs de 1^{er} degré (2OH) ,2 sites donneurs de 2^{eme} degré (2NH)) et cinq sites accepteurs de proton (3 sites accepteurs de 1^{er} degré (3CO),2 sites accepteurs de 2^{eme} degré (N,S)) mais la temocilline possède deux sites donneurs de proton (un site de 1^{er} degré (OH) et un site de 2^{eme} degré (NH) et neuf sites accepteurs de proton (4 sites accepteurs de 1^{er} degré (4 CO),5 sites accepteurs de 2^{eme} degré (N,2S,2O)).

Dans les thiazolopyridines, la différence essentielle entre la première molécule et la dernière molécule qui a la valeur d'énergie d'hydratation la plus faible est le manque des sites accepteurs de protons. Dans les pénicillines la différence essentielle entre la première

molécule et la dernière molécule qui a la valeur d'énergie d'hydratation la plus faible est le manque des sites donneurs de protons. Ces propriétés favorise les premiers composés des thiazoles et des pénicillines qui ont des activités biologiques toxiques vis-à-vis des bactéries, non seulement par la fixation sur le récepteur, mais en plus l'active, c'est-à-dire il déclenche une série de réactions enzymatiques. Il s'agit donc d'un antagoniste par rapport au récepteur.

En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent de molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogène entre une molécule d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène. Les premiers correspondent au complexe avec la plus forte liaison hydrogène. Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre les messagers et les récepteurs, sont généralement réversibles [5].

Le LogP est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau. $\text{LogP} = \text{Log} (C_{\text{oct}}/C_{\text{eau}})$. Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. En effet, si LogP est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement. Une valeur de $\text{LogP}=0$ signifie que la molécule se répartit de manière égale entre les deux phases et $C_{\text{oct}}=C_{\text{eau}}$. [11]

- A partir des résultats obtenus dans les deux tableaux, on peut dire que les deux types d'antibiotiques leur caractère sont hydrophiles. La thiazolopyridine 140 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-1.26), vient ensuite la thiazolopyridine 128 (-0.50) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Pour les pénicillines, la methicilline présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-2.61), vient ensuite la pénicilline (-1.14) ; ces molécules aussi sont les produits les plus hydrophiles. Quand le coefficient de partage est assez bas, il a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique.

IV-4.CONCLUSION

On a fait une comparaison structurale entre les huit composés des thiazolopyridines ; on a trouvé une différence dans la position de l'atome d'azote et les radicaux, on a fait le même travail pour les pénicillines, on a trouvé que tous les composés des pénicillines ont le même noyau de base avec une différence dans les radicaux.

Les valeurs de la polarisabilité sont directement proportionnelles aux valeurs des volumes de distribution. L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est pour les thiazoles est celle de la thiazolopyridine 100 (19.44 kcal/mol). Pour les pénicillines est celle de l'amoxicilline (18.42 kcal/mol). Ils sont par conséquent la meilleure distribution dans les tissus.

La thiazolopyridine 140 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-1.26), vient ensuite la thiazolopyridine 128 (-0.50) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Pour les pénicillines, la methicilline présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (-2.61), vient ensuite la pénicilline (-1.14), Ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Il se traduit par une meilleure tolérance gastrique.

IV-5. RÉFÉRENCES

1. G. Grant W. Richards, "Computational Chemistry", *Oxford Chemistry Primers*, Oxford, 1995.
2. N. H. de Leeuw D. Mkhonto, and C. R. A. Catlow, *J. Phys. Chem. B.*, 2003, 107, 1.
3. M. Deleu, *thèse de doctorat es sciences*, FUSAGx, Belgique, 2000.
4. K. B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.*, 1995, 72, 1070.
5. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.*, 2004, 14, 27.
6. S. Morimoto, T. Nagate, K. Sugita, T. Ono, K. Numata, Y. Miyachi, S. Omura, *J. Antibiot. Tokyo*, 1990, 43, 295.
7. HyperChem 7.5 (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc.*, 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601; USA, (2005).
8. K.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8533.
9. B. Yavorski et A. Detlaf, "Aide-mémoire de physique", p.376, *Editions Mir, Moscou*, 1980.
10. TAMMO (Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization) *Editions CRC Press*: Boca Raton, Florida, USA (1995).
11. « <http://fr.wikipedia.org/wiki/LogP> » 16 avril 2008.