

Cours de Modélisation Moléculaire & Qsar

Les cours de modélisation moléculaire sont dispensés aux étudiants de la MST(bac +4)/RSA (Relations Structure-Activité) de l'Université du Havre depuis l'année 2000.

1) Modalités

Les cours théoriques représentent environ 15Heures.

Les Travaux-dirigés(exercices+projets) représentent environ 40 Heures.

Les étudiants(es)se répartissent en binôme.

Le logiciel [Prochemist](#) est fourni et installé en général sur 8 postes durant toute la session.

● Ordinateur type PC sous Windows

● OS:Windows NT4,2000,Xppro

● Accès souhaitable à internet et à certaines bases type Bilstein.

L'examen comprend un écrit,un oral et un rapport de projets.

L'ensemble des cours et des projets depuis 2000 est disponible sur le site des [annales du Havre](#)

2)Statistiques générales sur les étudiants

Nombre d'étudiants ayant suivi les cours:90

Formation générale des étudiants: Chimie(88%),Biologie(12%)

Répartition géographique des étudiants: Métropole & Dom-Tom

Nombre d'étudiants ayant poursuivi une formation complémentaire en chimie informatique:8

Nombre d'étudiants travaillant ou en stage dans des laboratoires et entreprises pharmaceutiques et de biotechnologies.33

3)Enseignant

Patrick Urbaniak

Ingénieur Chimiste HEI C76

Directeur R&D Cadcom Sarl

Tel; 0146590194

[Email](#)

Les pages suivantes comprennent.

● Le canevas des cours magistraux

● Quelques exemples de projets étudiants

● Les annales(examens écrits) 2000-2005

THEORIE

● *Modélisation moléculaire*

La mécanique moléculaire
La Chimie quantique
La Dynamique moléculaire
Spectroscopie

● *Recherche de conformations*

Interactions intramoléculaires(Liaisons hydrogène..)
Interactions intermoléculaires(Docking)
Comparaison et Superposition

● *Lipophilie*

Méthode de Hansch,Rekker,Bodor,Kantula..
Méthode du potentiel de lipophilie moléculaire
Calcul du Pka,LogD,solubilité...

● *Structure Activité*

Les équations de Hansch
Les indices topologiques(Théorie des graphes)
Les indices de forme

● *Analyse de données*

- Analyse qualitative
Analyse par composants principaux(ACP)
Analyse factorielle des correspondances(AFC)
Analyse Kohonen
- Analyse quantitative Le Modèle linéaire
Regression multiple linéaire Le modèle nonlinéaire
Réseaux de neurones
- Analyse combinatoire
Algorithmes génétiques
Application au Qsar
Choix des descripteurs

● *Réceptorologie*

Modélisation des proteines:spécificité des champs de force
Interactions Protéine-Protéine
Interactions Drogue-Récepteur
Bioinformatique

● *Chimiothèques*

Le concept de similarité
Bases de données
Chimie&Biologie sur internet

Intestinal Membrane Permeability QSAR & Prediction based on polar surface

ABSTRACT

The aim of that study was to identify molecular properties that are important for intestinal drug permeability. Descriptors calculated by the QSAR module of [Prochemist^{\(*\)}](#) were used to establish structure-permeability relationship for conventional drugs. Particular attention was given to descriptors associated with the polar surface and molecular surface. A QSAR relation was carried out on 14 molecules, using the FA (**), the polar surface and the molecular surface.

Introduction

Le phénomène de passage membranaire peut se faire par différents mécanismes: transport passif, actif et co-transport. Le transport passif est un transport qui ne nécessite pas d'énergie pour se faire, il obéit à la loi du gradient de concentration, qui correspond au passage du milieu le plus concentré vers le moins concentré. Celui-ci va varier en fonction de certains paramètres de la molécule tels que la lipophilie, les liaisons hydrogènes ou encore les propriétés de surface.

Le tableau ci-dessous récapitule les valeurs obtenues par le calcul QSAR de la surface polaire (S_{polaire}) calculée ainsi que la surface moléculaire totale (S_{Tot}) des 14 composés étudiés.

Noms des molécules	S_{polaire} calculée	S_{Tot} calculée
Alprenolol	35.1	293.0
Amiloride	133.6	207.3
Antipyrin	32.3	205.8
Atenolol	82.3	298.4
Diazepam	33.1	276.7
Lactulose	178.4	327.7
Mannitol	99.9	184.3
Metoprolol	47.3	313.1
Metolazone	92.2	331.3

Oxazepam	60.5	262.9
Oxprenolol	46.7	310.2
Raffinose	235.2	461.1
Sulfasalazine	138.1	360.5
Tranexamic acid	63.3	178.0

● Corrélations obtenues

Descripteurs	EQUATION	R2	Stdv	F
$S_{polaire}$	FA = 119.0 - 0.553 $S_{polaire}$ ⁽¹⁾	0.803	17.37	48.8
$S_{polaire}$ S_{Tot}	FA = 90.42 + 0.097 S_{Tot} - 0.623 $S_{polaire}$ ⁽²⁾	0.83	16.8	26.8

Comparaison des résultats

Dans le tableau ci-dessous nous comparons les valeurs de (FA)expérimentale avec les valeurs de (FA)théorique déterminé par l'équation(1).

Noms des molécules	FA expérimentale	FA calculée
Alprenolol	96	99.6
Amiloride	58 +/- 5	45.1
Antipyrin	97 +/- 7	101.5
Atenolol	54 +/- 17	73.4
Diazepam	97	100.7
Lactulose	0.6 +/- 0.3	20.4
Mannitol	26 (1-89)	63.7
Metoprolol	100 +/- 5	92.9
Metolazone	64 +/- 23	68.0
Oxazepam	97 +/- 11	85.6
Oxprenolol	97 +/- 13	93.2
Raffinose	0.3 (0.1-0.9)	-11.0
Sulfasalazine	12 +/- 5	42.6
Tranexamic acid	55 +/- 2	84.0

Conclusion

On observe une concordance entre les résultats théoriques et expérimentaux. Cependant quelques résultats ne sont pas cohérents avec la valeur expérimentale (une loi sigmoïde serait plus appropriée), c'est le cas pour les molécules qui ont une surface polaire importante. On remarque également que

plus la surface polaire est grande, plus l'absorption intestinale est faible. On peut déterminer, en se basant sur l'équation (1), la surface polaire maximale pour que l'absorption soit complète (100%) ou nulle (0%).

<i>FA</i>	<i>S_{polaire} théorique</i>
100%	34.5 Ang ^{**2}
90%	52.4 Ang ^{**2}
50%	124.8 Ang ^{**2}
0%	215.2 Ang ^{**2}

[Contacter les auteurs :](#)

Travail effectué par M.VALINDUCQ Vincent et M.PIN Frédéric

Etudiant en 2^{émé} année de la MST "Chimie et Industries Connexes"

Option Synthèse Organique & Relation Structure-Activité

à l'Université du Havre.

(*) Prochemist (version 6.1) is a molecular modeling & Qsar package using the MMX forcefield for geometry optimization..

(**) Fraction of drug absorbed after oral administration to humans.

[HOME:](#)



Last revised : 23/06/2003

Martine MARUANI

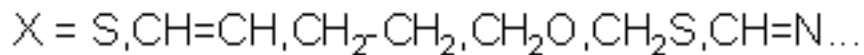
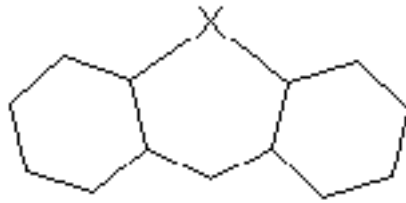
Vincent GEMBUS

MST CIC RSA2

Modélisation moléculaire et QSAR de composés tricycliques

Le but de ce travail a été de trouver une corrélation entre les différentes activités biologiques de ce type de molécules et certaines propriétés chimiques ou non.

Structure de base des molécules:



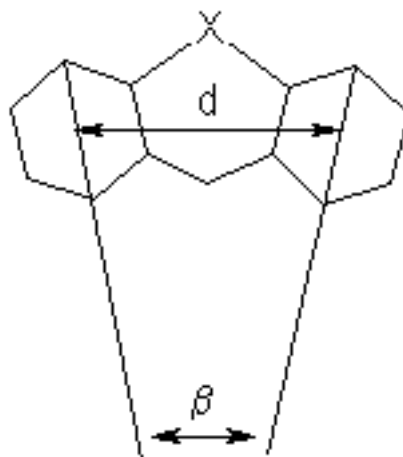
On dispose de 2 familles : les [antidépresseurs](#) et les [neuroleptiques](#)

Ces deux familles comportent elle-même 3 sous classes : sédatif-intermédiaire-psychotonique.

[38 molécules associées à leurs effets thérapeutiques](#)

On décide de calculer la distance d entre les centres géométriques, pour cela on crée un super atome dans chaque noyau benzénique.

On calcule également l'angle d'annélation β , c'est à dire l'angle sous lequel les cycles aromatiques s'accrochent au cycle médian.



D'après ces [résultats](#), l'angle pourrait être un critère de classification des molécules alors que les valeurs des distances relatives entre les centres géométriques ne varient pas ou peu d'un type de molécule à un autre.

Notre étude va donc consister premièrement à classer les molécules suivant le descripteur suivant : angle d'annélation, puis dans un deuxième temps à classer les molécules suivant les descripteurs qsar disponibles dans le programme, en effectuant pour chaque essai une analyse par composantes principales et une analyse factorielle par correspondances.

Resultats

Les résultats de cette étude sont disponibles sur demande auprès des auteurs.

[HOME:](#) 

Last revised:05/2001

>

M^{lle} Nathalie URBANM^{lle} Lénaïg FOUCOUT

MST Chimie et Industries Connexes

Option Relation Structure Activité

2^e année

Faculté des Sciences et Techniques du Havre

Etude effectuée les jeudi et vendredi 13 et 14 avril 2001

Étude des structures chimiques et des activités thérapeutiques des neuroleptiques et des antidépresseurs

Introduction

L'étude porte sur deux classes de médicaments bien connus et très utilisés, qui sont les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques. Ce sont des molécules qui agissent sur le système nerveux central, au niveau du psychisme et de l'humeur. Dans chacune de ces deux classes, on peut classer les molécules selon trois autres catégories, en fonction de l'effet clinique de celles-ci. En effet, les neuroleptiques et les antidépresseurs peuvent être sédatifs, psychotoniques ou intermédiaires.

Les structures chimiques et les noms des molécules sont indiquées en annexe de ce document.

Déroulement de l'étude

La première étape consiste à modéliser les 37 molécules, à les minimiser à l'aide du logiciel et à les stocker dans un fichier préalablement créé.

Pour chacune de ces molécules, on calcule d'une part l'angle B d'annélation, qui est l'angle sous lequel les cycles aromatiques s'accolent au cycle médian et d'autre part, la distance d séparant les cycles benzéniques.

Les calculs sont effectués par le logiciel de la façon suivante :

Angle B : dans infogeom, en cliquant sur 4 atomes bien particuliers, on fait apparaître un angle dont la valeur s'affiche en haut de l'écran :

Distance d : pour calculer cette distance, il faut tout d'abord créer des superatomes représentant les centres de gravité des deux cycles benzéniques. On demande ensuite au logiciel de calculer la distance séparant ces deux superatomes :

Les résultats obtenus pour les 37 molécules sont regroupés dans le tableau suivant :

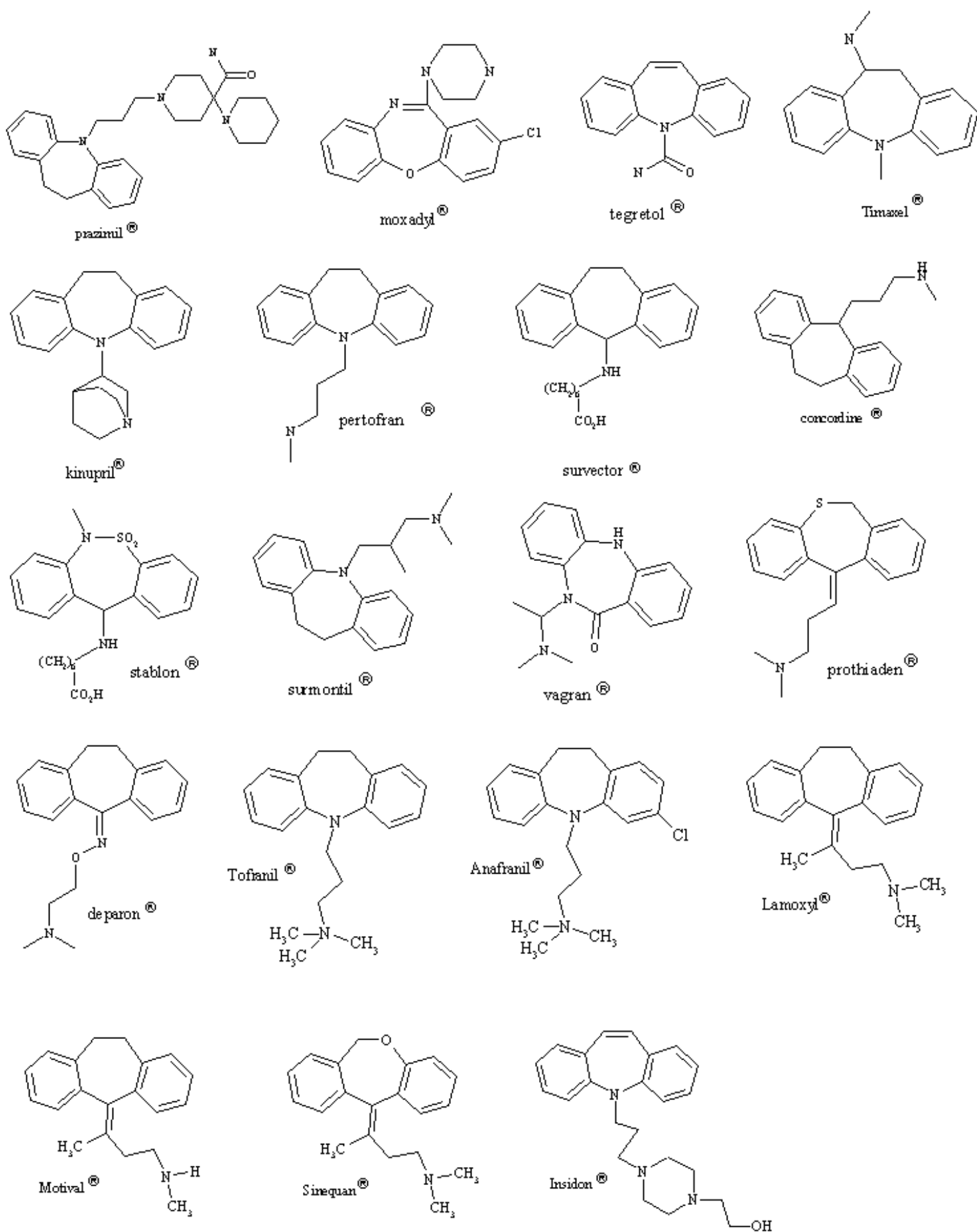
effet pharmacologique	n° des molécules	nom des molécules	activités	angles B	distances d
	B13	largactil	1	179,15	5
	B14	plégicil	1	179,09	5,01
	B15	psychil	1	178,13	4,99
	B16	nozinan	1	178,49	4,9
	B17	sergétyl	1	178,95	4,89
	B18	terzian	1	180	5,06
	B19	témentil	2	178,32	4,99
	B20	terfluzine	2	178,05	5,01
	B21	majeptil	2	179,61	5,07
neuroleptiques	B22	trilifan	2	179,09	5

Neuroleptiques

	B23	sévinol	2	179,79	4,99
	B24	piportil	2	179,64	5
	B25	oxaflumine	2	178,26	4,98
	B26	melleril	3	178,68	4,98
	B27	lepril	3	179,22	5,05
	B28	neulepril	3	178,51	5,06
	B47	loxapac	2	177,22	4,59
	B48	leponex	1	174,01	5,16

effet pharmacologique	n° des molécules	nom des molécules	activités	angles B	distances d
	B49	prazinil	3	145,84	5,24
	B33	moxadyl	2	177,49	4,55
	B41	tegetol	3	180	5,43
	B42	timaxel	2	155,26	5,04
	B39	kinupril	2	158,96	4,94
	B35	pertofran	2	142,57	5,25
	B43	survector	2	162,49	4,82
antidépresseurs	B34	concordine	2	153,83	5,14
	B44	stablon	2	162,18	4,77
tricycliques	B36	surmontil	1	158,26	5,26
	B46	vagran	1	174,43	5,04
	B45	prothiaden	3	153,4	5,1
	B38	deparon	3	155,29	5,12
	B1	tofranil	3	158,51	5,04
	B2	anafranil	3	157,64	5,04
	B5	lamoxyl	1	163,17	4,91
	B6	motival	2	163,28	4,91
	B7	sinequan	1	166,07	4,88
	B12	insidon	1	179,36	5,03
	code des effets: 1=sédatifs; 2=psychotoniques; 3= intermédiaires				

LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES



Resultats

Les résultats de cette étude sont disponibles sur demande auprès des auteurs.

[HOME:](#) 

Last revised:05/2001

MOLECULAR MODELING OF PHTHALIMIDINIC AND PYRROLIDINIC ALKALOIDS

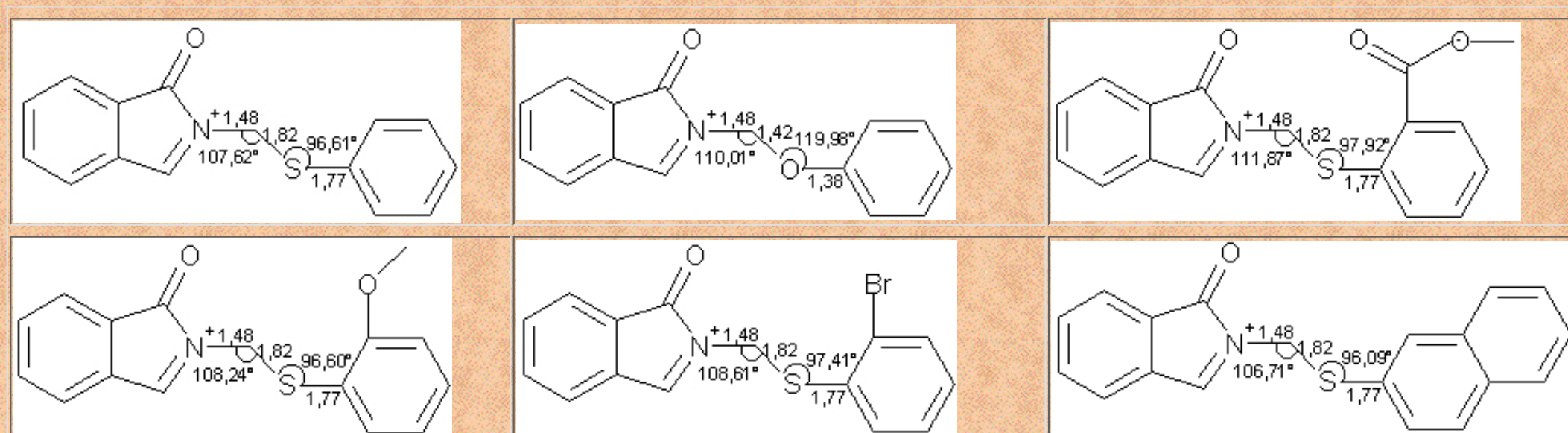
I. Abstract

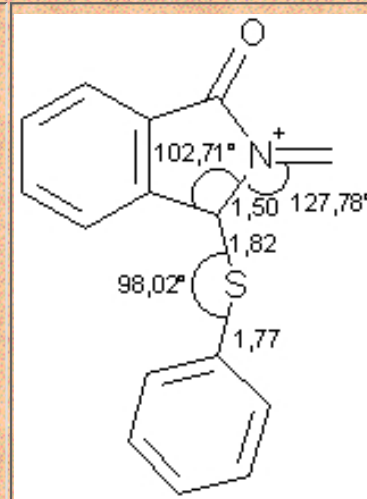
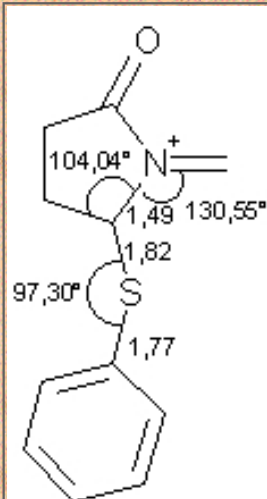
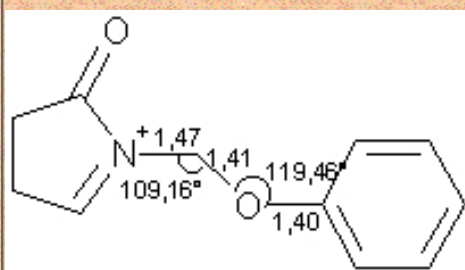
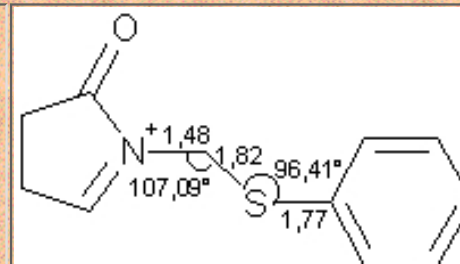
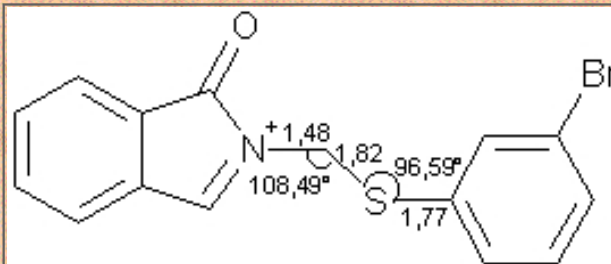
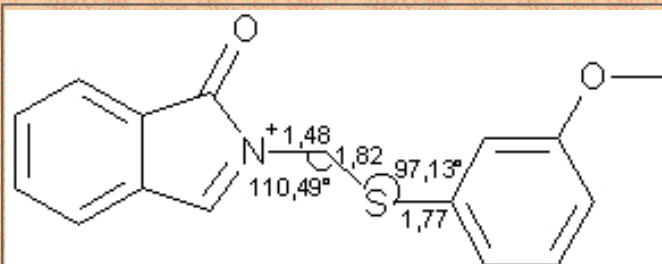
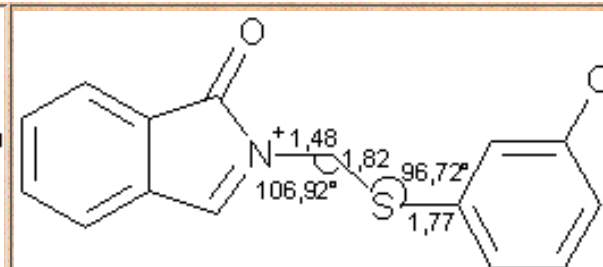
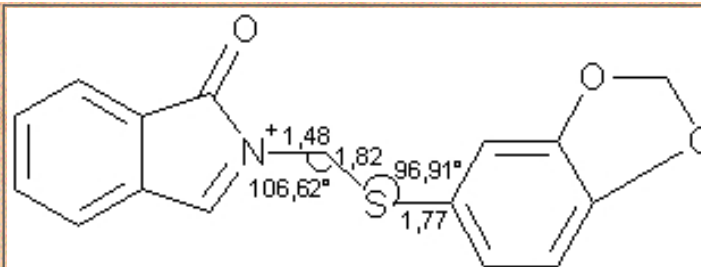
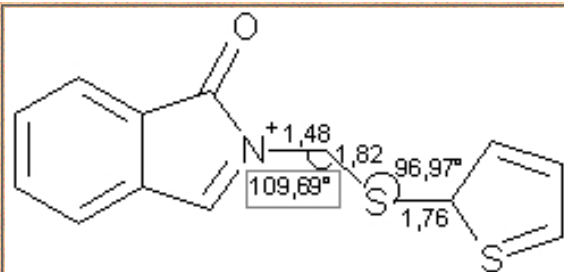
Molecular mechanics(MMX) and semi-empirical(Pm3)calculations were performed to an investigation of the conformational and electronics properties of phtalimidinic and pyrrolidinic alkaloids in the ground state.

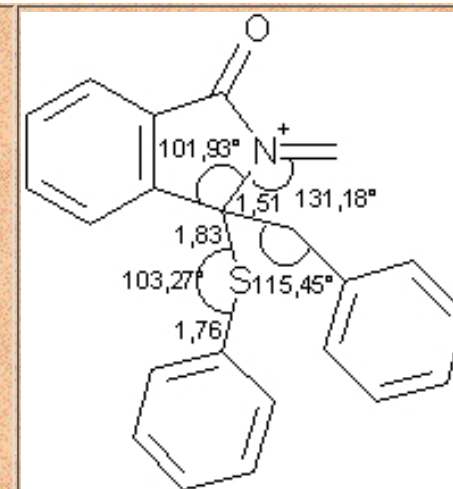
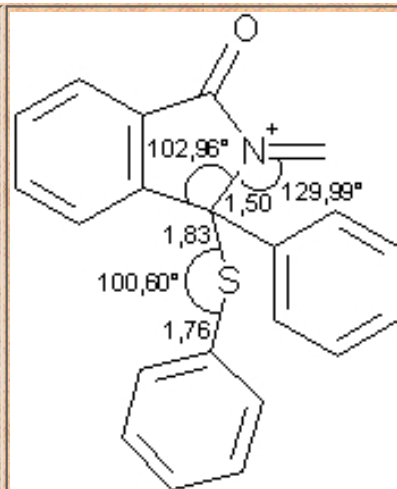
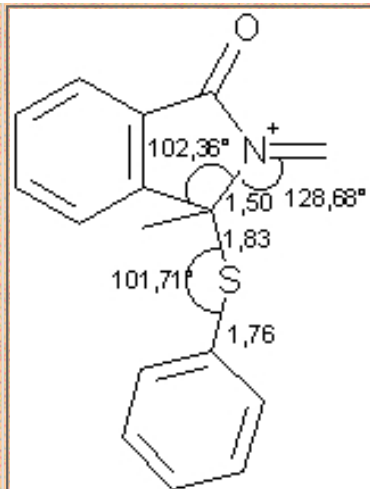
II)Calculations

The geometry was optimized with Prochemist(version 5.8) using the MMX forcefield. This forcefield is based on Allinger'MM2 molecular mechanics with some extensions(cations, anions,radicals..). The electronic properties and the vibrational frequency calcs were compute using the Mopac/Pm3/Force/gnorm=0.01 .

III)Results







Contact the authors :

Mr.Bression David

Mr.Fourgeux Julien

2^e année MST Chimie et Industries Connexes Le Havre

Option Relation Structure Activité

Corresponding Author :

Full study can be obtained through [Mr.Daïch Adam](#)

Reference:

U.R.C.O.M

N. Hucher, A. Daïch, B. Decroix, *Org.Lett.*, 2000, 2, 1201-1204.

N. Hucher, A. Daïch, B. Decroix, *Tetrahedron. Lett.*, 1999, 66, 2695-4703.

N. Hucher, B. Decroix, A. Daïch, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 2695-4703.

S. Mamouni, A. Daïch, S. Marchalin, B. Decroix, *Heterocycles*, 2001, 54, 275-282.

A. Chihab-Eddine, A. Daïch, A. Jilale, B. Decroix, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 573-576.

[HOME:](#)



TOXICITY OF DIOXINES AND ANALOGUES

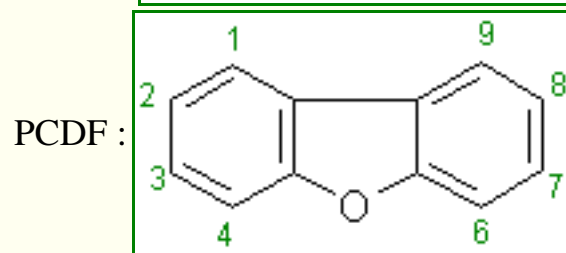
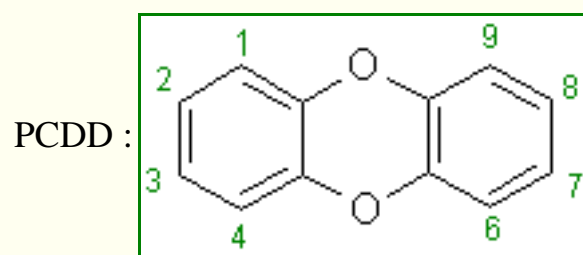
I) Abstract

The term 'dioxins' covers a chemical family of 75 polychlorinated dibenzo-p-dioxin (PCDD) and 135 polychlorinated dibenzofuran (PCDF) molecules, of which 17 are of toxicological concern. The most toxic molecule is 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD) and is classified by the International Agency for Research on Cancer as a known human carcinogen. The term 'dioxin-like PCBs' covers a family of 12 PCB molecules .

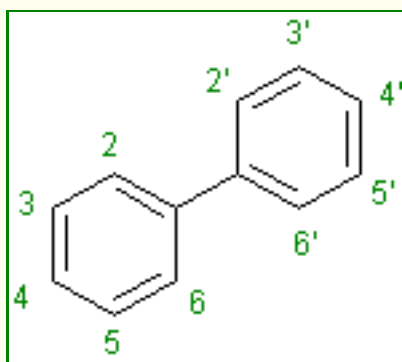
The objective of our work was to find a relationship between the TEF⁽¹⁾ and the structural features of these molecules, by using descriptors generated by the software Pro-Chemist.

[Prochemist](#) is a molecular modeling & Qsar package using the MMX forcefield for geometry optimization and the MLP method for hydrophobic & lipophilic surfaces calcs.

II) Structure générale



PCB :



III) MODELISATION

<i>Code</i>	<i>family</i>	position of chloride	Logp	MW	T.E.F ⁽¹⁾
<i>a1</i>	PCDD	2,3,7,8-TCDD	5.73	319.9	1
<i>a2</i>	PCDD	1,2,3,7,8-PeCDD	6.21	353.9	1
<i>a3</i>	PCDD	1,2,3,4,7,8-HxCDD	6.68	387.8	0.1
<i>a4</i>	PCDD	1,2,3,6,7,8-HxCDD	6.68	387.8	0.1
<i>a5</i>	PCDD	1,2,3,7,8,9-HxCDD	6.68	387.8	0.1
<i>a6</i>	PCDD	1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	7.14	421.8	0.01
<i>a7</i>	PCDD	1,2,3,4,6,7,8,9-OcCDD	7.60	455.7	0.0001
<i>b1</i>	PCDF	2,3,7,8-TCDF	5.93	303.9	0.1
<i>b2</i>	PCDF	1,2,3,7,8-PeCDF	6.42	337.9	0.05
<i>b3</i>	PCDF	2,3,4,7,8-PeCDF	6.40	337.9	0.5
<i>b4</i>	PCDF	1,2,3,4,7,8-HxCDF	6.87	371.8	0.1
<i>b5</i>	PCDF	1,2,3,6,7,8-HxCDF	6.87	371.8	0.1
<i>b6</i>	PCDF	1,2,3,7,8,9-HxCDF	6.90	371.8	0.1
<i>b7</i>	PCDF	2,3,4,6,7,8-HxCDF	6.86	371.8	0.1
<i>b8</i>	PCDF	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	7.32	405.8	0.01
<i>b9</i>	PCDF	1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	7.35	405.8	0.0001
<i>b10</i>	PCDF	1,2,3,4,6,7,8,9-OcCDF	7.79	439.8	0.0001
<i>d1</i>	PCB non ortho	3,3',4,4'-TCB	5.79	290.0	0.0001
<i>d2</i>	PCB non ortho	3,3',4',5'-TCB	5.79	290.0	0.0001
<i>d3</i>	PCB non ortho	3,3',4,4',5'-PeCB	6.25	323.9	0.1
<i>d4</i>	PCB non ortho	3,3',4,4',5,5'-HxCB	6.70	357.8	0.01
<i>e1</i>	PCB mono ortho	2,3,3',4,4'-PeCB	6.29	323.9	0.0001
<i>e2</i>	PCB mono ortho	2,3,4,4',5'-PeCB	6.29	323.9	0.0005
<i>e3</i>	PCB mono ortho	2,3',4,4',5'-PeCB	6.29	323.9	0.0001
<i>e4</i>	PCB mono ortho	2',3,4,4',5'-PeCB	6.29	323.9	0.0001

e5	PCB mono ortho	2,3,3',4,4',5-HxCB	6.75	357.9	0.0005
e6	PCB mono ortho	2,3,3',4,4',5'-HxCB	6.75	357.8	0.0005
e7	PCB mono ortho	2,3',4,4',5,5'-HxCB	6.74	357.8	0.00001
e8	PCB mono ortho	2,3,3',4,4',5,5'-HpCB	7.19	391.8	0.0001

CONTACTER LES AUTEURS :

Aubin Yoann
Secondo Patrick
Etudiants 2ième année MST CIC Le Havre
Option RSA

REFERENCE :

Crummett and Stehl, 1973
Buser and coll, 1991
Peterson and Milicic, 1992
Oku and coll, 1995
Govers and coll, 1996
Cleverly and coll, 1999

(1) TEF: *Toxix equivalent factor*; toxicité relative à la molécule la plus toxique(le TCDD)

Molecular Modeling and Conformational analysis of flavone : vibrational and quantum mechanical studies.

I. Introduction

Within the naturally occurring flavonoid compounds, the flavones represent one of the most abundant and important class of secondary metabolites in nature. Besides their occurrence in flowers, they were also found in many other parts of higher plants with many different functions and are also abundant in plant-derived foods (e.g. vegetables and fruits).

Furthermore, their benefits as bioactive substances and drugs in animal and human diseases are well known. The objective of this study is to validate the results obtained in a precedent study. Moreover, distances between gravitational centers have been calculated. The original article is : "Vrielynck, L. ; Cornard, J.P. ; Merlin, J.C. ; Bopp, P. *Journal of molecular Structure* 1993, 297, 227-234".

II. Presentation of flavone molecule

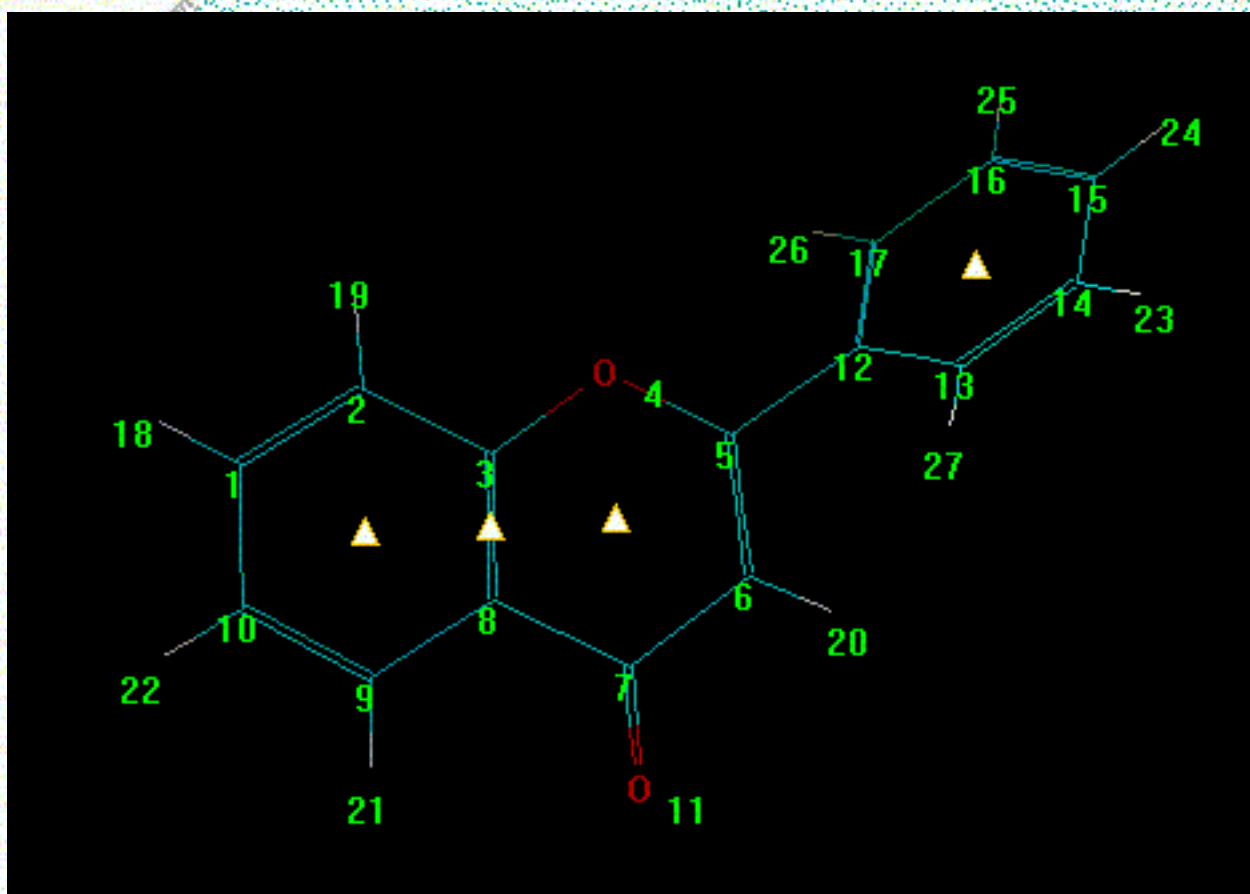
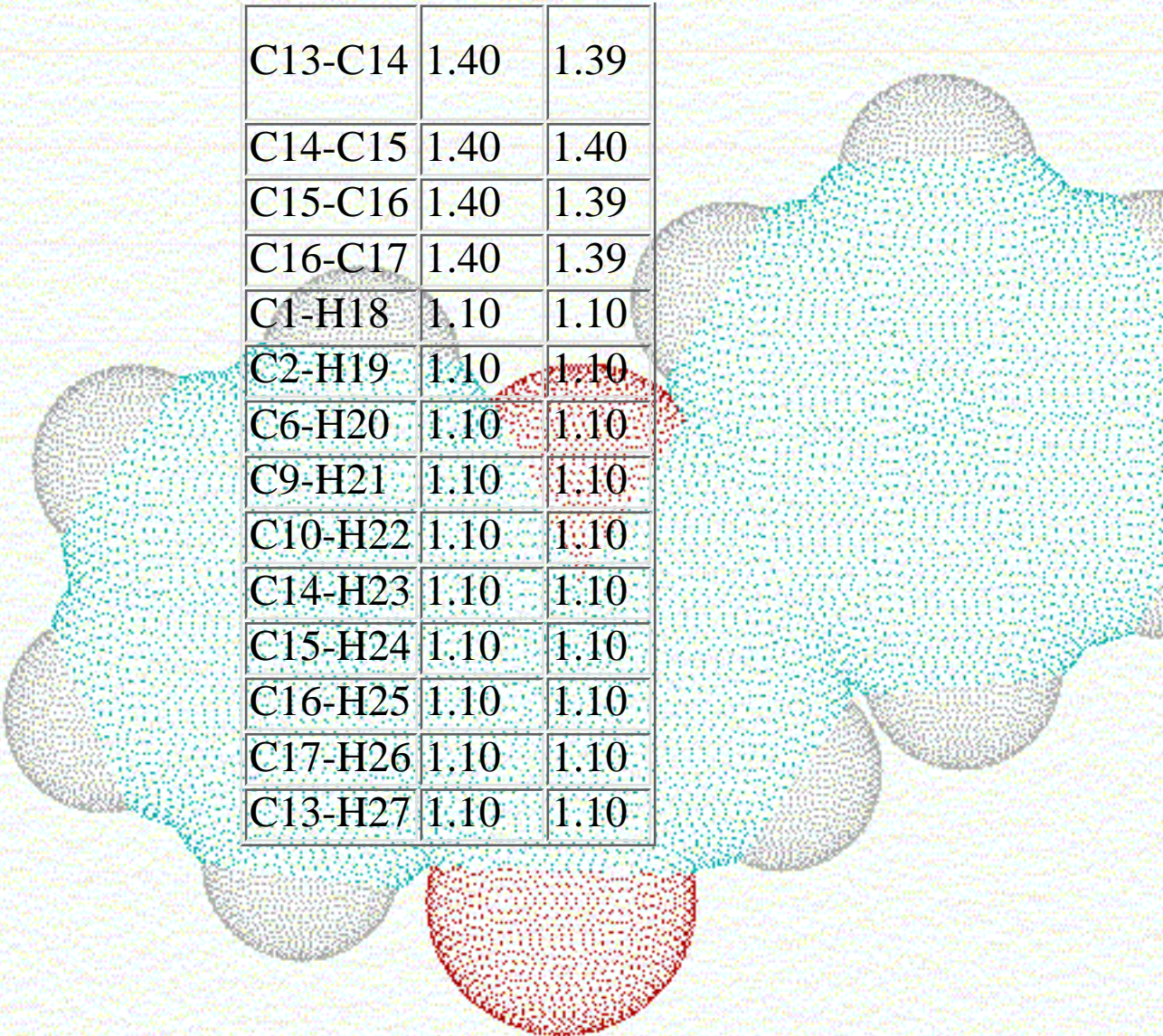


Fig.1 :View of the molecule showing the atomic numbering scheme used in tables.

III. Results of the study

Bond lengths (Angström)

Bond	MMX	AM1
C1-C2	1.40	1.39
C2-C3	1.41	1.41
C3-C4	1.36	1.39
O4-C5	1.36	1.39
C5-C6	1.36	1.35
C6-C7	1.46	1.46
C7-C8	1.47	1.47
C3-C8	1.41	1.40
C8-C9	1.41	1.40
C9-C10	1.40	1.39
C1-C10	1.40	1.40
C7-O11	1.22	1.24
C5-C12	1.49	1.46
C12-C13	1.41	1.40



C13-C14	1.40	1.39
C14-C15	1.40	1.40
C15-C16	1.40	1.39
C16-C17	1.40	1.39
C1-H18	1.10	1.10
C2-H19	1.10	1.10
C6-H20	1.10	1.10
C9-H21	1.10	1.10
C10-H22	1.10	1.10
C14-H23	1.10	1.10
C15-H24	1.10	1.10
C16-H25	1.10	1.10
C17-H26	1.10	1.10
C13-H27	1.10	1.10

Results show that the C5-C12 bond is longer than the others. Effectively, this bond is extracyclic contrary to the others. Moreover, bonds of the different cycles are similar and shorter (average = 1.40 angströms). Effectively, cycles are aromatic (a multiple bond is shorter than a simple bond). Carbonyl bond is the shorter bond of the molecule (except C-H bonds).

Bond angles (degrees)

Angle	MMX	AM1
C1-C2-C3	120.77	118.68
C2-C3-O4	118.30	115.29
C3-O4-C5	120.20	117.00
O4-C5-C6	122.30	123.51
C6-C7-C8	120.23	122.28
C7-C8-C9	116.72	113.97
C8-C9-C10	121.95	121.45
C6-C7-C11	119.87	120.38
C6-C5-C12	121.07	122.85
C5-C12-C13	120.99	125.17
C12-C13-C14	122.56	119.79
C13-C14-C15	121.05	119.95
C14-C15-C16	120.25	120.26
C15-C16-C17	119.46	119.89
C2-C1-H18	120.14	120.23
C3-C2-H19	119.98	119.22
C5-C6-H20	119.77	121.31
C8-C9-H21	122.34	114.85
C9-C10-H22	120.62	120.34
C15-C14-H23	120.04	119.44
C16-C15-H24	119.77	119.94
C17-C16-H25	120.27	120.04
C12-C17-H26	120.02	119.82
C12-C17-H26	120.53	120.31
C14-C13-H27	117.82	119.70

Dihedral angles (degrees)

Dihedral angle	MMX	AM1
C1-C2-C3-O4	179.81	179.93
C2-C3-O4-C5	177.46	-179.96
C3-O4-C5-C6	3.60	-0.17
O4-C5-C6-C7	1.91	0.55
C5-C6-C7-C8	-0.57	-0.56
C6-C7-C8-C9	-178.61	179.75
C7-C8-C9-C10	179.91	179.98
C5-C6-C7-O11	179.66	179.48
C7-C6-C5-C12	-179.05	-179.95
C6-C5-C12-C13	27.62	28.99
C5-C12-C13-C14	179.51	-179.07
C12-C13-C14-C15	-1.07	-0.23
C13-C14-C15-C16	-0.36	0.11
C14-C15-C16-C17	0.58	0.14
C3-C2-C1-H18	-179.97	179.97
C8-C3-C2-H19	179.97	-179.95
O4-C5-C6-H20	178.09	179.45
C3-C8-C9-H21	-179.97	180.00
C8-C9-C10-H22	-179.97	179.96
C16-C15-C14-H23	179.64	179.96
C17-C16-C15-H24	-179.42	179.88
C12-C17-C16-H25	-179.38	-179.82
C13-C12-C17-H26	178.01	179.48
C15-C14-C13-H27	178.93	179.77

Values of dihedral angle C6-C5-C12-C13 range from 27.62 to 28.99°. This observation shows that the flavone is non-planar. Moreover the pyrone is nearly planar.

Distances between gravitational centers (Angström):

- a-b = 1.22
- a-c = 2.43
- a-d = 6.44
- b-c = 1.22
- b-d = 5.33
- c-d = 4.28

Calculations of energy versus torsional angle about the C5-C12

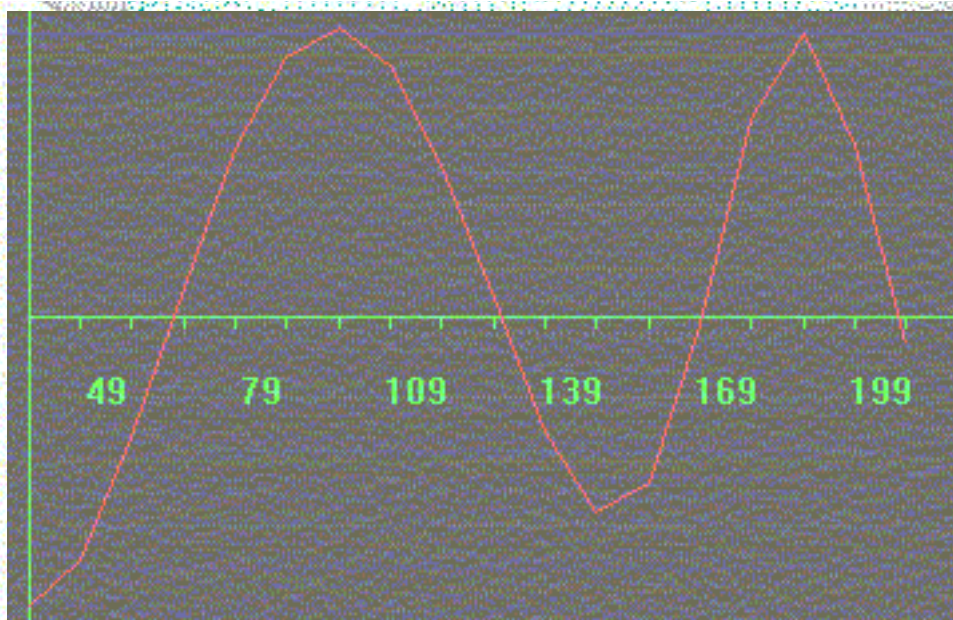


Fig.2 : Energy calculated using MMX method versus the dihedral angle between ring B and the benzopyrone moiety.

Data of the infrared spectrum of flavone

Bond	Value (cm ⁻¹)	Intensité
Stretching C7-O11	1744.41	5.78
Stretching C5-C6	1649.94	3.90
Stretching Cycle A	1606.14	1.70
Stretching C3-O4	1408.21	2.17

Stretching C5-C12	1304.18	3.07
Stretching Cycle A	1181.95	1.527

IV. Conclusion

The results we obtained for bond lengths, bond angles and dihedral angles are very similar to those related in the article.

V. Authors

GAVELLE Olivier
DAVID Emilie
MST CIC RSA II
Université du Havre (76)

[HOME:](#)



Last revised: 31/05/2002

Inhibition of Chemiluminescence by Monocyclic Phenolic Acids and Flavonoids.....

Abstract :

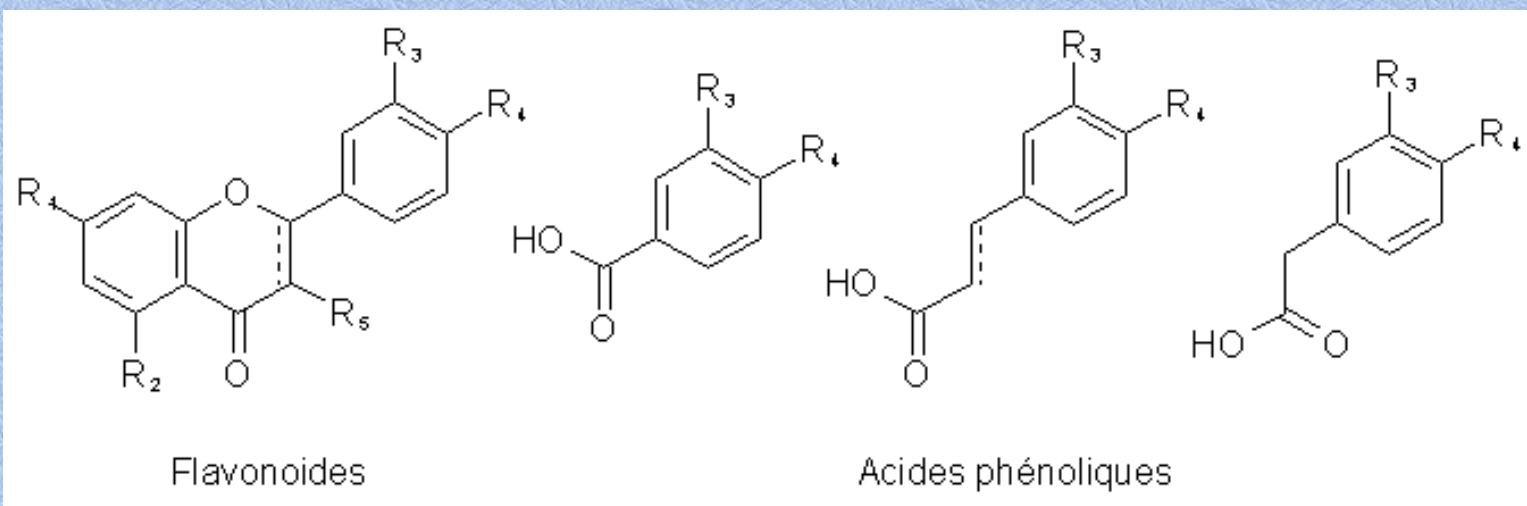
Monocyclic phenolic acids and Flavonoids can inhibit a human enzym, named PMNs, responsible for the phenomenon of Chemiluminescence by oxydation into brain. Our study shows that the activity of PMNs' inhibitors depends on nature of ring substituants, absence of conjugation between the side-chain and the phenyl ring, distance from carbonyl and phenyl ring, and angle between the same groups.

Contexte de l'étude :

Les flavonoides et les acides phénoliques monocycliques peuvent inhiber une enzyme humaine (PMNs) responsable du phénomène de perte de mémoire (Chemiluminescence) par oxydation au niveau cérébral. Une étude¹ récente laisse supposer qu'une série de flavonoides sont actives de manière directe, ou indirecte par l'intermédiaire de leurs métabolites comme les acides phénoliques.

¹ *Inhibition of chemiluminescence in Human PMNs by monocyclic phenolic acids and flavonoids*, B. Limasset, T. Ojasoo, C. Le Doucen et J.C. Doré.

Les structures générales de ces composés sont indiquées ci-dessous :



Lors de cette étude, le pouvoir inhibiteur de 45 molécules a été mesuré expérimentalement.

Les molécules ont été classées en 3 groupes suivant leur activité. Les auteurs ont émis plusieurs hypothèses concernant les relations structure-activité comme la nature des substituants R₃, R₄, la distance entre le carbonyle et le cycle aromatique, la présence d'une insaturation et l'angle dièdre entre la fonction carbonyle et le cycle aromatique.

Etudes effectuées :

Nous avons utilisé le logiciel [Prochemist 6.1](#) pour modéliser (mécanique moléculaire, champs de force MMX), et

classifier (Analyse Factorielle des correspondances) les 44 molécules suivantes

< td>

molécule	R ₃	R ₄	d (Å)	double liaison	angle (°)
benzoic acid	H	H	2.90	0	179.22
3OH benzoic	OH	H	2.88	0	180.00
4OH benzoic	H	OH	2.90	0	179.01
protocatechuic	OH	OH	2.90	0	166.83
vanillic	OMe	OH	2.90	0	179.57
isovanillic	OH	OMe	2.90	0	179.85
veratic	OMe	OMe	2.91	0	179.77
homoprotocatechuic	OH	OH	3.73	0	166.68
homovanillic	OMe	OH	3.72	0	164.18
homoveratic	OMe	OMe	3.73	0	170.91
3OH phenylpropanoic	OH	H	4.02	0	148.15
4OH phenylpropanoic	H	OH	4.01	0	149.25
hydrocaffeic	OH	OH	3.99	0	151.30
dihomovanillic	OMe	OH	4.00	0	152.68
dihomoisovanillic	OH	OMe	4.00	0	162.07
cinnamic	H	H	5.28	1	179.98
3OH cinnamic	OH	H	5.28	1	179.94
caffeic	OH	OH	5.28	1	178.53
ferulic	OMe	OH	5.28	1	179.53
isoferulic	OH	OMe	5.28	1	179.79
catechin+	OH	OH	0	0	0
catechin+/-	OH	OH	0	0	0
epicatechin+/-	OH	OH	0	0	0
epicatechin-	OH	OH	0	0	0
naringerin	H	OH	5.19	0	108.76
hesperetin	OH	OMe	5.19	0	105.72
fustin	OH	OH	5.19	0	103.81
taxifolin	OH	OH	5.19	0	101.89
flavone	H	H	5.21	1	143.09
chrysin	H	H	5.23	1	160.98
apigenin	H	OH	5.21	1	145.65
luteolin	OH	OH	5.21	1	145.42
diosmenin	OH	OMe	5.21	1	145.41
galangin	H	H	5.21	1	63.31
haempherol	H	OH	5.21	1	130.11
fisetin	OH	OH	5.21	1	126.94
quercetin	OH	OH	5.21	1	127.61
rhamnetin	OH	OH	5.21	1	127.71
morin	H	OH	5.20	1	123.45
myricetin	OH	OH	5.21	1	128.79
chalcon	H	H	5.27	1	160.29
philoretin	H	OH	5.30	0	166.64
esculetin	-	-	3.68	1	180.00
curcumin	OMe	OH	5.78	1	114.47

Les descripteurs utilisés pour l'AFC sont les suivants :

- nature de R₃ (H, OH, OME)
- nature de R₄ (H, OH, OME)
- distance d entre la fonction cétone et le cycle benzénique
- présence ou absence d'insaturation conjuguée avec le cycle benzénique
- angle dièdre entre la fonction cétone et le cycle benzénique

Conclusion :

Avec une inertie > 80% sur les 2 premiers axes, L'Afc clustérise les molécules en 2 classes bien distinctes. Ces classes sont corrélables avec le PMNs (actives et inactives). Ce modèle permet donc de prédire qualitativement le PMMs de toute nouvelle molécule de la série, à partir de la valeur de ces descripteurs.

Contactez les auteurs :

Travail effectué par M. CASTERMANT et M. JAMIN
Etudiants en 2^{ème} année de la MST "Chimie et Industries Connexes"
Option Synthèse Organique & Relation Structure-Activité
à l'Université du Havre.

[HOME:](#) 

Last revised : 07/06/2003

QSAR...la méthode de Free-Wilson.

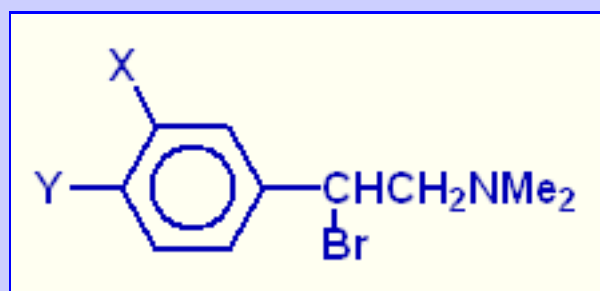
Contexte de l'étude :

La relation de Free-Wilson donne l'activité biologique d'une structure définie en fonction des substituants en considérant l'activité de la structure "mère" et en y ajoutant des coefficients correcteurs en fonction de la position et de la nature de divers substituants.

L'équation générale est la suivante : $\log(1/C) = \sum a_j X_{ij} + \mu$

Où a_j représente la contribution du groupe X en position j sur la molécule i et où μ représente l'activité théorique de la molécule "mère" sans substituants.

Les molécules étudiées ont en commun la structure suivante (molécule "mère" telle que $X=Y=H$) :



Nous avons donc modélisé les 22 molécules suivantes :

<i>meta</i>	<i>para</i>	log 1/C	log 1/C
X	Y	théorique	calculée par FW
H	H	7.46	7.82
H	F	8.16	8.16
H	Cl	8.68	8.59
H	Br	8.89	8.84
H	I	9.25	9.25
H	Me	9.3	9.08
F	H	7.52	7.52
Cl	H	8.16	8.03
Br	H	8.3	8.26
I	H	8.4	8.4
Me	H	8.46	8.28
Cl	F	8.19	8.37
Br	F	8.57	8.60
Me	F	8.82	8.62

Cl	Cl	8.89	8.80
Br	Cl	8.92	9.02
Me	Cl	8.96	9.04
Cl	Br	9.00	9.05
Br	Br	9.35	9.28
Me	Br	9.22	9.30
Me	Me	9.30	9.53
Br	Me	9.52	9.51

L'équation obtenue par Free-Wilson est la suivante :

$$\begin{aligned} \log(1/ED_{50}) = & -0.301[m-F] + 0.27[m-Cl] + 0.434[m-Br] + 0.579[m-I] \\ & + 0.454[m-Me] + 0.340[p-F] + 0.768[p-Cl] + 1.020[p-Br] \\ & + 1.429[p-I] + 1.256[p-Me] + 7.821 \\ n = 22, r^2 = 0.94, s = 0.194, F = 17.0 \end{aligned}$$

Etudes effectuées :

Nous avons effectué des tests de descripteurs pouvant corréler les différentes molécules à leur activité biologique théorique ($\log(1/c)$).

Nous en avons tiré plusieurs relations qui paraissent intéressantes et applicables à un nombre plus important de molécules et/ou de groupements fonctionnels.

Contacter les auteurs :

Travail effectué par Melle ZOUTE et M. DUTHEUIL

Etudiant en 2^{ème} année de la MST "Chimie et Industries Connexes"

Option Synthèse Organique & Relation Structure-Activité

à l'Université du Havre.

[HOME:](#)



Last revised: 25/05/2002

Artemisinin derivatives with antimalarial activity

ABSTRACT

Malaria is one of the major parasitic diseases of the developing countries.

Actual anti-malaria drugs like the leading chloroquine are ineffective due to the fact that a resistance has now developed.

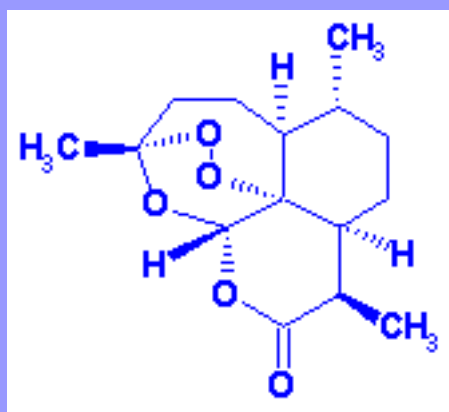
One very promising compound is artemisinin and its derivatives.

In that study, the geometry of 19 artemisinin derivatives has been optimized and molecular descriptors were computed by the QSAR module of [Prochemist](#), a molecular modeling & Qsar package using the MMX forcefield.

These descriptors were atomic charges in atoms C9 (Q9) and C11 (Q11), log P and dipole moment. $E(LUMO+1)$ the lowest unoccupied molecular orbital energy and the maximum number of hydrogen atoms that might make contact with heme (NH).

IC_{50} values were extracted from ⁽¹⁾

An acceptable linear relationship between the Ic_{50} values and these descriptors was established.



Introduction

Après optimisation géométrique de l'artémisinine (molécule 1) les paramètres géométriques du cycle 1,2,4-trioxane ont été calculés avec le logiciel Prochemist, puis comparés avec les paramètres obtenus dans la publication avec l'*ab initio* HF/6-31G et avec ceux déterminés par cristallographie à rayons-X⁽²⁾.

Longueurs des liaisons (Angström)

Liaisons	MMX	HF/6-31G	Expérimental
O1-O2	1.480	1.390	1.474
O2-C3	1.420	1.396	1.418
C3-O13	1.420	1.408	1.451
O13-C12	1.410	1.376	1.388
C12-C12 _a	1.530	1.532	1.528
C12 _a -O1	1.420	1.429	1.450

Angles de liaison (degrés)

Angles	MMX	HF/6-31G	Expérimental
O1-O2-C3	114.38	109.50	107.70
O2-C3-O13	114.18	107.80	107.10
C3-O13-C12	111.66	115.30	113.60
O13-C12-C12 _a	111.37	112.30	114.70
C12-C12 _a -O1	106.05	110.50	111.10
C12 _a -O1-O2	112.71	112.70	111.50

Angles de torsion (degrés)

Torsion	MMX	HF/6-31G	Expérimental
O1-O2-C3-O13	54.78	-73.40	-75.50
O2-C3-O13-C12	-21.56	31.10	36.30
C3-O13-C12-C12 _a	-38.82	27.40	24.70
O13-C12-C12 _a -O1	70.29	-50.10	-50.80
C12-C12 _a -O1-O2	-36.12	10.90	12.20
C12 _a -O1-O2-C3	-20.88	48.70	47.70

Les valeurs des longueurs de liaisons calculées et expérimentales sont similaires. Pour les angles de liaisons, les valeurs calculées par MMX s'éloignent un peu des valeurs calculées par l'*ab initio* HF/6-31G et des valeurs expérimentales. Tandis que les angles de torsion calculés par MMX diffèrent beaucoup des autres valeurs.

Définition du modèle

Le tableau ci-dessous récapitule les valeurs obtenues par le calcul QSAR de la charge atomique des atomes C9 (Q9) et C11 (Q11), de la lipophilie (log P) et du moment dipolaire (dipole) des 19 composés étudiés. Ainsi que les valeurs issues de la publication.

Noms des molécules	Q9	Q11	NH	log P	LUMO+1	Dipole
Artémisinine (1)	0.04	-0.03	8	1.557	0.2102	4.769
Molécule 2	0.01	0.02	6	1.430	0.2072	4.308
Molécule 3	0.00	0.03	6	0.280	0.2137	2.428
Molécule 4	0.13	-0.03	6	1.445	0.1839	4.809
Molécule 5	0.06	0.02	7	1.431	0.2090	4.794
Molécule 6	-0.04	-0.03	7	1.203	0.2094	4.138
Molécule 7	0.25	0.03	6	0.536	0.1978	4.808
Molécule 8	0.13	0.03	6	0.251	0.2182	3.013
Molécule 9	0.43	0.03	6	2.226	0.1655	4.000
Molécule 10	0.43	0.03	6	2.236	0.1561	1.707
Molécule 11	0.09	0.03	7	-0.788	0.2165	3.811
Molécule 12	0.09	0.03	7	-0.082	0.2181	2.996
Molécule 13	0.04	-0.03	7	1.553	0.2071	4.801
Molécule 14	-0.07	0.02	6	1.390	0.2053	5.530
Molécule 15	0.04	-0.03	8	1.745	0.2120	4.792
Molécule 16	0.04	-0.03	8	1.814	0.2050	4.588
Molécule 17	0.04	-0.03	9	2.175	0.2109	4.614
Molécule 18	0.04	-0.03	7	2.252	0.2082	4.605
Molécule 19	0.04	-0.03	6	0.883	0.1852	3.770

Corrélations obtenues

Descripteurs	EQUATION	R2	Stdv	F
$Q9+Q11+NH+logP+LUMO+1+Dipole$	$6.2100 + 4.0720Q9 - 7.3720Q11 - 0.4636NH - 0.1192LogP - 17.3500LUMO+1 + 0.2232Dipole$	0.8565	0.4413	11.9332
$Q9+Q11+logP+Dipole$	$- 0.5402 + 6.0890Q9 - 1.7300Q11 - 0.0403LogP + 0.1767Dipole$	0.6135	0.6704	5.5554

Comparaison des résultats

Dans le tableau ci-dessous nous comparons les valeurs de $\log IC_{50}$ déterminées par la deuxième équation avec les valeurs de $\log IC_{50}$ issues de la publication obtenues par l'*ab initio* HF/6-31G.

Noms des molécules	$\log IC_{50}$	$\log IC_{50}$ publication
Molécule 20	0.0820	-0.0250
Molécule 21	0.2618	0.1030
Molécule 22	0.2814	0.7520
Molécule 24	0.7527	0.4370

Conclusion

Nous observons une concordance entre les résultats de $\log IC_{50}$ calculés par la deuxième équation avec ceux obtenus par l'*ab initio* HF/6-31G. Cependant l'incertitude sur le résultat est telle que ce modèle est inexploitable.

Contactez les auteurs :

Travail effectué par Melle LE CORNEC Aurélie et Melle LEROUX Caroline

Etudiantes en 2^{émé} année de la MST "Chimie et Industries Connexes"

Option Synthèse Organique & Relation Structure-Activité

à l'Université du Havre.

(1) J.C.Pinheiro, R.Kiraldj, M.C.Ferreira, Artemisinin derivatives with antimalarial activity against *plasmodium falciparum* designed with the aid of quantum chemical and partial least squares methods, *QSAR Comb. Sci.* **2003**, 22, 830-841.

(2) I.Leban, L.Golic, M.Japelj, Crystal and molecular structure of Qinghaosu : a redetermination, *Acta Pharm. Jugosl.* **1998**, 38, 71-77.

[HOME:](#)



Last revised : 04/06/2004

3D QSAR OF Colchicine Analogs

ABSTRACT

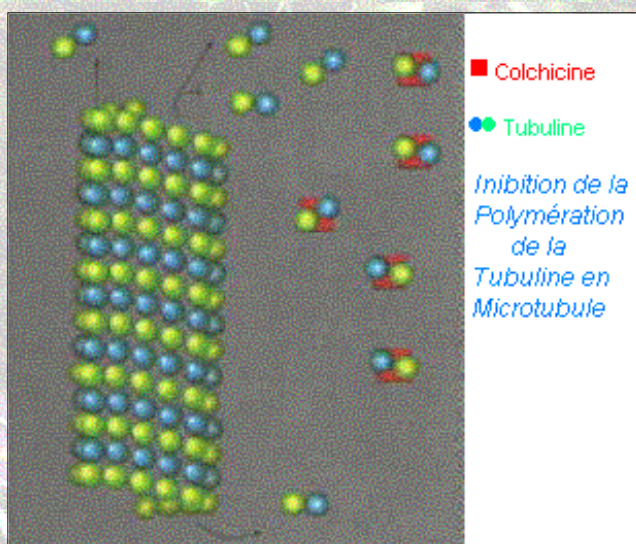
Colchicine is used to prevent or treat attacks of gout by reducing inflammation.

In that study we explore the tubulin-drug interaction in the binding site. Binding affinity descriptors compute by the QSAR module of Prochemist(*) are used to establish a non linear relationship between the biological activities of colchicine analogs and their conformation. The final mathematical model is a backpropagation neuronal network (one hidden layer(3neurones)). The I50 values for the 42 molecules were extracted from "3D QSAR analysis of Colchicine Analogs" J. R. Dahl, M. E. Staretz, J. L. Potenziano and S. B. Hastie .

INTRODUCTION

La colchicine est un alcaloïde extrait des graines de la fleur : le colchique d'automne. Elle a été isolée en 1820 par Pelletier et Caventou puis cristallisée pour la première fois par Houdé en 1884.

Chaque molécule de colchicine se fixe à une molécule de tubuline et empêche sa polymérisation en microtubules. Cette fixation est représentée sur le schéma ci- dessous

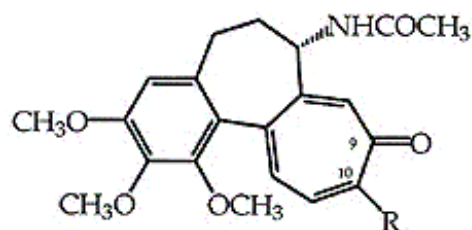
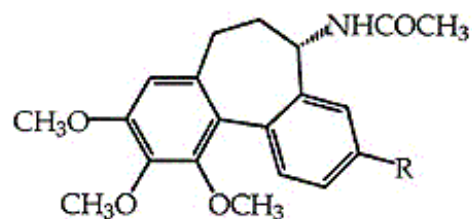
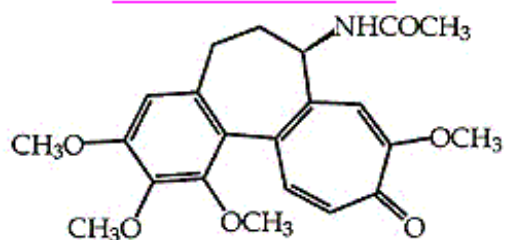


L'absence ou l'insuffisance de microtubules a plusieurs conséquences :

- Blocage de la division cellulaire au stade métaphase, ce qui explique son activité antitumorale
- Inhibition de la mobilité de certaines cellules dont les granulocytes qui normalement convergent vers les cristaux d'acide urique et participent à la réaction inflammatoire
- Inhibition de la migration intracellulaire de certains constituants et inhibition de la libération de granules d'histamine par les mastocytes.

La colchicine est efficace dans le traitement de la goutte parce qu'elle inhibe la mobilité des leucocytes, ce qui les empêche d'affluer autour des cristaux d'acide urique. Elle présente également des propriétés anti-inflammatoires et leucopéniante (faisant diminuer le nombre des globules blancs)

L'étude QSAR a été effectuée à partir de 42 molécules, qui appartiennent soit à la série des colchicines soit à la série des alcolchicines. La représentation 3D ainsi que l'I50 de ces 42 molécules sont représentés dans les deux tableaux ci-dessous. I50 correspond à la concentration nécessaire d'analogues de Colchicine pour inhiber 50 % de la polymérisation des microtubules. Cette étude se fait in vitro, à partir de microtubules bovines, pour chaque analogue.

COLCHICINEALLOCOLCHICINEISOCOLCHICINE

SERIE DE L'ALLOCOLCHICINE

Molécules	R	I ₅₀
22	COOCH ₃	1.8
23	OCH ₃	2.9
24	OCH ₂ CH ₃	2.1
25	CH ₃	25.1
26	CO(CH ₂) ₃ CH ₃	>200
27	CH ₂ CH ₂ CH ₃	12.9
28	CH(CH ₃) ₂	109.7
29	(CH ₂) ₃ CH ₃	>200
30	CH ₂ F	97.7
31	CH=CH ₂	23.4
32	COCH ₂ CH ₃	2.7
33	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	6.9
34	COPh	>200
35	NH ₂	>200
36	NHCOCH ₃	6.6
37	OCOCH ₃	28.3
38	CONHCH ₃	15

39	CH ₃	25
40	C(CH ₂)CH ₃	4.2
41	COCH ₃	2.3
42	CHO	9.6

STRATEGIE

Résultats obtenus par l'étude "3D QSAR Analysis of Colchicine Analogs"

L'analyse moléculaire des analogues de la colchicine est réalisée dans le but de faciliter leur synthèse et de tenter d'interpréter et analyser les interactions Colchicine-Tubulin. L'étude est effectuée à partir des 42 molécules présentées précédemment, qui appartiennent à deux séries différentes : les Colchicines et les Allocolchicines.

Dans la publication "3D QSAR Analysis of Colchicine Analogs", J. R. Dahl, M. E. Staretz, J. L. Potenzianno and S. B. Hastief énoncent les résultats de leur études. A partir de la méthode de Bodor, les logP des différents analogues sont calculés et mis en relation avec les I50 correspondants. Les analyses QSAR sont réalisées à l'aide de la méthode CoMFA, sur le logiciel de modélisation Sybyl 6.1. Ils obtiennent une relation non linéaire entre le log P et l'I50 de ces molécules . L'équation finale de régression PLS trouvée est la suivante :

$$I50 = -0.827 - (0.221) * \log P$$

Le coefficient de corrélation est égal à 0.604. La capacité de prédiction est satisfaisant pour guider la synthèse des analogues de la colchicine.

L'étude des molécules met en évidence que les différences conformationnelles existant entre ces différentes molécules se situent majoritairement au niveau des carbones 9 et 10. Les colchicines se caractérisent par un anneau de tropone alors que les allocolchicines portent un noyau aromatique à la place de cet anneau. Cette différence n'affecte pas l'activité biologique.

Dans la première série, aucun des substituants ne peut avoir une configuration précise car ils interfèrent avec l'oxygène du carbonyl en position C9. Les molécules de la seconde série, les substituants se trouvent dans la zone C9 et C10. L'inversion des groupements R et carbonyl, entre les carbones 9 et 10, chez les colchicines et l'isocolchicine retire toute activité biologique aux molécules.

Les régions électrostatiques sont plus difficiles à interpréter, mais semblent conforme aux données. Des études sont en cours.

Résultats obtenus par notre étude :

Dans notre étude, l'objectif était d'améliorer cette modélisation. La régression réalisée à partir du descripteur de la publication à savoir le logP(calculé dans Prochemist par la méthode du potentiel de lipophilie moléculaire) n'a pas donné de résultats satisfaisants (Le coefficient de corrélation était de 0.22).

Nous avons alors étudié différents facteurs sans résultats :

- L'encombrement stérique au niveau des carbones en position 9 et 10
 - La polarité des substituants R
 - La distance entre le carbonyl en position C9
 - L'angle dièdre des carbones 9 et 10

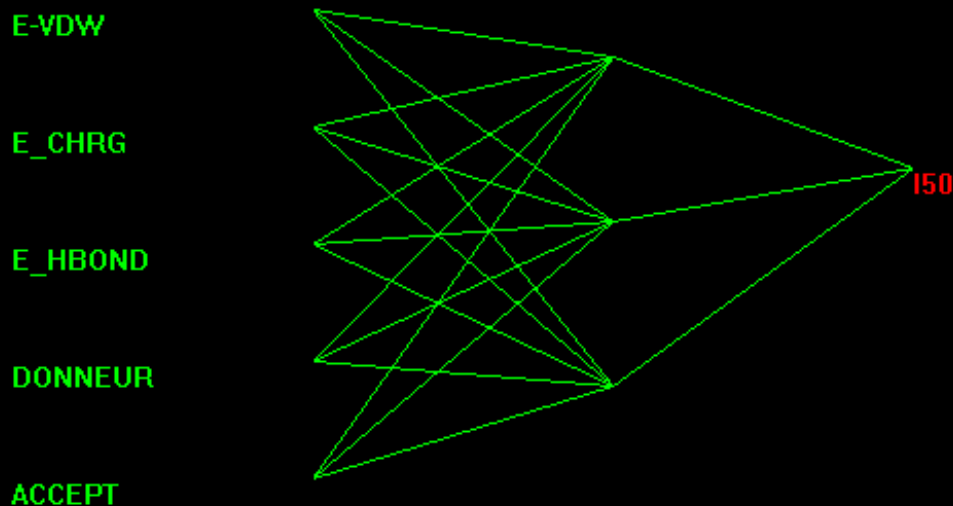
En étudiant les indicateurs relatifs aux énergies non liantes, l'importance des liaisons Van Der Walls et des liaisons hydrogènes a été mise en évidence. En régression linéaire, le coefficient de corrélation est alors de l'ordre de 0.60.

Nous avons eu recours à une méthode non linéaire, les réseaux de neurones. Un réseau de neurones du type "rétropropagation" a été entraîné avec un coût moyen de 0.04, améliorant sensiblement le modèle linéaire.

Ce réseau est constitué d'une couche d'entrée qui contient 5 descripteurs:

- E-VDW
- E-CHRG
- E-H Bond
- E_donneur
- E_accepteur

Ce réseau est constitué également d'une couche de sortie qui contient la variable à corrélérer (ici I50) et d'une couche cachée de 3



RESULTATS DES PREDICTIONS

Le tableau ci-dessous récapitule les valeurs obtenues par le calcul QSAR de l' I50 de 8 molécules de la série des colchicine et des allocolchicines en utilisant la méthodes des neurones

Noms des molécules	R	I50 expérimental	I50 calculé	Visualisation des molécules
colchicine-R				
2	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	11.0	A calculer	
4	CH ₃	4.1	A calculer	
10	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	10.1	A calculer	
13	F	8.2	A calculer	
Allocolchicine-R				
22	COOCH ₃	1.8	A calculer	
24	OCH ₂ CH ₃	2.1	A calculer	
29	(CH ₂) ₃ CH ₃	>200	A calculer	
32	COCH ₂ CH ₃	2.7	A calculer	

CONCLUSION

A partir du logiciel que l'on utilise, il n'est pas possible de réaliser une régression PLS comme dans la publication. Nous avons donc tenter de trouver une relation linéaire, mais seule l'étude des énergies non liantes a permis d'obtenir une corrélation à peu près correcte. La modélisation des analogues de la colchicine ne peut être faite selon un mode linéaire, la méthode des neurones permet d'obtenir une bonne corrélation et devrait donc permettre de prédire l'I50 d'analogue de colchicine ou d'allocolchicine.

[Contacter les auteurs:](#)

Travail effectué par Melle JOUANNIGOT Nolwenn et Melle FABRE Sandy
 Etudiantes en 2^{ème} année de la MST "Chimie et Industries Connexes",
 option Synthèse Organique et Relation Structure-Activité
 à l'Université du Havre.

(*) Prochemist(version 6.1) is a molecular modeling & Qsar package using the MMX forcefield for geometry optimization..

[HOME:](#) 

Last revised : 04/06/2004

SERIE DE LA COLCHICINE

Molécules	R	I ₅₀
1	OCH ₃	5.1
2	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	11.0
3	OCH ₂ (CH ₃) ₂	22.6
4	CH ₃	4.1
5	CH ₂ CH ₃	4.2
6	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3.5
7	C ₆ H ₆	57.5
8	(CH ₂) ₃ CH ₃	26.0
9	CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂	8.5
10	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	10.1
11	C(CH ₃) ₃	5.4
12	SCH ₃	2.4
13	F	8.2
14	Cl	3.7
15	Br	3.3
16	I	3.8
17	H	7.9
18	Isocolchicine	1096
19	CH ₂ CH ₃	6.1
20	C(CH ₃) ₂	4.2
21	C-9=S, R=SCH ₃	8.5

ANNALES:MST LE HAVRE/PROMOTION RSA 2000

EXAMEN ECRIT(1H)DU 27 MAI 2000

Optimisation de la géométrie d'une molécule

- 1)Quelles sont les différentes méthodes disponibles?donnez les avantages et inconvénients de chaque méthode.
- 2)Si vous aviez à étudier l'efficacité d'une crème solaire, qu'elle méthode utiliseriez vous?
- 3)Qu'est qu'un champs de force?détaillez ses composantes.
- 4)Qu'est que la recherche de conformations?qu'elles sont les les différentes méthodes disponibles?
- 5)L'acide lactique a 4 conformations dont on donne ci-après les énergies.

CONFORMATIONS	1.2G	1.2C	1.2H	1.2X
Epot	-2.374	-0.237	+0.063	1.303
Einversion	0.045	0.013	+0.000	0.019

La chaleur de formation n'étant pas disponible,peut on comparer ces conformations?si oui,qu'elle est la conformation la plus stable?

Calculer, à 25°C,la probabilité théorique (exprimée en %)de chaque conformation

6)Lipophilie

Enumérez les différentes méthodes de calcul du logp,en précisant leurs avantages et inconvénients.

7)Algorithmes Génétiques

Une synthèse en 3 ou 4 étapes ne nécessite pas en général de faire appel à un code d'optimisation.Ce n'est plus le cas si le chemin de synthèse comprend un dizaine d'étapes et plus.On parle alors "d'explosion combinatoire".Si vous aviez à concevoir un algorithme génétique pour optimiser les chemins de synthèse,comment vous y prendriez vous?

Questions n°1,2,3,4 et 6: valeur 1pt Exercice n°5 : valeur 3 pts Exercice n°6 : valeur 2 pts Total

Examen écrit : valeur 10 pts

ORAL DU 27 MAI 2000(5pts)

QUESTION	CONTENU
n°1	SPECTRE IR ET MECANIQUE MOLECULAIRE
n°2	LIAISON HYDROGENE (DEFINITION et IMPORTANCE)
n°3	ANALYSE NON SUPERVISEE (DEFINITION DE LA NOTION D APPRENTISSAGE)

n°4	COMMENT DETERMINER LA COULEUR D UNE MOLECULE /QUELLE METHODE DE CALCUL UTILISER ?
n°5	ALGORITHME GENETIQUE ET RECHERCHE DE CONFORMATIONS/SCHEMA GENERAL
n°6	STACKING (DEFINITION ET APPLICATION AUX MOLECULES AROMATIQUES ...)
n°7	DIFFERENCES ENTRE METHODES DETERMINISTES ET STOCHASTIQUES.
n°8	POTENTIEL DE LIPOPHILIE MOLECULAIRE.DEFINITION ET RELATIONS AVEC LES CONFORMATIONS
n°9	EQUATION DE HANSCH/DEFINITION /DEFINITION DES CTES DE HAMMETT
n°10	STRUCTURE ACTIVITE RECENTE (METHODES UTILISEES)
n°11	QSAR (METHODES DE CLASSIFICATION DES DONNEES)
n°12	CHAMPS DE FORCE USUELS (DEFINITION ET PARTICULARITES)
n°13	DYNAMIQUE MOLECULAIRE (DEFINITION ET UTILITES)
n°14	ENERGIES DES ORBITALES FRONTIERES (DEFINITION ET UTILISATION EN CHIMIE ORGANIQUE)

ANNALES:MST LE HAVRE/PROMOTION RSA 2001

EXAMEN ECRIT(1H)DU 13 avril 2001

Optimisation de la géométrie d'une molécule à l'aide de la mécanique moléculaire.

1) Quelles sont les différentes composantes énergétiques décrivant l'énergie potentielle (champs de force)?

Remplissez le tableau suivant, en donnant pour chaque molécule le nombre de constantes/composante énergétique:

Molécule	Estr	Ebend	Etor	EVdw
C4H8	?	?	?	?
C8H16	?	?	?	?
C100H100	?	?	?	?

Avec la table des coordonnées donnée ci-dessous, et les paramètres du champs de force suivant:

. $K(\text{O-H}) = 700 \text{ kcal/mol-Ang}^{**2}$, $R(\text{O-H}) = 0.93 \text{ Ang}$

. $K(\text{H-O-H}) = 100 \text{ kcal/mol-Radian}^{**2}$, $\text{Theta}(\text{H-O-H}) = 104.5^\circ$

Calculez les énergies correspondantes de la molécule d'eau.

ATOME	X	Y	Z
O	0.0	0.0	0.0
H	0.00	-0.65	0.60
H	0.00	0.65	0.60

2) Pourquoi/elles raisons calcule t'on les dérivées secondes de l'énergie par rapport au déplacement des atomes?.

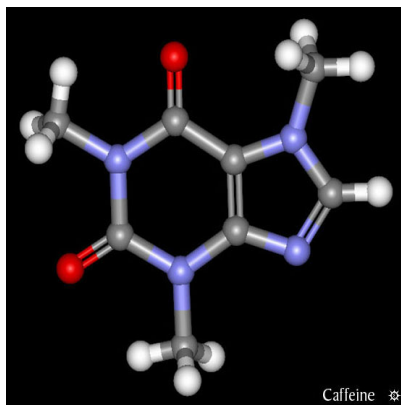
3) Recherche de conformations; utilité?

Détaillez l'algorithme génétique appliqué à la recherche de conformations.

4) Lipophilie

Enumérez les différentes méthodes de calcul du logp, en précisant leurs avantages et inconvénients.

Le Logp de la caféine est de -0.02. En remplaçant les 3 groupes méthyl attachés aux azotes par des hydrogènes, on obtient la xanthine.



Caffeine * Caféine

Estimez le Logp de la xanthine.

5) Analyse Qsar

Détaillez les grandes méthodes Qsar.

6) Système d'informations chimiques

Vous avez constitué une base de données de molécules que vous avez modélisées et stockées sous un format classique (table de connectivité, coordonnées Ang.).

Vous voulez interroger cette base pour connaître les molécules les plus proches "structurellement" à un composé chimique qualifié de molécule cible.

Proposez un schéma général qui permettrait de quantifier la similarité (ou la dissimilarité) entre la molécule cible et les molécules de la base (cad de définir en quelque sorte un indice de similarité entre les molécules).

Questions n°2,3,5: valeur 1pt

Question n°1 : valeur 3 pts

Question n°4 et 6: valeur 2 pts

Total Examen écrit : valeur 10 pts

ORAL DU 13 avril 2001(5pts)

QUESTION	CONTENU
n°1	STOCKAGE INFORMATIQUE D'UNE MOLECULE .CONTENU/FORMAT
n°2	EQUATIONS DEFINISSANT LES INTERACTIONS HYDRO-HYDRO (LOI DU TYPE COULOMB)
n°3	RESEAU DE NEURONES(PRINCIPE GENERAL)
n°4	ALGORITHME GENETIQUE SHEMAS DE CODIFICATION
n°5	INTERACTIONS DROGUE RECEPTEUR
n°6	DESCRIPTEURS MOLECULAIRES UTILISES EN QSAR
n°7	RECHERCHE DU MINIMUM GLOBAL LES DIFFERENTES METHODES
n°8	AFC/ DEFINITION DU DENDOGRAMME ET DE L ARBRE DE PRIM ARBRE HIERARCHIQUE
n°9	ACP ET CERCLE DE CORRELATION DES VARIABLES

n°10	UTILISATION DES ORBITALES FRONTIERES
n°11	CALCUL ET AFFICHAGE DES SURFACES VDW LA METHODE DE MONTE CARLO
n°12	DETERMINATION DES CONSTANTES ATOMIQUES LIPOPHILES
n°13	THEORIE DES GRAPHS MOLECULAIRES INDICES TOPOLOGIQUES
n°14	DEFINITION DE L ENERGIE D INVERSION

ANNALES:MST LE HAVRE/PROMOTION RSA 2002

EXAMEN ECRIT(3H)DU 30 mai2002

Toxicité aquatique

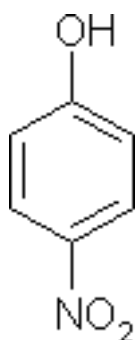
Vieth et Menekyan ont étudié la toxicité "aquatique"(cad sur un type de poissons)de dérivés du phénol.Ils ont établi la relation structure-toxicité suivante:

$$\log(1/LC_{50}) = 2,22 + 0,58 \log P - 0,42 E_{LUMO}$$

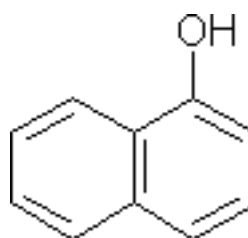
$$(n = 114 ; r^2 = 0,81 ; s = 0,44 ; F = 245)$$

où LC_{50} désigne la concentration létale à 50% (en mol/L).

- Que signifient les termes statistiques?Le modèle est-il statistiquement valide ? Discutez de l'influence des paramètres physico-chimiques sur la toxicité.
- Calculez les charges atomiques et les ordres de liaison pour le 4NP
- Calculez le Logp (octanol/eau) du 4NP par la méthode de Hansch-Leo,et celui du naphhtol par la méthode de Rekker. Comparez les valeurs calculées avec les valeurs expérimentales. Indiquez les avantages et inconvénients des 2 méthodes par rapport au Plm.
- Calculez et comparez les toxicités du 4-NP et du 1-naphtol.



4-nitrophénol
 LogP(exp) = 1,91
 LogP (benzene) = 2,2
 $E_{LUMO} = -1,21\text{eV}$



1-Naphtol
 LogP(exp) = 2,84
 LogP(naphtalene) = 3,30
 $E_{LUMO} = -0,31\text{ eV}$

Constantes fragmentales

Fragment	π	σ	ρ
OH	-0,67	0,00	1,06

NO ₂	-0,28	0,60	0,00
-----------------	-------	------	------

Constantes atomiques

Atome_Type	Φ_i
C	0,110
H	0,204
O-C=O _{ar}	-0,981
OH _{ar}	-0,981
CH ₃	0,724
C _m	0,219

DENSITE ELECTRONIQUE-MATRICE DES LIAISONS(calcul MMX sur le 4NP avec le logiciel Prochemist)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 1 1.1143 0.6205-0.0205-0.3174-0.0219 0.6283 0.2757-0.1027-0.1051 0.0892 2
0.6205 0.9504 0.6874 0.0533-0.3162-0.0669 0.0068-0.1278-0.1253-0.0251 3-0.0205 0.6874 0.9945
0.6349 0.0123-0.3166-0.0247 0.0170 0.0161-0.1497 4-0.3174 0.0533 0.6349 1.0033 0.6429
0.0532-0.0149 0.0952 0.0940 0.2428 5-0.0219-0.3162 0.0123 0.6429 0.9951 0.6795-0.0243 0.0171
0.0188-0.1518 6 0.6283-0.0669-0.3166 0.0532 0.6795 0.9508 0.0054-0.1283-0.1284-0.0251 7 0.2757
0.0068-0.0247-0.0149-0.0243 0.0054 1.3177 0.6399 0.6419 0.0070 8-0.1027-0.1278 0.0170 0.0952
0.0171-0.1283 0.6399 1.3682-0.6334-0.0289 9-0.1051-0.1253 0.0161 0.0940 0.0188-0.1284
0.6419-0.6334 1.3650-0.0286 10 0.0892-0.0251-0.1497 0.2428-0.1518-0.0251 0.0070-0.0289-0.0286
1.9406

PS: dans Prochemist, les charges sur les hydrogènes sont prises égales à 0.04.

"Utilisation des techniques de morphologie mathématique pour accéder à des typologies multidimensionnelles de pharmaco-molécules appartenant à des familles chimiques homologues"

J.Ch.Doré;J.Lacroix,R.Lacroix,C.Viel

J.Pharma.Belg,1994,49 5,373-382

Dans cet article ,les auteurs proposent une nouvelle approche des relations structure-activité basée sur la reconnaissance des formes.

- Choix du champs de force ? Détaillez les différentes composantes du champs de force utilisé. Les auteurs n'ont pas jugé utile d'étudier les conformations de chaque molécule Discutez de ce choix.
- Les auteurs se réfèrent au qsar basé sur les indices topologiques.Détaillez la méthode.
- La décomposition 2d en séries de fourier de la surface vdw cad de l'enveloppe extérieure de la

molécule fournit donc un spectre 1D d'une représentation 3D. D'après les auteurs, la valeur des coefficients est représentative d'un groupement chimique. On obtiendrait donc pour chaque molécule une empreinte sous forme d'un spectre de fréquences (identique à une partition musicale) que vous inspire cette nouvelle approche ?

Questions n°1,2,4: valeur 1pt Questions n°3 : valeur 2pt Question n°5,6 : valeur 1 pt Question n°7: valeur 3 pts Total Examen écrit : valeur 10 pts

ANNALES:MST LE HAVRE/PROMOTION RSA 2003

EXAMEN ECRIT(3H)

MODELISATION MOLECULAIRE

1. Recherche de conformations

. Utilité et importance du champs de force

Vous détaillerez notamment le principe du minimum local et du minimum global. Vous indiquerez également quels paramètres du champs de force ont le plus d'influence sur la conformation . . Méthodes utilisées

Détaillez les différentes méthodes disponibles en expliquant notamment la différence entre méthodes déterministes et méthodes stochastiques(MonteCarlo)

2. Docking

Qu'appelle t'on docking?

Quels sont les paramètres énergétiques utilisés pour minimiser les interactions?

3. Théorie des graphes moléculaires

.Qu'appelle t'on distance topologique et matrice des distances topologiques?

.Qu'appelle t'on indice topologique ?Citez au moins 1 indice et donnez son équation mathématique ainsi que son application courante.

QSAR

" NEW UNIFORM AND REVERSIBLE REPRESENTATION OF 3D CHEMICAL STRUCTURES"

Jure Zupan,Marjan Vracko,Marjana Novic Acta Chim.Slov.2000,47,19-37

Dans cet article ,les auteurs proposent une nouvelle façon de coder une molécule appelée "*spectrum_like*"

4. Comparez le "*spectrum_like*" par rapport aux méthodes de codification traditionnelles (réversibilité,sensibilité aux conformations,application à toutes tailles de molécules) Nous souhaitons bâtir un programme de qsar utilisant comme descripteur l'empreinte("fingerprint")générée par le "*spectrum_like*"(nous admettons pour celà que les problèmes de rotation/translation peuvent être résolus à l'aide d'une transformation mathématique (dite transformée de Fourier)) . Vous remplacerez,dans la fonction lorentzienne en cloche("bell shaped function")le paramètre de charge atomique proposé par les auteurs (pour calculer les intensités) par le paramètre de constante lipophile atomique.
5. En tenant compte des contraintes informatiques habituelles,proposez un algorithme le plus général possible pour classifier un set de molécules . Peut on choisir une méthode d'analyse factorielle ou neuronale ou doit on faire un calcul de similarité approprié ,basé sur des distances euclidiennes entre vecteurs? Quelle analyse préconisez vous?Justifiez votre choix
6. Nous voulons maintenant corrélér les intensités au Logp octanol/eau,par une régression linéaire (le plus simple possible). Quels sont les paramètres de la régression obtenue qui valideront ou pas le modèle?. Que vous inspire cette nouvelle façon de calculer le Logp ? Comparez la aux méthodes habituelles , y compris au potentiel de lipophilie moléculaire.

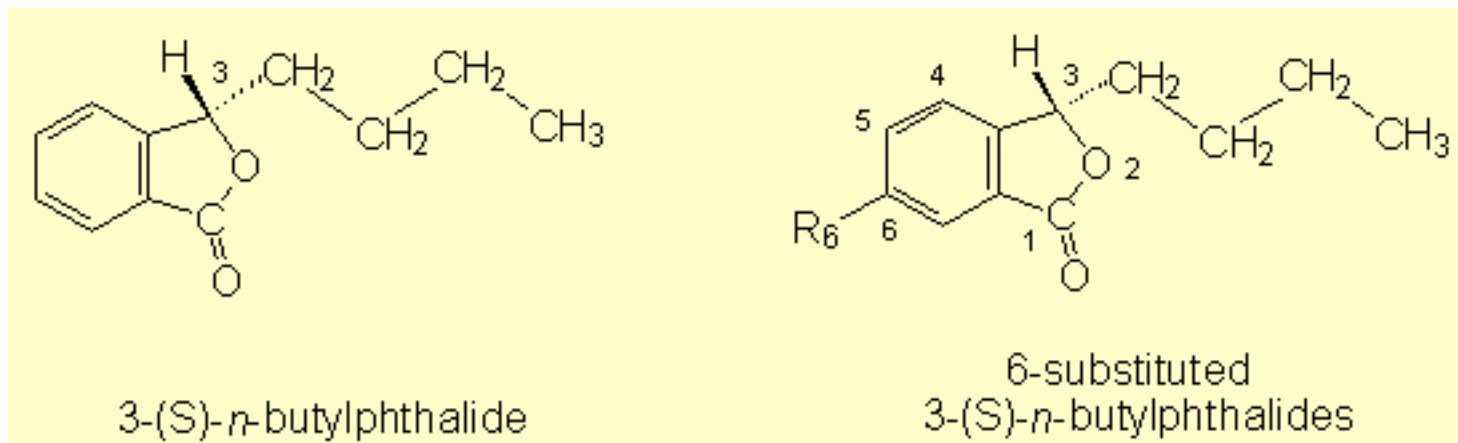
Questions n°1,3,5,6: valeur 2pt

Questions n°2,4 : valeur 1pt

Total Examen écrit : valeur 10 pts

ANNALES:MST LE HAVRE/PROMOTION RSA 2004

Depuis l'antiquité, le céleri a été utilisé en médecine chinoise pour traiter l'hypertension. De la graine, on extrait la 3-(S)-*n*-butylphthalide, molécule candidate pour le traitement de l'épilepsie.



I) Modélisation de la 3-(S)-*n*-butylphthalide

- 1) Après avoir rappelé les différentes méthodes utilisées en chimie computationnelle pour modéliser cette molécule, vous développerez la méthode que vous avez choisie en la justifiant
- 2) Une recherche de conformations est-elle nécessaire? Si oui, quelle méthode doit-on utiliser?

II) Analyse Qsar sur une série d'analogues de la 3-(S)-*n*-butylphthalide

L'équation de régression obtenue est la suivante.

$$\log \frac{1}{ED_{50}} = 0.74 \log P - 0.13 (\log P)^2 + 0.35 R_M + 2.23$$

$$n = 24; r = 0.91; s = 0.15; F = 33.12$$

- ED₅₀ (mol kg⁻¹) est la dose effective pour protéger la souris des spasmes induits par un courant électrique maximum.
- R_M représente l'indice de refraction molaire suivant l'équation:

$$R_M = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times \frac{M}{d}$$

n=indice de réfraction;M=masse molaire;d=densité

Le Tableau ci-dessous donne les valeurs de ces descripteurs/substituant.

R_6	H	OH	Cl	Br	NO ₂	CN	CONH ₂
logP	3.12	3.12	3.53	4.24	2.92	2.39	2.25
R_M	0.10	0.29	0.60	0.80	0.74	0.63	0.98

- (3) Que signifient les termes n, r, s et F. Le modèle vous semble-t-il valide?
- (4) Le log P a été calculé par la méthode de Hansch. Détaillez la méthode. Quelle est la différence entre cette méthode et le PLM?
- (5) Comment calculer l'indice de réfraction ?
- (6) Quel est le meilleur substituant?

III) "Un système cognitif sans neurones: les capacités d'adaptation, d'apprentissage et de mémoire du système immunitaire " John Stewart

Dans cet article, John Stewart, chercheur à l'Institut Pasteur, nous explique que notre système immunitaire peut être considéré comme un système intelligent.

Dans le paragraphe 3, l'auteur définit le système immunitaire comme un réseau auto-organisé

- 7) Êtes-vous d'accord avec cette définition? Peut-on la comparer avec celle des réseaux supervisés et non supervisés?
- 8) Comment caractériser l'espace de formes, par quels paramètres?
- 9) La notion d'affinité entre deux molécules peut-elle être définie autrement? Proposez d'autres voies pour calculer l'affinité
- 10) Quelles applications voyez-vous en Qsar?
- 11) Quelles applications voyez-vous en dehors du Qsar?

Questions n°1,2,4,5,7,8,9,10,11: valeur 1 pts Questions n°3,6: valeur 0.5 pts

RSA2005:EXAMEN ECRIT(3H)DU 13 juin 2005

Les macrolides sont des antibiotiques utilisés dans le traitement des infections à Gram+ ainsi que dans les pneumonies à bactéries dites "atypiques"(Legionella par exemple).

Dans l'article suivant, "**A Conformational Exploration of Dissymmetric Macrolides Antibiotics**"

Salah Belaidi, Ammar Dibi et Mahmoud Omari chercheurs à l'Université de Batna étudient les conformations des macrolides afin d'en prédire l'activité antibactérienne .

Partie 1 : Modélisation moléculaire

Question 1 : Mécanique moléculaire

Détaillez de façon précise

- les composantes de l'équation 1 .
- le champs de force utilisé par les auteurs dans leur étude.
- la minimisation de l'énergie, le principe du minimum local et du minimum absolu

Question 2: Recherche des conformations

- . Sur quel(s) paramètre(s) de l'équation 1, doit on jouer? .
- . Proposez au minimum 2 algorithmes pour générer les conformères de la publication. Quelle particularité présente la recherche des conformations d'un cycle?

Question 3 : Probabilité Boltzmann

- . Donnez l'équation permettant de calculer la probabilité de présence des conformations (exprimée en %)
- . Vérifiez cette équation dans le cas plus simple ($t=25^{\circ}\text{C}$ $n=4$ family=5) avec le résultat des auteurs (18,8%).

Question 4 : Spectre Ir et modes normaux de vibration

- . Dans le cas le plus simple ($n=4$), donnez le nombre de modes normaux de vibration
- . Peut on les utiliser pour comparer les conformères?

Partie 2 : Relations structure-activité

Nous souhaitons établir une relation structure-activité , basée sur le modèle de Hansch-Fujita, soit

$$\log(1/\text{MIC}) = a(l_1^2) + b(l_1) + cE + dS$$

Question 5) Que signifient les termes MIC, l_1 , E et S?

Question 6) Donnez les différentes méthodes permettant de calculer l_1 , leurs avantages et inconvénients.

Question 7) Doit on calculer l_1 pour chaque conformation et si oui quelle méthode vous semble la plus indiquée et pourquoi?

Question 1 : 3pts

Question 2 : 2pts

Question 3 : 1pts

Question 4 : 1pts

Question 5 : 1pts

Question 6 : 1pts

Question 7 : 1pts

Relations Structure-Activité des composés organiques volatils pour l'analyse du seuil de détection nasal

Projet DUBOIS/PHILIPPE mai 2005

Summary

Nasal pungency thresholds in human have been determined by (1) for various compounds as esters, aldehydes, ketones..... In that study, $\log(\text{NPT})$ values are correlated with molecular descriptors (mainly $\text{Log}p_{\text{ow}}$ and $\log K_{\text{aw}}$) calculated in [Prochemist](#), a molecular modeling & qsar package .

1) Introduction

Le seuil de détection nasale (NPT) a été déterminé expérimentalement dans (1) sur 33 molécules :

- 11 alcools
- 12 esters
- 4 cétones
- 6 autres fonctions

Deux descripteurs moléculaires se sont révélés pertinents dans le modèle proposé:

- le coefficient de partage du composé entre l'eau et l'air : K_{wa}
- le coefficient de partage entre l'eau et l'octanol : K_{ow}

Chaque molécule a été optimisée en mécanique moléculaire. Le coefficient de partage octanol_eau est calculé en utilisant la méthode du [Plm](#) (Potentiel de lipophilie moléculaire)

- Le calcul de $\text{Log } K_{wa}$ se fait en utilisant la [constante de Henry](#). Elle caractérise l'aptitude d'une substance active en solution à se volatiliser. Elle s'exprime en Pascal / m³ / mole.

[anatomie du nez](#)

[schéma du nez](#)

2) Présentation des molécules

Nom	Log NPT	K_{wa}	K_{ow}	Modélisation 3D
Méthanol	4.53	5600	-0.77	
Ethanol	3.908	4800	-0.31	
Propanol	3.494	3600	0.25	
Prop-2-ol	4.259	3000	0.05	
Butan-1-ol	3.199	2800	0.88	
Butan-2-ol	3.975	2400	0.61	
t-Butanol	4.516	2000	0.35	
Pentan-1-ol	3.205	2060	1.56	
Hexan-1-ol	2.621	1520	2.03	
Heptan-1-ol	2.322	876	2.72	
Octan-1-ol	1.988	960	2.97	
Acétate de méthyle	5.051	210	0.18	
Acétate d'éthyle	4.828	180	0.73	

Acétate de n-propyle	4.245	110	1.23
Acétate de n-butyle	3.562	91	1.82
Acétate de s-butyle	3.597	63	1.51
Acétate de t-butyle	3.976	73	1.38
Acétate de n-pentyle	3.217	25	2.26
Acétate de n-hexyle	2.803	18.7	2.83
Acétate de n-heptyle	2.492	12.1	3.36
Acétate de n-octyle	1.954	7.2	3.88
Acétate de n-décyle	0.699	2.5	4.94
Acétate de n-dodécyle	0.097	0.9	6
Acétone	5.116	620	60.24
Pentan-2-one	3.472	380	0.91
Heptan-2-one	2.906	180	1.98
Nonan-2-one	2.53	89	3.14
Pyridine	3.105	1700	0.65
Toluène	4.471	3.7	2.73
Ethylbenzène	4.004	2.9	3.15
n-propylbenzène	3.172	3.6	3.57
Chlorobenzène	4.023	6.4	2.84
Octyne	4.486	0.302	3.6

3) Présentation des résultats



Courbes théorique et expérimentale

**L'ensemble des résultats est disponible auprès des auteurs
Mlles Dubois & Philippe
MST Chimie et Industries Connexes
Spé : Relation Structure Activité
Université du Havre / Promotion 2005**

**(1)"Quantitative Structure-Activity Relationships for Nasal
Pungency Thresholds of
Volatile Organic Compounds" Hau,Connell,Richardson
Last Revised: 15/06/2005**

QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR ESTROGEN RECEPTOR BINDING AFFINITY OF PHENOLIC CHEMICALS

Etude des relations structure-activité de l'affinité des composés phénoliques aux récepteurs aux oestrogènes

Réalisée par Sophie de Bonnechose et Florianne Vera

ABSTRACT

A quantitative structure-activity relationships (QSAR) for derivated phenols binding energy is carried out.

Experimental values of E_r _binding are extracted from J-Y. HU and T. AIZAWA (*).

Molecular descriptors choosen and compute by the [Prochemist Software](#) are:

- the logarithm of octanol-water coefficient ($\log P_{ow}$),
- the molecular volume (V_m),
- energies of the highest occupied molecular orbital (E_{HOMO}) and lowest unoccupied molecular orbital (E_{LUMO}).

INTRODUCTION

Contrairement aux pesticides pour lesquels des études de toxicité sur la reproduction animale sont exigées, d'autres produits chimiques, largement utilisés, n'ont pas été testés quant à leur capacité à dérégler le système endocrinien avant leur mise sur le marché. Certains composés comme les dérivés

phénoliques, perturbent l'activité hormonale en se liant aux récepteurs aux oestrogènes. Il est important d'évaluer le lien entre l'exposition à ces produits et leur impact sur le dérèglement hormonal. C'est pourquoi les auteurs de la publication étudiée ont cherché à établir une relation au moyen d'une étude QSAR donnant l'affinité pour les récepteurs aux oestrogènes en fonction de la structure de la molécule :

- L'affinité est mesurée par un indice, l'IC50. Normalement, les oestrogènes se lient à leurs récepteurs. En présence de composés phénoliques, on observe une compétition avec les oestrogènes pour se lier aux mêmes récepteurs. L'IC50 mesure la concentration en composés phénoliques nécessaire pour occuper la moitié des sites de liaison sur ces récepteurs.
- La structure de la molécule peut être caractérisée par certains descripteurs. Pour cette étude, les descripteurs utilisés sont le logarithme du coefficient de partage entre l'octanol et l'eau ($\log P_{ow}$), le volume moléculaire (V_m), l'énergie de la plus haute orbitale occupée (E_{HOMO}) et celle de la plus basse inoccupée (E_{LUMO}).

PRESENTATION DES MOLECULES

L'étude a porté sur 25 composés phénoliques de différentes origines dont :

- quinze composés industriels
- deux phytoestrogènes
- trois stéroïdes naturels
- un stéroïde artificiel.

Le tableau 1 donne les 18 molécules du groupe d'entraînement :

Tableau 1

A	4-n-nonylphénol
	4-tert-octylphénol
	4-éthylphénol
	phénol
	bisphénol A
B	4-hydroxybiphényl
	3-hydroxybiphényl
	2-hydroxybiphényl
	4,4'-biphényldiol
C	4-sec-butylphénol
	2-sec-butylphénol
	4-tert-butylphénol

	2-tert-butylphénol
	3-tert-butylphénol
D	17beta-oestradiol
	oestriol
	oestrone
	diethylstilbestrol

- A. alkylphénols et bisphénol A,
- B. hydroxybiphényl,
- C. butylphénols,
- D. stéroïdes et DES.

Le tableau 2 donne les 7 molécules du groupe test :

Tableau 2

A	Genistein
	Zéaralénone
	Biochanine A
	Daidzéine
B	Phénolphtaline
	Phénolphtaléine
	4-méthyl-2,6-di-tert-butyl-phénol

- A. Phytoestrogènes
- B. Composés phénoliques anthropogéniques

ETUDE QSAR

les valeurs des quatre descripteurs utilisés sont données dans le tableau 3.

Tableau 3

Molécules	Log Pow	E _{HOMO}	E _{LUMO}	V _m (Ang ³)	IC50(nM)
4-n-nonylphénol	4.44	?-8.960	0.294	199.33	9.51*10 ³
4-tert-octylphénol	4.27	-8.926	0.329	185.46	1.41*10 ⁴

4,4'-biphényldiol	2.60	-8.718	-0.298	144.14	1.06*10 ⁵
bisphénol A	3.33	-8.883	0.296	182.66	1.10*10 ⁵
4-hydroxybiphénol	3.14	-8.759	-0.159	139.26	4.27*10 ⁵
4-sec-butylphénol	3.18	-9.361	0.211	131.37	5.82*10 ⁵
3-hydroxybiphénol	3.13	-9.075	-0.344	134.87	6.20*10 ⁵
2-hydroxybiphénol	3.11	-9.056	-0.237	138.21	9.97*10 ⁵
4-tert-butylphénol	2.88	-8.9954	0.333	126.88	1.01*10 ⁶
2-sec-butylphénol	3.10	-8.983	0.293	127.25	1.38*10 ⁶
4-éthylphénol	2.33	-8.964	0.306	102.57	1.70*10 ⁶
3-tert-butylphénol	2.87	-9.028	0.292	128.78	2.29*10 ⁶
2-tert-butylphénol	2.85	-9.117	0.275	131.42	2.36*10 ⁶
phénol	1.46	-9.115	0.273	76.94	9.50*10 ⁷
DES	4.21	-8.6941	0.252	227.27	6
17Beta-oestradiol	4.04	-8.84	0.317	220.30	2.30*10 ¹
oestriol	3.70	-8.886	0.278	219.93	5.00*10 ¹
oestrone	3.83	-8.947	0.223	216.55	3.31*10 ²

CONCLUSION

Pour obtenir la totalité de l'étude, prière de s'adresser aux auteurs.

Mlle Sophie de Bonnechose & Florianne Vera

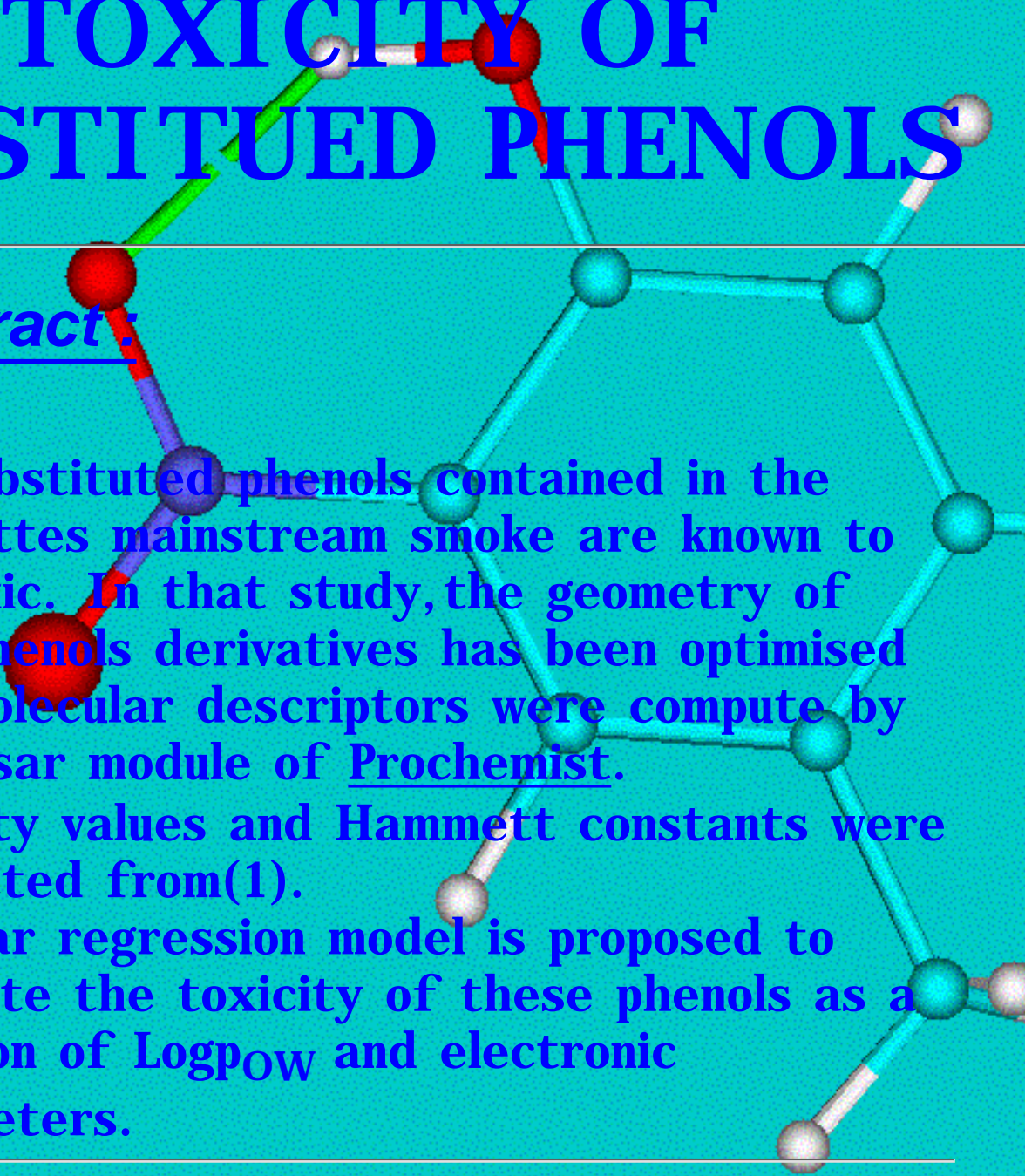
MST Chimie et Industries Connexes

Spé : Relation Structure Activité

Université du Havre / Promotion 2005

Last revised :15/06/2005

TOXICITY OF SUBSTITUED PHENOLS



Abstract :

Substituted phenols contained in the cigarettes mainstream smoke are known to be toxic. In that study, the geometry of 253 phenols derivatives has been optimised and molecular descriptors were compute by the Qsar module of Prochemist. Toxicity values and Hammett constants were extracted from(1). A linear regression model is proposed to estimate the toxicity of these phenols as a function of Logp_{OW} and electronic parameters.

I. Introduction :

Notre travail est basé sur une publication portant sur la toxicité de nombreux phénols polysubstitués contenus dans la fumée de cigarette. Des études Qsar réalisées à partir de deux classes de phénols ont conduit à la mise au point de deux modèles. Nous avons tout d'abord

essayer de vérifier ces modèles, puis de les simplifier en réalisant une étude Qsar incluant la totalité des différents phénols modélisés. Nous avons par la suite obtenu une meilleure corrélation, en utilisant nos propres valeurs de lipophilie ainsi qu'en testant d'autres descripteurs moléculaires.

II. Classement des différents composés suivant leur toxicité :

	ID50	Modélisation 3D		ID50	Modélisation 3D
N°1	6.21		N°2	6.12	
N°3	5.96		N°4	5.90	
N°5	5.78		N°6	5.73	
N°7	5.69		N°8	5.62	
N°9	5.61		N°10	5.58	
N°11	5.55		N°12	5.49	
N°13	5.45		N°14	5.41	
N°15	5.37		N°16	5.37	
N°17	5.37		N°18	5.36	
N°19	5.35		N°20	5.29	
N°21	5.28		N°22	5.28	
N°23	5.28		N°24	5.27	
N°25	5.26		N°26	5.24	
N°27	5.24		N°28	5.23	
N°29	5.20		N°30	5.19	
N°31	5.19		N°32	5.18	
N°33	5.16		N°34	5.16	
N°35	5.13		N°36	5.11	
N°37	5.10		N°38	5.10	
N°39	5.10		N°40	5.10	
N°41	5.09		N°42	5.08	
N°43	5.08		N°44	5.04	
N°45	5.03		N°46	5.02	
N°47	5.02		N°48	5.01	
N°49	5.01		N°50	5.01	
N°51	5.01		N°52	5.00	
N°53	4.99		N°54	4.99	

N°55	4.98	N°56	4.97
N°57	4.97	N°58	4.97
N°59	4.96	N°60	4.96
N°61	4.95	N°62	4.95
N°63	4.94	N°64	4.94
N°65	4.93	N°66	4.93
N°67	4.93	N°68	4.92
N°69	4.92	N°70	4.88
N°71	4.83	N°72	4.83
N°73	4.82	N°74	4.80
N°75	4.79	N°76	4.79
N°77	4.78	N°78	4.76
N°79	4.75	N°80	4.75
N°81	4.75	N°82	4.74
N°83	4.74	N°84	4.71
N°85	4.71	N°86	4.70
N°87	4.69	N°88	4.68
N°89	4.66	N°90	4.66
N°91	4.66	N°92	4.65
N°93	4.65	N°94	4.60
N°95	4.58	N°96	4.57
N°97	4.55	N°98	4.50
N°99	4.47	N°100	4.43
N°101	4.43	N°102	4.43
N°103	4.42	N°104	4.42
N°105	4.39	N°106	4.38
N°107	4.36	N°108	4.35
N°109	4.34	N°110	4.34
N°111	4.34	N°112	4.33
N°113	4.33	N°114	4.26
N°115	4.26	N°116	4.26
N°117	4.26	N°118	4.25
N°119	4.25	N°120	4.24
N°121	4.24	N°122	4.21
N°123	4.20	N°124	4.17
N°125	4.17	N°126	4.16
N°127	4.16	N°128	4.13
N°129	4.11	N°130	4.09
N°131	4.08	N°132	4.08
N°133	4.07	N°134	4.04
N°135	4.04	N°136	4.02
N°137	4.02	N°138	3.96
N°139	3.94	N°140	3.94
N°141	3.92	N°142	3.92
N°143	3.89	N°144	3.88

N°145	3.85	N°146	3.78
N°147	3.76	N°148	3.75
N°149	3.58	N°150	3.57
N°151	3.51	N°152	3.44
N°153	3.44	N°154	3.43
N°155	3.39	N°156	3.23
N°157	3.20	N°158	3.01
N°159	3.01	N°160	2.91
N°161	2.90		

III. Notre étude

● Toxicité des phénols

Cette toxicité est due à la formation de radicaux libres oxydant pour les tissus. Ces radicaux se forment par rupture homolytique de la liaison O-H, conduisant au radical phenoxy. Or, la formation de ce radical est favorisée par la présence de groupements électrodonneurs sur le noyau aromatique. Les auteurs de la précédente publication, ont utilisé comme descripteur principal la constante de Hammett (σ^+), qui caractérise l'influence de divers substituants, sur la labilité du proton phénolique, et donc sur la formation de radicaux toxiques.

A ce premier descripteur, qui, nous le verrons, décrit 70% de la toxicité, nous devons ajouter l'influence du $\log(P)$ des divers composés. En effet, la lipophilie détermine l'aptitude de la molécule à passer au travers des membranes biologiques, et donc d'exercer son action toxique.

● *Recherche de modèles*

Pour obtenir les références des molécules, connaître le protocole de détermination de la toxicité, l'ensemble de l'étude ou d'autres informations complémentaires, cliquer sur le lien ci-dessous:



Ludovic Lesage & Pascal Rouge

MST Chimie et Industries Connexes

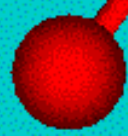
Spé : Relation Structure Activité

Université du Havre / Promotion 2005



Pour nous contacter :

(1) "The relative toxicity of substituted phenols reported in cigarette mainstream"
(Smith, Perfetti, Morton, Rogman, Garg, Selassié, Hansch)



QSAR sur la Progestérone et ses dérivés

MADUR Yannick/TOURNIER Alexandre

UNIVERSITE DU HAVRE 2005

mis à jour le 31/05/05

[Introduction](#)

[Analyse de la publication](#)

[Résultats et discussions](#)

[Réseau neuronal](#)

[Conclusions](#)

ABSTRACT:

Progestogens are hormones similar in effect to progesterone.

They are classified in 2 classes.

The first class is derived from testosterone

The second class is derived from progesterone.

Most progestogens are used for their antiestrogenic properties in oral contraceptives

In that study, we establish a QSAR model between antiestrogenic potential (from⁽¹⁾) and molecular descriptors computed by [Prochemist](#).

Introduction

Une étude QSAR sur 21 molécules va permettre d'établir des descripteurs simples des progestatifs agissant sur des récepteurs impliqués dans la contraception. Pour cela, on s'appuie sur des données expérimentales du pIC ou log(1/IC) correspondant à l'inhibition des récepteurs aux progestatifs, extraites de (1). On va suivre dès lors les étapes suivantes:

- Analyse de la publication citée ci-dessus,
- Recherche de nouveaux descripteurs
- Analyse des données

La modélisation 3D des 21 molécules étudiées est présentée ci-dessous :

Modélisation
3D

Modélisation
3D

Norethisterone
17- α -ethinyltestosterone
6- α -nitro-17- α -AOP
6- α -fluoro-17- α -AOP
6- α -bromo-17- α -AOP
6- α -chloro-17- α -AOP
6- α -fluoro-1-dehydro-17- α -AOP
6- α -methyl-1-dehydro-17- α -AOP
6-methyl-1,6-bisdehydro-17- α -AOP
6-fluoro-6-dehydro-17- α -AOP
6-chloro-6-dehydro-17- α -AOP

17- α -AOP
21-chloro-1,6-bisdehydro-17- α -AOP
6- β -chloro-17-a-AOP
21-fluoro-1,6-bisdehydro-17- α -AOP
6- α -methyl-17- α -AOP
6- α -bromo-1-dehydro-17- α -AOP
6- α -fluoro-1,6-bisdehydro-17- α -AOP
6- α -chloro-1-dehydro-17- α -AOP
6-methyl-6-dehydro-17- α -AOP
6-chloro-1,6-bisdehydro-17- α -AOP

Résultats et discussions

Pour obtenir la totalité de l'étude, prière de s'adresser aux auteurs.

Mr Yannick Madur & Alexandre Tournier

MST Chimie et Industries Connexes

Spé : Relation Structure Activité

Université du Havre / Promotion 2005

(1)>QSAR of Progestogens : Use of a priori and Computed molecular Descriptors and Molecular Graphics, Rudolf Kiralj et al., QSAR Comb.sci, 22, 2003.

Last revised : 15/06/2005

Prédiction de l'irritation de la peau par les composés organiques (modèle QSAR)

ABSTRACT

Membrane-interaction quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis was carried out for a training set of 22 hydroxy organic compounds for which the Draize skin irritation scores, PII, had been determined. Our study's aim was to verify and improve QSAR models of the article published in the Toxicological Sciences (1) with the [Prochemist software](#).

I. INTRODUCTION

Les composés organiques interagissent avec la membrane de la peau et peuvent provoquer des irritations, gonflements, inflammations...

Les tests d'irritation de la peau sont en général effectués sur des lapins albinos.

Le test le plus utilisé est le test de Draize.

Le but de cette étude s'inscrit dans la recherche de méthodes alternatives(2) et vise à prédire, par un modèle QSAR, le potentiel d'irritation de Draize (PII) de 22 alcools (alcools aliphatiques et phénols).

Les valeurs expérimentales nécessaires à l'étude ont été extraites de la publication(1)

II. DONNEES DE LA PUBLICATION

Les molécules ont été regroupées en 3 classes selon la valeur du PII:

- classe 1: [0-2] : légèrement irritant
- classe 2 : [2-5] : modérément irritant
- classe 3 : [5-8] : très irritant

III. MODELISATION MOLECULAIRE & QSAR

Les molécules ont été séparées en deux familles (alcools aliphatiques et phénols) et un modèle a été proposé pour chacune d'elles :

- Optimisation géométrie: mécanique moléculaire
- Calcul des énergies des orbitales frontières(Homo et Lumo): Pm3
- Calcul du $\log p_{ow}$: potentiel de lipophilie moléculaire

TABLEAU DE RESULTATS N°1

Alcools	Modélisation 3D	PII	Classe	$\log p_{ow}$	SA	MW	E_{homo}	E_{lumo}	E_{vdw}	E_{chg}
4-tertbutyl phenol		0.60	3	2.89	225.8	150.1	-9.35	0.22	-0.52	-0.53
2 secbutyl phenol		2.80	2	2.92	232.68	150.1	-9.02	0.28	-1.94	0.08
2 tertbutyl phenol		5.60	1	2.83	222.27	150.1	-8.99	0.29	0.46	0.11
44'sulfonyldiphenol		0.00	3	1.55	282.3	250.0	-9.72	-0.44	-2.22	5.20

sec butyl alcohol	0.00	3	0.82	145.70	74.08	-10.88	3.23	-0.75	0.0
3 phenoxy phenol	8.00	1	2.98	244.82	186.07	-9.02	-0.02	0.41	2.13
2chloro4nitrophenol	0.95	3	0.52	186.08	173.0	-9.72	-1.46	0.12	12.04
4 tertamyl cyclohexanol	5.30	1	3.14	263.10	170.17	-10.78	3.07	1.14	0.0
tripropyleneglycolmethyl ether	0.59	3	1.4	327.28	206.17	-10.60	1.99	-2.11	-7.70
2 tertbutyl 4 methylphenol	3.10	2	3.21	245.7	164.12	-8.82	0.32	0.28	-1.02
propyleneglycolmonopropylether	1.25	3	0.99	212.6	118.11	-10.56	2.47	-1.33	-2.73
o-cyclohexylphenol	8.00	1	3.56	253.8	176.1	-9.02	0.26	-1.89	0.09
1 cyclohexylethanol	6.50	1	2.05	211.9	128.12	-10.8	3.05	-1.91	0.0
n-undecylalcohol	5.05	1	3.03	323.48	172.19	-10.88	2.89	-2.21	0.0
ethyleneglycolmonohexyl ether	2.35	2	1.59	263.53	146.14	-10.56	2.40	-1.50	-2.73
octylalcohol	5.30	1	2.12	236.11	130.14	-10.87	3.22	-1.96	0.0
2 methoxyethanol	0.00	3	-0.37	136.54	76.06	-10.64	2.56	-0.28	-2.73
cyclohexanol	2.90	2	1.27	170.38	100.1	-10.89	3.11	-1.49	0.0
N,N-dimethylethanolamine	6.25	1	-0.14	158.7	89.1	-9.4	2.53	-0.08	-0.26
propyleneglycolmonomethyl ether	0.09	3	0.17	160.4	90.07	-10.66	2.59	-0.73	-2.73
4 nonylphenol	8.00	1	4.47	353.15	220.20	-8.93	0.29	-3.34	-0.45
2 propyl 1 heptanol	7.20	1	2.67	288.46	158.17	-10.84	3.02	-1.35	0.0

IV. CONCLUSION

Pour disposer de l'ensemble de l'étude ou de plus amples informations, prière de contacter les auteurs.

Auteurs : Delphine DAVID et Léa PASCHAL

Promotion 2004/2005

MST CIC option RSA

Université du Havre

(1) "Prediction of skin irritation from organic Chemicals using Membrane-Interaction Qsar analysis"

Kodithala, Hopfinger, Thomson, Robinson.

(2) [Site de l'ECVAM \(European Centre for the validation of alternative Methods\).](#)

Prediction Of Eye Irritation From Organic Chemicals Using QSAR Analysis

Sommaire:

I. Abstract

II. Introduction

III. Description de la publication

IV. Molécules Etudiées

V. Vérification des résultats de la publication

VI. Résultats et discussion

I. Abstract

Our Works were focused on a publication, whose the aim was the prediction of the rabbit's eyes irritation from various organic chemicals using MIQSAR (membrane interaction quantitative structure activity relationship).

38 different organic compounds are modeled and a QSAR analysis is performed with Prochemist software. First, the publication results found by the authors are checked, and then improved by using new prochemist descriptors.

[Retour sommaire](#)

II. Introduction

Nos travaux se sont portés sur une publication dont le but était la prédiction de l'irritation de l'oeil chez le lapin par diverses substances organiques par MI-QSAR (Membrane-Interaction Quantitative Structure Activity Relationship). L'étude a été effectuée sur 38 composés organiques fort différents (Aliphatiques, aromatiques, alcools, esters, etc...). Notre objectif a été de vérifier les résultats trouvés par les auteurs de la publication* ainsi que de tenter d'élaborer un autre modèle se basant sur de nouveaux descripteurs en analyse QSAR en utilisant le logiciel [PROCHEMIST](#).

Le but de cette publication est de mieux comprendre les mécanismes qui conduisent à une irritation de l'oeil pour pouvoir prédire l'action irritante de composés organique afin d'éviter de faire subir ces tests aux animaux.

* [Prediction of Eye Irritation from Organic Chemicals Using Membrane-Interaction QSAR Analysis](#)

Authors : Amit Kulkarni, A.J. Hopfinger, Rosemarie Osborne, Leon H. Bruner and Edward Thompson

[Retour sommaire](#)

III. Description de la publication

Les auteurs se sont basés sur le fait que l'irritation de l'oeil est liée en partie à l'interaction de la molécule testée avec la membrane cellulaire. Habituellement le QSAR est réservé à des molécules analogues, dans le cas de l'oeil, les molécules sont très variées et sont quand même irritantes. Ils ont donc réalisé un set offrant un panel de substances organiques représentatives des diverses fonctions chimiques. L'étude a été faite par MI-QSAR, c'est à dire que les molécules à tester ont été entourées de 16 molécules de DMPC (dimyristoylphosphatidylcholine, pour simuler l'interaction avec la membrane). Dans ce cas la minimisation énergétique conduit à des conformations particulières. Des modèles génétiques (algorithme de traitement des données) ont été testés, problèmes: plus de descripteurs que de molécules à tester.

Finallement des descripteurs d'interaction avec la membrane (force de VDW, liaison H, energie de charge) ont été rajoutés aux descripteurs classique des logiciels qu'ils ont utilisés (MOPAC 6.0, CERUS2 et CHEMLAB II). Ils ont également menés des simulations dynamiques.

Pour plus de détails voir la publication: * [Prediction of Eye Irritation from Organic Chemicals Using Membrane-Interaction QSAR Analysis](#)

[Retour sommaire](#)

IV. Molécules Etudiées

L'irritation de l'oeil est mesurée par la variable MES : *Molar-adjusted eye score*. C'est un score expérimental apprécié à partir du test "Draize rabbit eye-irritation test MAS value". Il s'agit donc d'une valeur pas forcément précise (aucune information quant à la précision des résultats de ce test).

	MES	MAS	Modélisation 3D		MES	MAS	Modélisation 3D
3-méthylhexane	0,10	0,67		2-méthylpentane	0,26	2,00	
méthylcyclopentane	0,41	3.67		déca-1,9-diène	0,37	2,00	
dodécane	0,45	2,00		hexa-1,5-diène	0,55	4,67	

cis-cyclooctène	0,43	3,33
4-bromophénol	0,19	1,33
4-fluoroaniline	6,62	69,83
toluène	0,96	9,00
1-méthylpropylbenzène	0,31	2,00
méthylamylcétone	2,26	16,25
méthyléthylcétone	4,48	50,00
butan-1-ol	5,47	60,75
isopropanol	2,34	30,50
2-éthylhexan-1-ol	7,82	50,00
hexanol	8,13	64,75
cyclohexanol	8,29	79,75
méthylacétate	3,14	39,50
éthyltriméthylacétate	0,63	4,17
n-butylacétate	0,99	7,50
acide 2,2-diméthylbutanoïque	5,59	44,67

diméthylcycloocta-1,5-diène	0,44	2,83
3-éthyltoluène	0,32	2,33
p-xylène	1,10	9,00
styrène	0,77	6,75
1,3-diisopropylbenzène	0,38	2,00
méthylisobutylcétone	0,59	4,75
acétone	4,83	65,75
isobutanol	6,44	60,25
propylèneglycol	0,10	1,33
glycérol	0,12	1,67
butylcellsolve	8,99	68,67
éthylacétate	1,47	15,00
méthyltriméthylacétate	0,36	2,67
cellosolveacétate	2,03	15,00
éthyl-2-méthylacétoacétate	2,55	18,00

[Retour sommaire](#)

V. Vérification des résultats de la publication

Pour obtenir la totalité de l'étude ,prière de contacter les auteurs.

Pour contacter les auteurs de cette étude / For contact authors of this study : [PIERRE Mathilde](#) or [PRIMAS Nicolas](#)

Estrogenicity of alkylphenolic compounds

ABSTRACT

A structure-activity relationship evaluation of alkylphenolic compounds was done to study their activation of human estrogen receptor.

The conformations of phenolics derivatives and appropriate molecular descriptors were computed by [Prochemist 6.3](#), a molecular modeling & qsar package using an improved version of the MMX forcefield.

The molecules set was classified according to suitable molecular descriptors (like Logp_{ow}) and EC50 activity.

Introduction

L'activation des récepteurs des oestrogènes par des dérivés phénoliques alkylés est mesurée par l'EC50 qui correspond à la concentration donnant 50% de la réponse maximale.

Les valeurs expérimentales du EC50 sont extraites de [\(1\)](#). L'étude comprend.

- la modélisation des 29 molécules
- le calcul et la détermination des descripteurs les plus pertinents
- la classification des molécules en 3 classes
- le test du modèle sur un nouveau dérivé phénolique alkylé(analogue).

Définition du modèle

Le tableau suivant présente les résultats obtenus pour certains descripteurs calculés par Prochemist.

Noms des molécules	Log(1/EC50)	DH [°] _f (kcal/mol)	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	DE _{HOMO-LUMO} (eV)	log P	Visualisation des molécules
p-tert-octylphenol	6.98	-53.741	-9.306	+0.309	+9.615	4.236	
p-tert-heptylphenol	6.58	-58.945	-8.850	+0.468	+9.318	3.851	
p-tert-hexylphenol	6.24	-52.109	-8.850	+0.468	+9.318	3.560	
p-n-amyphenol	5.51	-55.314	-8.868	+0.434	+9.302	3.371	
p-sec-octylphenol	5.20	-72.101	-8.873	+0.445	+9.318	4.273	
p-sec-decylphenol	5.12	-85.732	-8.875	+0.443	+9.318	4.713	
p-n-heptylphenol	5.01	-69.009	-8.870	+0.431	+9.301	3.916	
p-tert-amylphenol	4.90	-45.327	-8.847	+0.471	+9.318	3.247	
p-tert-octylphenol diethoxylate	4.49	-160.536	-7.016	+0.563	+7.579	3.838	
p-tert-octylphenol tertoxylate	3.91	-103.076	-9.175	+0.439	+9.614	4.596	
p-tert-butylphenol	3.80	-40.584	-8.863	+0.466	+9.329	2.883	
p-sec-butylphenol	3.41	-45.391	-8.868	+0.450	+9.318	3.177	
o-tert-octylphenol	3.03	-62.510	-8.921	+0.415	+9.336	3.932	
p-sec-dodecylphenol	3.03	-96.073	-8.886	+0.440	+9.326	5.212	
p-propylphenol	2.66	-41.613	-8.865	+0.437	+9.302	2.719	
p-cresol	1.000	-29.778	-8.855	+0.430	9.285	1.945	
p-ethylphenol	1.000	-35.966	-8.880	+0.434	+9.314	2.330	
o-tert-butylphenol	1.000	-38.332	-8.906	+0.431	+9.337	2.831	
o-sec-butylphenol	1.000	-44.205	-8.923	+0.425	+9.348	3.109	
m-tert-butylphenol	1.000	-40.538	-8.961	+0.424	+9.385	2.864	

o,p-di-tert-butylphenol	1.000	-56.390	-8.731	+0.506	+9.237	3.977
o-sec-decylphenol	1.000	-83.348	-8.950	+0.408	+9.358	4.637
p-sec-dodecylphenol dipropoxylate	1.000	-201.609	-8.636	+0.735	+9.371	5.138
p-nonylphenol	5.470	-80.663	-8.845	+0.428	+9.273	4.452
p-nonylphenol o-cresol	5.46	-86.508	-8.736	+0.437	+9.173	4.727
o-nonylphenol m-cresol	4.800	-86.494	-9.309	+0.365	+9.674	4.545
o-nonylphenol p-cresol	4.02	-86.710	-8.737	+0.437	+9.174	4.532
p-nonylphenol diethoxylate	3.34	-165.009	-9.303	+0.290	+9.593	4.157
p-nonylphenol propoxylate	1.000	-126.823	-9.276	+0.274	+9.550	4.648

Pour accéder à la totalité de l'étude ,prière de contacter les auteurs Benjamin BOURDON et Grégory BURZICKI, étudiants en seconde année de MST Chimie, option Synthèse Organique et Relations Structure-Activité de l'Université du Havre.

Références

(1) : [Schmieder, Aptula, Routledge, Sumpter, Mekenyan ; *Environmental Toxicology and Chemistry* ; 19 \(7\) ; 1727-1740 ;](#)

(2) : [*Environ. Toxicol.* ; 2004 Feb ; 19 \(1\) ; 45-50 ;](#)

Abstract

Photoinduced toxicity is the toxicity due to UV radiation.(280-400 nm).

UV radiation excites the molecule and elevates its status from singlet to triplet stage.

Induced phototoxicity of polycyclic aromatic molecules(PAH) are studied here and a qsar model for lethal toxicity is proposed as a linear regression between LT50 and the gap energy (Lumo-Homo).

In case of PAH,the process of phototoxicity consist in transformation of dissolved oxygen in a singlet oxygen which react on(and may destroy) biological macromelecules such as DNA

Résumé

28 molécules de la famille des hydrocarbones aromatiques polycycliques(PAH) ont fait l'objet d'une étude "QSARs for photoinduced toxicity" par Mernekyan et all⁽¹⁾ ".

Les données extraites de cette publication concernent les valeurs mesurées ,pour chaque molécule,

- . de l'énergie singlet
- . de l'énergie triplet
- . de la toxicité léthale(LT50).

Dans ce qui suit,et à l'aide du logiciel [Prochemist](#),nous avons,

- modéliser les 28 PAH en mécanique moléculaire
- calculer les énergies Homo et Lumo et le Gap de transition de chaque molécule à l'aide du module semi-empirique(Mopac6.0)
- utiliser le module Qsar et d'analyse de données pour
- a) corréler la valeur du singlet et triplet mesurée et E_{gap} calculé au dessus(régression linéaire).

- b) corrélér la toxicité létale en fonction des descripteurs quantiques(régression linéaire).

1) Modélisation moléculaire

N°	Name	Visualisation
1	Anthracene	
2	Benzo[a]pyrene	
3	Dibenzo[a,h]anthracene	
4	Fluoranthene	
5	Pyrene	
6	Benzo[a]anthracene	
7	Benzo[e]pyrene	
8	Benzo[a]fluorene	
9	Benzo[b]fluorene	
10	Acridine	
11	Benzo[k]fluoranthene	
12	Benzanthrone	
13	Phenanthrene	
14	Fluorene	
15	Carbazole	
16	Triphenylene	
17	Chrysene	
18	Perylene	
19	Benzo[b]anthracene	
20	Benzo[g,h,i]perilene	
21	Coronene	
22	Dibenzo[a,j]anthracene	
23	Benzo[b]chrysene	
24	Benzo[b]triphenylene	
25	Benzene	
26	Naphthalene	
27	Dibenzo[b,i]anthracene	
28	Benzo[a]chrysene	

TABLE 1 : Molecules

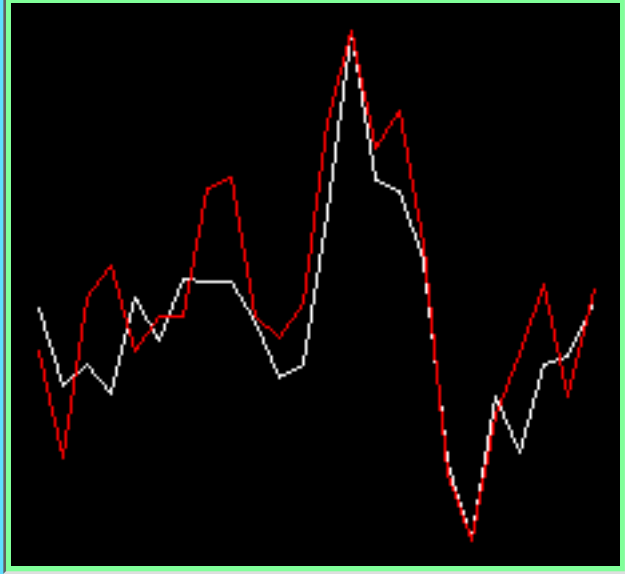
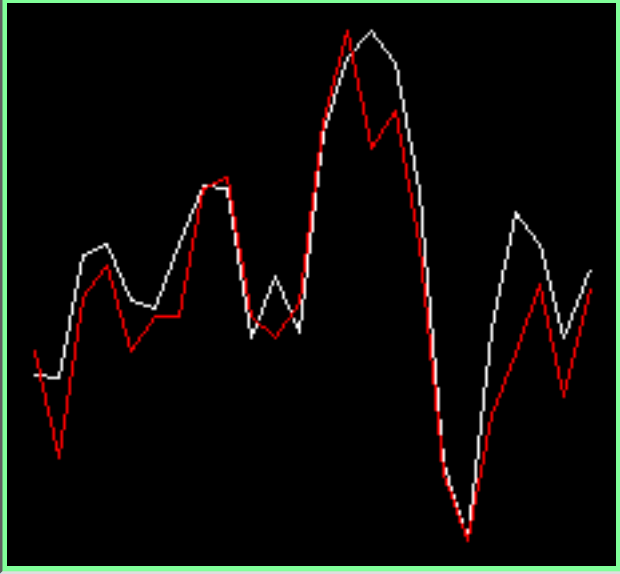
2) Déscripteurs quantiques

La géométrie de chaque molécule a été minimisée en mécanique moléculaire.

L'hamiltonien utilisé en semi-empirique est Pm3.

N°	log 1/LT50	Singlet	Triplet	HOMO-LUMO gap (PM3) eV
1	-2.46	319.0	178.0	7.17
2	-2.43	297.0	177.0	6.73
3	-2.44	303.0	218.0	7.39
4	-2.81	295.0	221.0	7.52
5	-2.31	322.0	203.0	7.16
6	-2.52	310.0	200.0	7.31
7	-2.95	327.0	221.0	7.32
8	-3.17	326.0	241.0	7.85
9	-3.16	326.0	240.0	7.88
10	-1.73	315.0	190.0	7.31
11	-2.89	299.0	211.0	7.22
12	-2.52	303.0	192.0	7.36
13	-3.20	346.0	259.0	8.12
14	-3.20	397.0	284.0	8.50
15	-3.20	355.0	293.0	8.01
16	-3.20	352.0	282.0	8.16
17	-2.54	332.0	239.0	7.61
18	-2.67	275.0	148.0	6.61
19	-2.89	254.0	123.0	6.39
20	-2.36	294.0	193.0	6.90
21	?	278.0	232.0	7.15
22	?	303.0	221.0	7.44
23	?	305.0	190.0	6.99
24	?	320.0	213.0	7.44

TABLE 2 : bibliographic data**3) Relation entre l'energie absorbée et le gap Homo-Lumo**

Singlet	Triplet
	
$E_{\text{singlet}} = -70.50 + 52.05E_{\text{gap}}$	$E_{\text{triplet}} = -339.30 + 74.94E_{\text{gap}}$
F=80.26	F=135.92
R ² =0.785	R ² =0.861
S= 14.01	S= 15.50

4) Relation entre la phototoxicité et le gap Homo-Lumo

Pour obtenir la totalité de l'étude ,prière de contacter les auteurs.

Contact authors :

Work by Melle Le Foll & Melle Verrier

Students from MST "Chimie et Industries Connexes"

Option Synthèse Organique & Relation Structure-Activité

Université du Havre.

Last revised : 15/06/2005

(1) "QSARs for photoinduced toxicity : I. Acute lethality of polycyclic aromatic hydrocarbons to *Daphnia Magna*." : O.G.Mekenyan, G.T.Ankley, G.D. Veith and D. J. Call. *Chemosphere* 1994, 28, 567-582.

(2) "PAH phototoxicity—an ecologically irrelevant phenomenon?":B. G. McDonald, P. M. Chapman. *EVS Environmental Consultants, 195 Pemberton Avenue, North Vancouver, B.C., Canada V7P 2R4* 2002

Etude de l'affinité de pesticide sur des récepteurs androgènes par QSAR

Introduction :

Nos travaux se sont portés sur une publication de [Menekyan](#) parue dans le "SAR and QSAR in Environmental Research" 2002. Ces travaux rapportent la mise au point d'une méthode permettant de déterminer l'affinité d'une molécule sur un récepteur androgène en fonction de la distance maximale séparant deux hétéroatomes d'une même molécule et de leurs charges respectives.

Les molécules permettant la mise au point du test ont été modélisées en mécanique moléculaire et sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1: Modélisation Moléculaire

Molécules	pKi	Modélisation 3D	Molécules	pKi	Modélisation 3D
N°1	3,00		N°2	3,00	
N°3	2,30		N°4	1,82	
N°5	0,96		N°6	0,70	
N°7	0,60		N°8	0,05	
N°9	-0,48		N°10	-0,66	
N°11	-1,26		N°12	-1,48	
N°13	-1,61		N°14	-2,00	
N°15	-2,40		N°16	-2,40	
N°17	-2,70		N°18	-2,70	
N°19	-2,70		N°20	-2,70	
N°21	-2,70				

Tableau 2:

La publication nous indique que pour qu'une molécule ait une affinité ($pK_i > 0,7$) avec un récepteur androgène, elle doit répondre à deux critères :

- la charge doit être comprise entre $-0,322 < Q < -0,312$
- la distance (en angströms) entre les deux hétéroatomes (O, N, F, Cl) les plus éloignés doit être comprise entre

$$10,38 < D < 11,07$$

Si la distance est comprise entre 2 et 9 la molécule est considérée comme inactive.

Nous avons donc mesuré sur les 21 molécules de référence la distance entre les deux hétéroatomes les plus éloignés et calculé leur charges de manière semi-empirique. Puis nous avons fait de même avec les 7 molécules tests données dans la publication (molécules 22 à 28) (tableau 3).

Molécules ayant permis la mise au point du test					
Molécules	pKi	Charges		Distances interatomes	Modélisation 3D
N°1	3,00	-0,3114	-0,3272	10,93	
N°2	3,00	-0,3285	-0,3103	10,73	
N°3	2,30	-0,3152	-0,3045	10,93	
N°4	1,82	-0,3258	-0,3047	10,92	
N°5	0,96	-0,2302	-0,3047	10,93	
N°6	0,70	-0,3145	-0,3048	11,18	
N°7	0,60	-0,3265	-0,3024	10,65	
N°8	0,05	-0,2407	-0,5777	8,02	
N°9	-0,48	0,0578	0,0578	10,20	
N°10	-0,66	-0,2288	-0,2595	12,13	
N°11	-1,26	0,0587	0,0554	9,73	
N°12	-1,48	-0,2426	0,0515	8,24	
N°13	-1,61	0,1164	-0,1036	6,59	
N°14	-2,00	-0,2262	0,0722	8,67	
N°15	-2,40	-0,3094	-0,3274	11,82	
N°16	-2,40	-0,3034	-0,3281	11,80	
N°17	-2,70	-0,2891	-0,3297	11,88	

N°18	-2,70	-0,3104	-0,3125	12,01	
N°19	-2,70	-0,2065	-0,2301	8,94	
N°20	-2,70	-0,2140	0,0751	7,37	
N°21	-2,70	0,0720	-0,3269	6,75	
Molécules test					
Molécules	pKi	Charges		Distances interatomes	Modélisation 3D
N°22	-0,20	-0,3311	0,0661	7,80	
N°23	-0,48	-0,2300	0,2299	9,32	
N°24	-1,63	-0,3350	0,0690	10,68	
N°25	-1,70	-0,3705	0,0627	8,37	
N°26	-1,79	-0,2489	0,0857	10,27	
N°27	-2,54	0,0663	-0,2911	7,82	
N°28	-2,70	0,0865	0,0866	10,62	

Nous avons constaté que le critère de distance n'est pas toujours vérifié, par exemple la molécule N°6 possède une affinité au récepteur (pKi = 0,7) bien qu'elle ait une distance interhétéroatomes = 11,18 supérieure à celle de la règle de décision.

D'autre part, nous n'avons pas pu, malgré nos recherches, découvrir l'origine de la valeur charge dans la publication.

Dans le tableau 3, sont présentées 12 molécules différentes classées selon la règle de décision de la publication, mais aucune information ne définit les classes.

Nous avons donc cherché un lien entre le classement des molécules et les deux descripteurs (charge et distance).

Tableau 3:

Molécules classées dans le groupe 4				
N° CAS	Charges		Distances interatomes	Modélisation 3D
94-81-5	-0,3836	0,0546	11,30	
56425-91-3	-0,1200	-0,0862	8,06	
66441-23-4	0,0637	-0,3639	12,40	
67485-29-4	-0,1401	-0,1357	15,89	
Molécules classées dans le groupe 2				
N° CAS	Charges		Distances interatomes	Modélisation 3D
35554-44-0	0,0677	-0,0993	7,47	
66332-96-5	-0,1283	-0,2183	7,81	
78587-05-0	0,0176	0,0645	10,60	

Molécules classées dans le groupe 1				
N° CAS	Charges		Distances interatomes	Modélisation 3D
28473-03-2	-0,3615	0,0562	9,05	
35367-38-5	-0,0856	0,0665	10,91	
43121-43-3	0,0650	-0,1804	9,89	
60207-90-1	-0,0903	0,0719	7,95	
88671-89-0	0,0664	-0,1725	8,49	

Aucun lien logique n'est apparent entre les molécules de chacun des groupes.

Conclusion:

La totalité de l'étude est disponible auprès des auteurs.

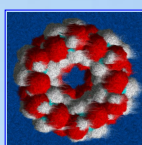
Pour contacter les auteurs :

Travail de *M.Faivre* & *M.Salanson*

étudiants de MST "Chimie et Industries Connexes"

Option Synthèse Organique & Relation Structure-Activité promotion 2005

Université du Havre.



PROCHEMIST

Last revised:01/06/2005
