

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 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 permettent 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 permettre 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.

Dans tous les macrolides doués d'une activité antibactérienne significative ou toxique présentent une structure chimique commune constituée d'un macrocycle lactonique comprenant un ensemble de 12, 14, 15 ou 16 atomes [6]. Les lactones macrocycliques sont en générale, substitués par les résidus de deux sucres non classiques à travers des liaisons glycosidiques [7] ou bien des chaînes carbonées latérales.

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 macrodiolides antibiotiques à 16 chaînons, 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**, intitulé **généralités sur les macrolides antibiotiques**, au début, on représente un bref aperçu sur les maladies infectieuses puis des généralités sur les macrolides et macrodiolides antibiotiques du point de vue structures, activités biologiques et la résistance des bactéries aux antibiotiques. Enfin, on a terminé ce chapitre par l'étude de plusieurs exemples de macrodiolides antibiotiques à 16 chaînons.
- 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 des macrodiolides antibiotiques à 16 chaînons. **Nous avons étudié dans ce chapitre les conformations des macrocycles symétriques et dissymétriques à 16 chaînons** et les contributions des diverses énergies à l'énergie stérique totale. Enfin, on a fait une comparaison structurale et électronique sur un exemple type.
- Enfin le **quatrième chapitre**, intitulé **l'étude des paramètres amphiphiliques à l'interface hydrophobe/hydrophile dans des macrodiolides antibiotiques à 16 chaînons**, est consacré à l'étude de la relation structure-activité dans les macrodiolides à 16 chaînons.

A la fin de ce mémoire une **conclusion générale** qui résume l'essentiel de 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. F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca, R. Auckenthaler et P.M. Tulkens, *louv.med*, 2000,119, 259.
7. J. G. Benarous, N. E. Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge and J. P. Girault, R. J. Carbajo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1999, 529.