

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS - SÉTIF1

FACULTÉ DE TECHNOLOGIE

THÈSE

Présentée au Département de Génie des Procédés

Pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT

Domaine : Sciences et Technologie

Filière: Génie des Procédés

Option : Génie des Procédés Pharmaceutiques

Par

BOUOUDEN Walid

THÈME

Conception et réalisation par modélisation moléculaire de nanotubes de carbone (CNTs) et de nitrure de bore (BNNTs) comme vecteurs médicamenteux du Crizotinib dans le traitement ciblé du cancer du poumon.

Soutenue le 04 / 06 / 2022 devant le Jury :

BENTOUHAMI Embarek	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Président
BENGUERBA Yacine	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Directeur de thèse
SOBHI Widad	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Examinatrice
KHEMILI-TALBI Souad	Professeur	Univ. Boumerdes	Examinatrice
CHAFAI Nadjib	M.C.A	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Examinateur

DEDICACES

JE DEDIE CE TRAVAIL :

A mes chers parents

Je ne trouverai jamais assez de mots pour vous exprimer tout l'amour que je vous porte, ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos énormes sacrifices que vous avez consenti pour moi tout le long de ma vie ;

Je prie Allah, Dieu le tout puissant, qu'il vous accorde longue et heureuse vie et qu'il me pardonne la peine que je vous ai infligée durant ces années d'études ;

A tous mes proches qui m'ont accordé leur soutien, y compris mes sœurs et mon frère ;

A tous ceux qui m'ont aidé à réaliser de près ou de loin ce modeste travail.

Je vous dis à tous ;

UN GRAND MERCI

Walid BOUOUDEN

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier particulièrement mon Directeur de thèse **Pr. YACINE BENGUERBA** pour m'avoir encadré pendant ces années avec beaucoup d'enthousiasme. Je lui adresse mes plus sincères remerciements pour la confiance qu'il m'a accordée, et pour avoir toujours fait preuve d'une grande disponibilité à mon égard.

Bien évidemment, l'étape finale de ces années de travail ne pourra être complétée que par l'évaluation et l'appréciation des membres de jury : à savoir, le président **Pr. BENTOUHAMI Embarek** et les examinateurs, **Pr. SOBHI Widad**, **Pr. KHEMLI-TALBI Souad** et **Dr. CHAFAI Nadjib**, à qui j'exprime à travers ces mots, ma profonde reconnaissance pour avoir honoré par leur présence ce jury, accepté de juger ce travail et me faire profiter de leurs expertises.

Un remerciement spécial à tous les membres de ma famille pour leurs encouragements.

Enfin et avec un réel plaisir, je réserve ces lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

Walid BOUOUDEN

Liste des figures	iv
Liste des tableaux	v
Liste des Acronymes et Symboles.....	vi

Introduction générale	1
------------------------------------	---

Chapitre I: Maladies pulmonaires spécifiques

I.1. Introduction	4
I.2. Asthme	4
I.2.1. Facteurs de risque	4
I.2.2. Symptômes cliniques	5
I.2.3. Diagnostic	5
I.2.4. Traitement	5
I.2.5. Évaluation de la maîtrise de l'asthme	6
I.2.6. Coût de l'utilisation des services de santé en asthme	7
I.3. Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)	7
I.4. Cancer broncho-pulmonaire	8
I.4.1. Généralités sur la constitution des poumons et traitement anti-cancereux	9
I.4.2. Cancérogène du cancer broncho-pulmonaire	10
I.4.3. Principes de la cancérogène du cancer broncho-pulmonaire	11
I.4.4. Récepteurs	12
I.4.5. Voies	13
I.4.6. Gènes suppresseurs de tumeur	14

Chapitre II : Nano-vecteurs administrateurs de médicaments

II.1. Introduction.....	18
II.2. Nanoparticules.....	18
II.2.1 Définition et propriétés.....	18
II.2.2 Applications.....	19
II.2.3. Différents types de nanoparticules.....	20
II.2.4. Trois générations de nanoparticules.....	22
II.2.5. Nanoparticules multifonctionnelles.....	24
II.4. Nanotubes de carbone (NTCs).....	25
II.4.1 Description et structure.....	25
II.4.1.a. Différentes formes allotropiques du carbone.....	25
II.4.1.b. Synthèse des nanotubes de carbone.....	28
II.4.1.c. Purification des nanotubes de carbone.....	30
II.4.2. Propriétés technologiques des NTCs.....	31
II.4.2. a. Propriétés mécaniques.....	31

II.4.2.b. Propriétés électriques et optiques.....	31
II.4.2.c. Propriétés chimiques.....	32
II.4.2.d. Fonctionnalisation des nanotubes de carbone.....	32
II.4.3. Applications des NTCs.....	32
II.4.3.a. Applications industrielles.....	32
II.4.3.b. Applications médicales.....	33
II.4.4. Toxicité des NTCs.....	34
II.4.4.a. Exposition aux nanotubes de carbone NTCs.....	34
II.4.4.b. Eléments physiques influençant la toxicité des NTCs.....	35
II.4.4.c. Toxicité des NTCs : recherche actuelle in vivo et in vitro.....	36
II.4.5. Internalisation cellulaire.....	37
II.4.5.a. Internalisation cellulaire des nanoparticules NP.....	37
II.4.5.b. Internalisation cellulaire des nanotubes de carbone (NTCs).....	38

Chapitre III: Etudes Théoriques

III.1. Introduction.....	41
III.2. Modélisation moléculaire.....	41
III.2.1. Méthodes quantiques.....	42
III.2.1.a. Les notions de chimie quantique.....	42
III.2.1.b. L'approximation de Hartree-Fock.....	44
III.2.1.c. La méthodes semi-empiriques.....	45
III.2.1.d. La théorie de la densité fonctionnelle.....	45
III.2.2. Mécanique moléculaire.....	47
III.2.2.a. Le champ de force.....	48
III.2.2.b. La paramétrisation.....	53
III.2.2.c. Les différents champs de force en mécanique moléculaire.....	53
III.3. Minimisation d'énergie.....	54
III.3.1. Méthode de la pente abrupte « Steepest descent ».....	55
III.3.2. Méthode du gradient conjugué.....	55
III.4. Dynamique moléculaire.....	55
III.4.1. Techniques numériques de dynamique moléculaire.....	56
III.4.1.a. L'algorithme de Verlet.....	57
III.4.1.b. L'algorithme de Verlet-leapfrog (algorithme saute-mouton).....	57
III.4.2. Simulations dans différents ensembles thermodynamiques.....	58
III.4.2.a. L'ensemble canonique : Ensemble NVT.....	58
III.4.2.b. L'ensemble isobare-isotherme : Ensemble NPT.....	58
III.4.3. Contrôle de la température et de la pression.....	59
III.4.3.a. Le contrôle de la température.....	59
III.4.3.b. Le contrôle de la pression.....	59
III.5. Principaux programmes utilisés.....	60

**Chapitre IV : Propriétés d'adsorption du médicament anticancéreux crizotinib
sur les nanotubes de carbone**

IV.1. Introduction.....	65
IV.2. Méthode de calcul.....	67
IV.2.1. Implémentation de COSMO-RS.....	68
IV.2.2. Énergies d'interaction.....	69
IV.2.3. Analyse AIM.....	69
IV.3. Résultats et Discussions.....	70
IV.3.1 Optimisation Géométrique.....	70
IV.3.2. Descripteurs moléculaires quantiques (QMD).....	72
IV.3.3. Densité d'états (DOS).....	77
IV.3.4. Etude COSMO-RS.....	79
IV.3.5. Énergies d'interaction.....	84
IV.3.6. Analyse AIM.....	85
Conclusion Générale.....	99
Références bibliographiques.....	102
Annexes.....	118
Résumé	

Liste des figures

	9
Figure I-1. Schéma en vue antérieure de la localisation des deux poumons et du médiastin.....	
Figure I-2. Nœuds lymphatiques concernés par le cancer bronchique selon la classification internationale de Mountain et Dresle	10
Figure II-1. Variété des nanoparticules de vectorisation des principes actifs.....	20
Figure II-2. Les trois générations des nanoparticules (NPs). Il s'agit d'un exemple des nano-émulsions. NP de la première génération totalement nue (A). NP furtive de la deuxième génération (B). NP de la troisième génération avec des agents de ciblage (C) ...	23
Figure II-3. Principe de nanoparticule multifonctionnelle	24
Figure II-4. Structure du fullerène C60	26
Figure II-5. Structure des nanotubes de carbone	27
Figure II-6. Synthèse des NTCs par arc électrique : principe du montage	28
Figure II-7. Principe du montage de synthèse des nanotubes de carbone par ablation laser	29
Figure II-8. Principe de la synthèse de nanotubes par CVD par la technique HiPCO	30
Figure II-9. Image TEM de nanotubes de carbone mono paroi (SWCNTs) synthétisés par la Méthode iPCO	30
Figure II-10. Les mécanismes d'internalisation cellulaire des nanoparticules (NP) par : phagocytose (A), macropinocytose (B), endocytose clathrine-dépendante (C), endocytose clathrine-indépendante ou cavéoline-indépendante (D) endocytose cavéoline-dépendante (E) ou par un transport passif des NP à travers la membrane plasmique (F)	37
Figure II-11. Stratégies proposées pour l'internalisation cellulaire des NTCs	39
Figure III-1. Elongation entre deux atomes	49
Figure III-2. Déformation des angles de valence	50
Figure III-3. Angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4	50
Figure III-4. Couplage élongation-flexion	51
Figure III-5. Courbe d'énergie de Van der Waals	52
Figure III-6. Interactions électrostatiques entre deux atomes	52
Figure III-7. Représentation des minima locaux et du minimum global	54
Figure IV-1. Les orbitales frontières HOMO et LUMO du CZT et du CNT et du BNNT	73
Figure IV-2. Les orbitales frontières HOMO et LUMO du système en interaction CZT-CNT	74
Figure IV-3. Les orbitales frontières HOMO et LUMO du système en interaction CZT-BNNT	74
Figure IV-4. DOS des différentes structures optimisées dans le cas des CNT	78
Figure IV-5. DOS des différentes structures optimisées dans le cas des BNNT.....	78
Figure IV-6. Surfaces latérales et avant COSMO pour (a) médicament CZT, (b) BNNT et (c) CNT. 80	
Figure IV-7. Surfaces latérales et avant COSMO pour (a) CNT, (b) BNNT	81
Figure IV-8. Profils Sigma de a) médicaments CNT, BNNT et CZT, b) complexes B et c) complexes C	82
Figure IV-9. Potentiels sigma : a) médicaments CNT & BNNT & CZT, b) complexes B et c) complexes C	84
Figure IV-10. Les inadéquations, les liaisons hydrogène, van der Waals et les énergies totales en kcal/mol des complexes (a) BNNTs/CZT et (b) CNTs/CZT. CNTs/CZT Complexes	85
Figure IV-11. Graphique moléculaire des complexes CNTs/CZT obtenus à partir de l'analyse AIM. Les petites sphères rouges et les lignes vertes correspondent respectivement aux points de connexion critiques (BCP) et aux chemins de connexion	87

Liste des tableaux

Tableau I-1. Facteurs de risque d'exacerbation de l'asthme chez l'adulte.....	7
Tableau II-1. Données d'exposition aux NTCs par voie respiratoire en milieu professionnel .	35
Tableau IV-1. Structures chimiques 2D et structures 3D optimisées géométriquement du CZT, du fauteuil nanotube de carbone (CNT) et du fauteuil BNN	71
Tableau IV-2. Structures de complexes 3D géométriquement optimisées (Configurations C1 – C4 et B1 – B4)	72
Tableau IV-3. Descripteurs moléculaires quantiques calculés pour les structures les plus stables des complexes médicament-nanotube	75
Tableau IV-4. Propriétés physico-chimiques calculées pour les structures les plus stables des complexes médicament-nanotube dans l'eau	76
Tableau IV-5. Énergies d'adsorption (E_{ads}) et de solvatation (E_{sol}) des complexes médicament-nanotube	77
Tableau IV-6. Paramètres topologiques au BCP des contacts d'interaction dans les complexes CNT/CZT considérés.....	88

Liste des Acronymes et Symboles

Acronyme / Symbole	Définition du terme
3D	Trois Dimensions
AIM	atoms in molecules
ALK	anaplastic lymphoma kinase
B3LYP	Becke à 3 paramètres, Lee, Yang et Parr
BBB	blood-Brain barrier
BCP	bond critical points
BNNTs	boron nitride nanotubes
COSMO-RS	conductor-like screening model for real solvents
c_{HB}	hydrogen bonding strength coefficient
CZT	Crizotinib
D2	Deux Dimensions
D	Le moment dipolaire
DFT	La théorie de la densité fonctionnelle
DFT-D	dispersion-corrected density functional theory
DMol3	density functional calculations on molecules
DNP	double numerical basis site with polarization
DOS	density of states
DWCNTs	double walled carbon Nanotubes
E_{blend}	blend binding energy
E_{ij}	binding energy between constituents i and j
E_{HOMO}	higher occupied molecular orbital energy
E_{LUMO}	lower unoccupied molecular orbital energy
E_{HB}	hydrogen bonding energy
E_{MF}	electrostatic misfit energy
E_{vdW}	van der Waals energy
E_{mix}	total mixture energy
Eads	adsorption energies
E_{sol}	solvation energy
FDA	food and drug administration
FMO	frontier molecular orbitals
$f(r)$	Fukui function
f^+	Cationic Fukui function
f^-	Anionic Fukui function
GGA	generalized gradient approximation
HBA	hydrogen bond acceptors
HBD	hydrogen bond donors

Liste des Acronymes et Symboles

HGFR	hepatocyte growth factor receptor
HOMO	higher occupied molecular orbital
Log (P)	Coefficient Partage
LUMO	lower unoccupied molecular orbital
MWCNTs	multi-walled carbon nanotubes
MM	Mécanique Moléculaire
NTC	carbon nanotubes
NSCLC	non-small cells lung cancer
N	number of electrons
η	La dureté globale
NTs	nanotubes
PBE	Perdew-Burke-Ernzerhof
$p x^i$	σ -profile of component i
$\rho(r)$	electronic density
QMDs	quantum molecular descriptors
SDDSs	smart drug delivery systems
SWCNTs	single walled carbon nanotubes
TZVP	Triple Zeta Valence Plus Polarization
τ_{vdW}	van der Waals fitting parameter
$\mu(\sigma)$	σ -potentials
σ	polarization charge density
σ_{HB}	threshold for hydrogen bonding
a_{eff}	effective contact area
$V(r)$	electronic potential
ω	L'indice d'électrophilicité
χ	Flory-Huggins interaction parameter
x_i	mole fraction
Z	coordination number

Introduction générale

Introduction générale

Le domaine de la nanotechnologie, actuellement, représente une discipline scientifique en pleine effervescence. L'utilisation des nanoparticules, notamment dans le cadre de la médecine (discipline nommée nanomédecine) ouvrirait un champ de potentialité important permettant une énorme amélioration de la détection précoce et du traitement de nombreuses pathologies. Les nanoparticules (NP) permettent de délivrer un agent de contraste ou thérapeutique sélectivement vers une zone ciblée. Il existe différents types de nanoparticules qui se distinguent selon la composition du cœur organique ou inorganique [1].

Parmi les éléments de la famille de ces nanoparticules, il y a d'une part, les nanotubes de carbone (NTC) qui ont suscité une grande attention dans la société scientifique en raison de leurs excellentes propriétés mécaniques, optiques, électroniques et physico-chimiques ainsi que de leur structure extraordinaire, qui les rendent largement applicables dans un grand domaine scientifique. Les utilisations des NTC dans le domaine biomédical se sont considérablement accrues au cours de la dernière décennie. Leur capacité à pénétrer dans les cellules, leur faible toxicité, leur surface spécifique élevée, l'amélioration du transport ciblé des médicaments, en font des nanomatériaux prometteurs pour le système de consommation de médicaments avec ciblage de leur administration aux cellules cancéreuses [2].

D'autre part, il existe aussi les (BNNT) qui représentent une classe passionnante de matériaux tubulaires inorganiques. Ils sont naturellement non cytotoxiques et ont la capacité de réagir avec des groupes chimiques pour se lier aux protéines et aux cellules, ce qui en fait des matériaux appropriés pour une utilisation en tant que biocapteurs en nano-médecine [3].

Ces deux familles de NP interviennent de plus en plus dans le traitement des maladies pulmonaires notamment l'asthme, où les sujets sont exposés à plusieurs maladies respiratoires chroniques posant un grave problème de santé publique en raison de leur fréquence, de leur gravité, de leurs incidences économiques, dont l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), le cancer du poumon, la tuberculose et la fibrose kystique [4]

Parmi ces cancers du poumon il existe trois principaux types de traitements : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements systémiques (ou généraux) comme la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou l'immunothérapie. Ces options thérapeutiques peuvent être utilisées seules ou associées. La prise en charge des cancers pulmonaires avancés a été transformée ces dernières années par la personnalisation des traitements qui peuvent présenter plusieurs effets indésirables [5]. A ce stade, une question primordiale se pose : comment le

principe actif (avec des concentrations suffisantes pour être efficaces) pourrait-il cibler les zones malades sans toucher les cellules saines et sans induire des dégâts ainsi qu'une accumulation toxique dans d'autres tissus ? D'où, la nécessité primordiale de développer des vecteurs de principe actif pour une délivrance spécifique du médicament vers leur site actif [6],

Dans ce sens, notre thèse débute par une introduction générale sur l'objectif de notre travail, suivie de quatre chapitres essentiels que sont :

-Le chapitre-I, est consacré à des généralités sur les poumons et les maladies respiratoires chroniques qui peuvent les affecter,

-Le chapitre-II, porte sur l'utilisation de la nanotechnologie dans le domaine médical (les nanoparticules) où parmi les applications les plus avancées dans ce domaine, se situe la délivrance de médicaments, et notamment le développement de thérapies ciblées anti-cancéreuse où les nanotubes ont été choisis par rapport à d'autres composés vu leur meilleure délivrance d'agents thérapeutiques dans la zone d'intérêt tout en limitant leur arrivée dans d'autres tissus.

-Le chapitre-III, porte sur la définition et les principes des méthodes de modélisation moléculaire pour comprendre la structure et les différentes propriétés physico-chimiques des complexes nanotubes-médicament. Ces méthodes peuvent être réparties en trois catégories : Les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire.

-Le chapitre-IV, présente une étude comparative de l'affinité entre les nanotubes de carbone (NTC) et les nanotubes de bore de nitrure (BNNT) en tant que nanovecteurs vis-à-vis de la molécule médicamenteuse Crizotinib, en utilisant les calculs DFT dans les phases aqueuse et gazeuse.

Enfin, une conclusion générale accompagnée des perspectives à entreprendre, clôture cette thèse.

Chapitre I

Maladies pulmonaires spécifiques

I.1. Introduction

Plusieurs millions de personnes sont touchées par une maladie respiratoire importante. Près de 60 000 hospitalisations causées par une maladie respiratoire sont répertoriées annuellement et le taux d'hospitalisation est 30% plus élevé chez les hommes comparativement aux femmes. De plus, 5 000 décès par année sont causés par une maladie respiratoire, ce qui représente environ 10% de l'ensemble des décès annuels [7].

L'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), le cancer du poumon, la tuberculose et la fibrose kystique sont les cinq maladies respiratoires les plus prévalentes. Touchant le plus grand nombre de personnes [8]. Ces maladies ont des répercussions sur les individus de tous les groupes d'âge, peu importe leur genre, leur culture ainsi que leurs antécédents de santé.

Ces maladies respiratoires ont également des répercussions économiques très importantes sur le système de soins de santé. Ces coûts incluent les frais directs de soins de santé tels que les hospitalisations, les consultations médicales, la recherche et les médicaments et représentaient environ 5,7 milliards de dollars en 2007 [9]. À cette même date, les coûts indirects liés à l'invalidité et à la mortalité des patients représentaient un montant supplémentaire de 6,72 milliards de dollars [8].

I.2. L'asthme est une maladie très prévalente et affecte tous les groupes d'âge. Environ 235 millions de personnes, provenant des différents continents, souffrent d'asthme et la plupart des décès liés à cette maladie surviennent dans des pays à faible et moyen revenu. En effet, l'asthme est une maladie pulmonaire chronique associée à une inflammation des voies aériennes à prédominance éosinophilique et caractérisée par une obstruction bronchique réversible. Les lignes directrices Canadiennes pour l'asthme, mis à jour en 2012, définissent l'asthme comme étant une « atteinte inflammatoire des voies aériennes caractérisée par des symptômes paroxystiques ou persistants, comme la dyspnée, l'oppression thoracique, les sibilances, la production de mucus et la toux, associés à une obstruction variable du passage de l'air et à des degrés divers d'hyperréactivité des voies aériennes à des stimuli endogènes ou exogènes » [10].

I.2.1. Facteurs de risque

Ils sont associés à l'asthme sont, entre autres, la prédisposition génétique et l'exposition environnementale à des substances inhalées et/ou des particules pouvant provoquer une réaction allergique ou une irritation des voies respiratoires, par exemple, la poussière (allergène

intérieur), le pollen (allergène extérieur), le tabagisme ou la fumée secondaire. Encore aujourd'hui, le tabagisme est le facteur de risque le plus important dans le développement des maladies respiratoires chroniques [11].

I.2.2. Symptômes cliniques

Ils se manifestent par de la toux, une respiration sifflante, des expectorations, une oppression thoracique ainsi qu'une dyspnée. Il existe des traitements qui peuvent soulager les différents symptômes associés à l'asthme, mais bien qu'ils assurent une meilleure maîtrise de la maladie, ils ne permettent pas la guérison complète. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont à la base du traitement de l'asthme. Ils peuvent être donnés seuls ou combinés à un bronchodilatateur β 2-agonistes à longue durée d'action (BALA) [9, 10]. Pour assurer une efficacité maximale de la médication, il faut d'abord minimiser l'exposition aux facteurs aggravants l'inflammation ou l'irritation des voies respiratoires, en contrôlant l'environnement de la personne atteinte d'asthme [12].

I.2.3. Diagnostic

Habituellement, les crises d'asthme sont plus intenses au lever et au coucher et peuvent être déclenchés par l'exercice, des allergènes, l'air froid et même par un rire prolongé [13]. Une nouvelle avenue pour le diagnostic de l'asthme résiderait dans la mesure de l'oxyde nitrique exhalé (FENO), cet outil pourrait être jumelé au décompte d'éosinophiles présents dans les expectorations et à la spirométrie pour faciliter le diagnostic de l'asthme. Toutefois, la relation exacte entre la fraction FENO et la physiopathologie de l'asthme reste encore à définir [14]. Idéalement, le diagnostic d'asthme chez un patient devrait être confirmé avant le début du traitement, car il est plus difficile de le poser lorsque le patient est sous traitement. Selon une étude parue en 2012, la réussite d'un traitement en asthme passe par l'éducation et la participation des patients, ainsi que par l'adhésion de ces derniers à leur médication [15].

I.2.4. Traitement

Il existe deux grandes catégories de traitements utilisés en asthme. La première catégorie de traitements est appelée la médication d'entretien. Ils sont utilisés sur une base quotidienne et permettent la réduction de l'inflammation, le contrôle des symptômes et la réduction du risque d'exacerbations et l'amélioration de la fonction pulmonaire. Le traitement d'entretien devrait être initié le plus rapidement possible une fois le diagnostic d'asthme persistant confirmé.

La deuxième catégorie de traitement se nomme la médication de secours. Ces médicaments sont prescrits pour être utilisés au besoin. Ils permettent de désamorcer les symptômes d'asthme. La diminution de l'utilisation de la médication de secours ou son arrêt, est un bon indicateur de l'atteinte de la maîtrise de l'asthme et de l'efficacité du traitement d'entretien du patient. Finalement, dans le cas d'un asthme avec symptômes persistants malgré l'utilisation des plus hautes doses du traitement d'entretien, un spécialiste pourrait ajouter au traitement du patient un ACLA, un Anti-immunoglobuline E (anti-IgE) ou encore un CSO [16].

I.2.5. Évaluation de la maîtrise de l'asthme

Lors de l'évaluation de la maîtrise de l'asthme d'un patient, il est primordial de tenir compte des deux composantes que sont le contrôle des symptômes et le risque futur d'exacerbations. La mesure de la fonction pulmonaire est une partie importante de l'évaluation du risque futur d'exacerbation. Elle devrait être mesurée lorsqu'on commence un nouveau traitement, reprise 3 à 6 mois suivant le début du traitement ainsi que périodiquement par la suite. Une discordance entre les symptômes et la mesure de fonction pulmonaire devrait inciter une investigation plus approfondie [17]. Il existe trois catégories d'outils pour l'évaluation de la maîtrise de l'asthme. -Premièrement, les outils simples de mesure pouvant être utilisés pour identifier rapidement les patients pour qui une évaluation plus approfondie est nécessaire, incluant le Royal College of Physicians (RCP) Three Questions'tool et le 30-second Asthma Test. -Deuxièmement, le consensus-based GINA symptom control tool, fait partie des outils catégoriques, permettant la classification des symptômes d'asthme de manière numérique, et qui, jumelé à l'évaluation des facteurs de risque d'exacerbation de l'asthme chez l'adulte (**Tableau I-1**), peut servir de guide dans le choix de traitement [18]. -Troisièmement, il existe aussi des outils de classification numérique du contrôle de l'asthme, tels que l'Asthma Control Questionnaire (ACQ) et l'Asthma Control Test (ACT), permettant de faire la distinction entre différents niveaux de contrôle des symptômes de l'asthme. Les outils numériques sont généralement plus sensibles aux changements dans le contrôle des symptômes de l'asthme, comparativement aux outils catégoriques [19].

Tableau I-1. Facteurs de risque d'exacerbation de l'asthme chez l'adulte

Avoir au moins un de ces facteurs de risque augmente le risque d'exacerbation même si les symptômes de l'asthme sont sous contrôle.
Mauvais contrôle des symptômes d'asthme
<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes diurnes d'asthme plus de 2 fois/semaine <ul style="list-style-type: none"> • Réveil nocturne causé par l'asthme • Utilisation de la médication de secours plus de 2 fois/semaine <ul style="list-style-type: none"> • Limitation des activités causée par l'asthme
Utilisation élevée de BACA (augmentation de la mortalité si >1 inhalateurs x 200-doses/mois)
Utilisation inadéquate de CSI (non prescrit, mauvaise adhésion ou mauvaise technique d'inhalation)
VEMS < 60% de la valeur prédite
Problèmes psychosociaux ou socioéconomiques majeurs
Comorbidités tels que l'obésité, rhinosinusite, allergies à la nourriture confirmées
Éosinophilie sanguine ou dans les expectorations
Grossesse
Intubation ou soins intensifs pour asthme
≥ 1 exacerbation sévère dans les 12 derniers mois

I.2.6. Coût de l'utilisation des services de santé en asthme

Aux États-Unis, les coûts annuels liés à l'asthme sont d'environ 15 milliards de dollars Américain et 80% de ces coûts directs sont engendrés par 10-20% des asthmatiques [17]. En 2011 au Canada, l'asthme a engendré des coûts de 1,8 milliard de dollars [21].

I.3. Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Elle englobe deux entités cliniques, la bronchite chronique et l'emphysème. C'est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une obstruction des voies respiratoires persistante et progressive, associée à une réponse inflammatoire chronique au niveau des voies respiratoires lors du contact avec des particules et gaz nocifs. À l'échelle mondiale, en 2005, environ 65 millions de personnes vivaient avec un diagnostic de MPOC. De ces personnes, plus de trois millions sont décédées au cours de cette même année. Ces données proviennent de pays où les habitants ont majoritairement un revenu élevé. Au Canada, entre 5 et 15% de la population âgée de 35 à 79 ans rencontreraient les critères indiquant la présence d'une MPOC, alors que seulement 4% de la population canadienne et le même pourcentage de la population québécoise rapportent avoir eu un diagnostic de MPOC posé par un médecin. La MPOC est la cause d'hospitalisation canadienne la plus fréquente parmi les principales maladies chroniques que

sont l'angine, l'insuffisance cardiaque, le diabète et l'hypertension artérielle. De plus, c'est la seule maladie chronique pour laquelle un accroissement de la mortalité est observé ces dernières années [22]

I.4. Le cancer broncho-pulmonaire est responsable de la plus grande mortalité par cancer dans le monde. Il constitue un véritable problème de santé publique [23].

Dans la grande majorité des cas, les cancers du poumon sont causés par le tabagisme. Cependant, d'autres facteurs environnementaux peuvent contribuer à la carcinogénèse agissant souvent comme facteurs synergique avec le tabac [24].

Découvert fortuitement sur imagerie ou suspecté devant des symptômes respiratoires, le cancer broncho-pulmonaire primitif est souvent diagnostiqué tardivement. Seul l'examen anatomopathologique permet de poser le diagnostic avec certitude.

Le cancer du poumon est divisé en deux grandes entités histologiques :

- les Carcinomes Bronchiques à Petites Cellules (CBPC), environ 15% des cas et,
- les Carcinomes Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC), environ 85% des cas.

Durant la dernière décennie, la compréhension des aspects moléculaires et biologiques de la croissance du cancer a conduit à la découverte de plusieurs mutations et altérations génétiques. Parmi les modifications moléculaires du cancer bronchique on retrouve le réarrangement ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) qui représente environ 3% -7% des CBNPC.

Ainsi, la caractérisation moléculaire a permis de modifier radicalement le paradigme de la prise en charge des CBNPC au stade avancé : de la chimiothérapie, longtemps considérée comme la pierre angulaire du traitement, aux thérapies ciblées, permettant une amélioration significative de la qualité de vie et de la durée de survie [25].

I.4.1. Généralités sur la constitution des poumons et traitement anti-cancereux

✓ Anatomie descriptive

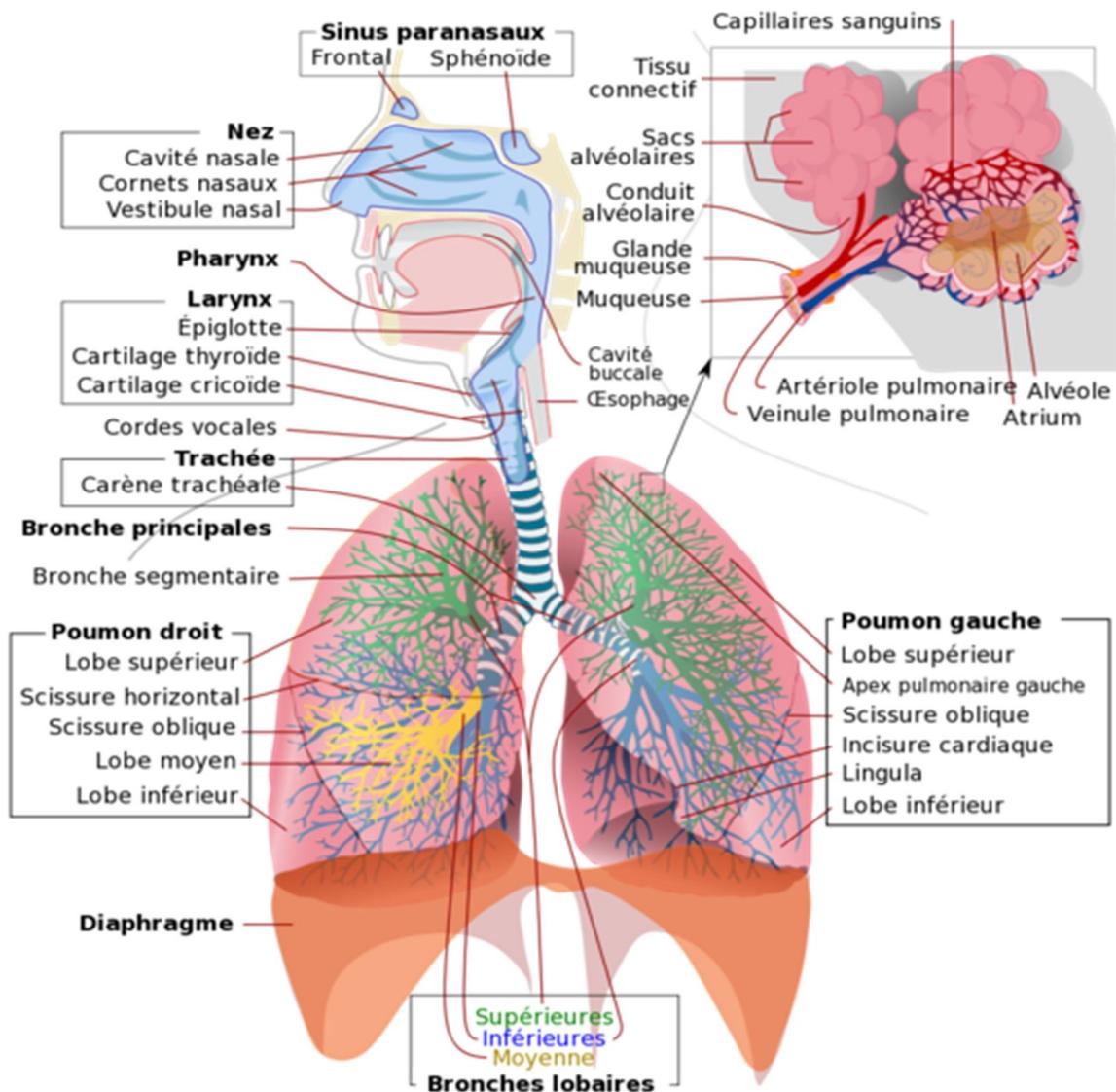


Figure I-1. Vue intérieure de la localisation des deux poumons et du médiastin

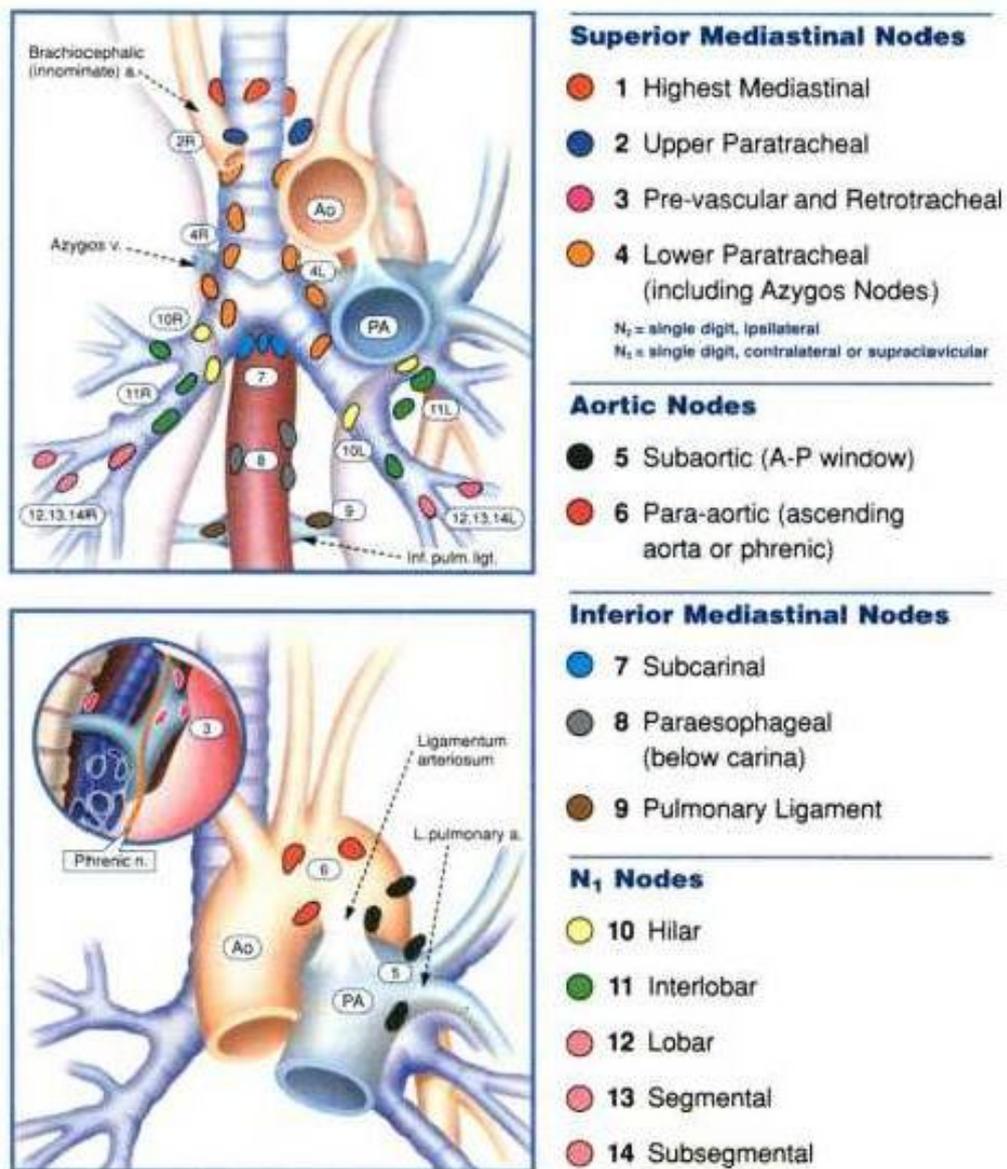


Figure I-2. Nœuds lymphatiques concernés par le cancer bronchique selon la classification internationale de Mountain et Dres

I.4.2. Cancérogénèse du cancer broncho-pulmonaire

Les cellules cancéreuses - celles du cancer broncho-pulmonaire entre autres- présentent des altérations génétiques (acquises ou parfois héritées), elles résultent d'une instabilité génomique qui s'installe progressivement par instabilité chromosomique et/ou instabilité microsatellitaire (MSI), ces deux mécanismes n'étant pas exclusifs l'un de l'autre. Une succession d'évènements, épigénétiques et génétiques, impliquant un grand nombre de gènes, transforme l'épithélium normal en cancer. Le développement de mutations sur les gènes de réparation et de maintenance de l'ADN, (oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur), ainsi que des modifications

épigénétiques (notamment la méthylation anormale de promoteurs de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et la dysrégulation des micro ARNs) jouent un rôle fondamental dans l'initiation et le développement des tumeurs malignes [26].

Globalement, la transformation maligne est rapportée à six altérations cellulaires qui se développent sur les altérations génomiques des cellules [27].

- Une indépendance vis à vis des signaux de croissance ;
- Une insensibilité aux signaux d'arrêt de croissance ;
- Un échappement à l'apoptose ;
- Un potentiel de multiplication illimité ;
- Une induction de néo-angiogenèse ;
- Un potentiel métastatique.

I.4.3. Principes de la cancérogenèse du cancer broncho-pulmonaire

En ce qui concerne l'apparition du cancer bronchique, trois théories ont été avancées [28] :

Une cancérogenèse par étapes successives où les nouvelles cellules cancéreuses ont un avantage sur les autres et se développent ainsi ;

- L'existence de cellules souches cancéreuses à l'origine de la totalité de la tumeur ;
- La survenue de mutations motrices avec la présence des mutations qui induisent et entretiennent l'oncogenèse associées à une addiction oncogénique où les cellules cancéreuses deviennent dépendantes des signaux des mutants oncogéniques. Dans 2 à 50% des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC), l'instabilité génomique n'intéresse qu'un unique locus chromosomique. Les anomalies surviennent dans l'épithélium normal puis leur nombre et leur sévérité augmente avec l'aggravation des lésions préneoplasiques. L'anomalie la plus fréquente (retrouvée dans 90%) connue à ce jour est la perte allélique dans la région 3p [29].

Il semblerait que l'on retrouve au niveau de la région 3p des gènes suppresseurs de tumeur tels que RASSF1 (Ras association domain family), LMD1, SEMA38, SEMA3F et FHIT (fragile histidine triade). Le rôle de FHIT est controversé mais une délétion homozygote est identifiée dans un grand nombre de lésions préneoplasiques et dans les cas de cancers. RASSF1 est un gène suppresseur de tumeur qui régule négativement la voie RAS-MAPK ainsi que la progression cellulaire en empêchant la dégradation de la protéine p53. Dans 40% des CBNPC,

son promoteur est inactivé par méthylation. SEMA3F et SEMA3B font partie de la famille des sémaphorines et seraient des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans l'apoptose et la croissance cellulaire. Des pertes d'hétérozygotie sont également observées en 9p21 (gène p16), en 8p21-23, 13q14 (gène Rb) et 17p13 (p53). Dans 85% des cas de dysplasies, on observe une aneuploïdie intéressant notamment les gènes EGFR et MYC [30].

I.4.4. Récepteurs

La fixation du facteur de croissance sur le récepteur permet sa dimérisation et l'autophosphorylation du domaine tyrosine kinase suivie de l'activation en cascade de voies de signalisation intracellulaire favorisant la prolifération, l'angiogenèse et l'inhibition de l'apoptose.

Cette famille de RTK comprend quatre types de récepteurs : HER1 (classiquement EGFR), HER2, HER3 et HER4.

Les récepteurs à EGF (ou ERB) sont des protéines transmembranaires qui appartiennent à la famille des récepteurs à tyrosine kinase (RTK). Ils sont composés de trois domaines :

- Extra-membranaire (fixation du ligand) ;
- Transmembranaire ;
- Intracellulaire (activité tyrosine kinase).

La protéine EGFR est un récepteur membranaire, ubiquitaire, elle est codée par un gène situé en 7p12-13.

Les mutations les plus fréquentes sont situées sur le domaine tyrosine kinase codant pour les exons 18 à 21. Les mutations prédictives de réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase dits TKI (tyrosine kinase inhibitors) sont les mutations sur l'exon 21 et les délétions sur l'exon 19 qui représentent plus de 85% des mutations. Les autres mutations plus rares sont les substitutions dans l'exon 18 et les insertions de 1 à 3 codons dans l'exon 20. Les insertions dans l'exon 20 semblent être associées à un défaut de sensibilité aux TKI. Ces mutations sont souvent associées à une amplification génique, elle-même corrélée à la surexpression protéique mais qui n'est pas prédictive de la réponse à la thérapie ciblée [31].

Les inhibiteurs des tyrosines kinases de l'EGFR ont l'avantage d'avoir peu d'effets secondaires et leur administration est non invasive (per os). Cependant, la majorité des patients initialement répondeurs progressent après 6 à 18 mois de traitement, une partie de ces résistances acquises

étant liée à la présence d'une autre mutation, située sur l'exon 20 empêchant la fixation des TKI. Cette mutation de résistance qui est parfois détectée au stade initial de la maladie ne doit pas faire récuser la thérapie par TKI. L'hyper expression gène c-erb-2 est retrouvée dans les cancers non à petites cellules, et traduit un mauvais pronostic dans les adénocarcinomes [32].

I.4.5. Voies

➤ La voie RAS/RAF/MAP :

La famille RAS comporte 3 membres nommées HRAS, KRAS et NRAS. Ce sont des protéines G assurant la transduction du signal grâce à l'échange GDP à GTP. La protéine KRAS a la capacité d'activer la cascade RAS/RAF/MEK/ERK. C'est également celle qui est le plus fréquemment mutée [40].

➤ La voie PI3KCA/AKT/ mTOR :

Cette voie, qui a été la première à être identifiée dans les années 1990, est en aval d'EGFR. Elle est activée précocement dans la carcinogénèse pulmonaire, elle joue un rôle dans la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et la synthèse des protéines.

➤ La voie PI3KCA (phosphatidyliositol 3-kinase) est activée par de nombreux récepteurs membranaires, la phosphorylation de PI3KCA permet d'activer en cascade AKT puis mTOR (mammalian target of rapamycin). Des mutations ou des amplifications de PI3KCA sont identifiées dans respectivement 2% et 17% des cancers pulmonaires non à petites cellules [33]

➤ La voie IC-myc, N-myc et L-myc :

Ils codent pour des protéines MYC intervenant dans le passage des 42 phases G1 à S du cycle cellulaire. Ils sont amplifiés dans 10 à 20% des tumeurs bronchiques. Un membre de la famille génique MYC est amplifié ou surexprimé dans 60% des lignées de carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC). Tandis que le C-myc qui joue un rôle dans la prolifération et la différenciation cellulaire est amplifié dans 10% des CNPC et surexprimé dans 45% [35].

➤ La voie HGF/MET :

La protéine MET (mesenchymal epithelial transition factor) est un récepteur dont le ligand est HGF (hepatocyte growth factor). Elle peut notamment activer des voies telles que RAS/RAF/MAP ou PI3K /AKT/mTOR, elle est impliquée dans la prolifération cellulaire, l'invasion, la migration et l'angiogenèse des tumeurs. La voie HGF/MET peut être dérégulée par une surexpression de HGF ou MET, une amplification, ou des mutations du gène MET.

L'amplification de MET est présente dans 1 à 5% des cancers pulmonaires non à petites cellules et est associée à un faible pronostic. Engelman et ses collaborateurs ont rapporté que 22% des cancers présentant une résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) de EGFR ont une amplification de MET et que cette résistance pouvait parfois être inhibée par la prise de TKI de MET. Cette équipe a également montrée que l'amplification de MET pouvait engendrer des résistances aux TKI de EGFR [36].

➤ La voie ALK

En 2007, pour la première fois, une protéine de fusion impliquant le gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) et le gène EML4 (Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4) a été décrite. Cette protéine de fusion est présente dans 3 à 7% des CBNPC. Elle résulte d'une inversion au sein du bras court du chromosome 2, liant un intron de EML443 à l'intron 19 du gène ALK en 2p23. S'il est admis que le point de cassure de ALK ne varie pas, en revanche EML4 peut être scindé à proximité des exons 2, 6, 13, 14, 15, 18 ou 20. En fonction des points de cassure, la taille des protéines de fusion EML4-ALK varie, la littérature rapporte à ce jour que treize variantes ont été identifiées. Cependant, on ne sait pas si leur implication oncogénique est différente [37].

Les protéines de fusion du gène ALK ont un potentiel oncogénique déclenché par le fonctionnement aberrant du site tyrosine kinase de ALK. Tout comme les protéines sauvages ALK, elles activent de nombreuses cascades qui interagissent les unes avec les autres. Dernièrement, différentes voies ont été étudiées dont trois sont considérées comme les plus pertinentes. Il s'agit des voies RAS-ERK (Ras-Extracellular Signal Regulated Kinase), JAK STAT (Janus Kinase Signal Transducers and Activators of Transcription) et enfin PI3K (Phosphatidylinositol 3-Kinase) [38].

I.4.6. Les gènes suppresseurs de tumeur

La perte de matériel chromosomique et les modifications épigénétiques (hyperméthylation) sont les mécanismes les plus fréquemment impliqués dans l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur. Les gènes les plus souvent délétés sont P53, Rb 1 et P16 [39].

➤ Le gène LKB1 ou STK11 :

La protéine STK11 est une sérine /thréonine kinase, identifiée en 1997 en raison de son implication dans le syndrome de Peutz-Jeghers. Cette protéine est mutée chez 30% des patients caucasiens présentant un adénocarcinome pulmonaire.

Des chercheurs ont démontré que les délétions de STK11, chez des modèles murins mutés pour KRAS et porteurs d'un CBP, favorisent la 44 prolifération, l'invasion et les métastases tumorales mais qu'une mutation unique de STK11 n'engendre pas l'apparition d'un CBP [40].

➤ Le gène P53

Il a pour la première fois été décrit en 1979. Le gène P53 est situé sur le bras court du chromosome 17 (17p13). Il est constitué de 11 exons et code pour un facteur transcription de 53 kD a impliqué dans un grand nombre de processus biologiques comme la réparation de l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire ou encore l'apoptose [41].

Les mutations du gène p53 aboutissent à la formation d'une protéine anormale et sont présentes dans environ 70% des tumeurs bronchiques. Elles sont présentes dans les états préneoplasiques, la fréquence augmentant avec le degré de dysplasie [42].

Une perte d'hétérozygotie est détectée dans environ 50% des CBNPC. Plusieurs études montrent que les mutations de P53 seraient plus fréquentes dans les carcinomes épidermoïdes que dans les adénocarcinomes, les mécanismes mutationnels diffèrent pour ces deux types histologiques. Il semblerait également que les mutations de P53 soient conservées dans la progression tumorale et dans l'extension métastatique [43].

Le tabac serait l'un des protagonistes à l'origine des mutations de P53, en effet selon certaines études, elles seraient présentes chez 26 à 71% des patients fumeurs contre 8 à 47% des patients non-fumeurs. Par contre les études sont pour l'instant contradictoires en ce qui concerne le lien entre exposition à l'amiante et mutations de p53 [45].

➤ La voie Rb IP16

La protéine Rb a un rôle majeur dans l'arrêt de la phase G1 en cas de répllication anormale de l'ADN. Une perte d'expression de Rb, par phosphorylation, est identifiée dans 15% des CBNPC, mais n'est jamais observée dans les lésions préneoplasiques. Deux mécanismes sont impliqués, l'inactivation de la protéine p16 et la surexpression de la cycline D1 [45].

Conclusion

Les maladies respiratoires chroniques sont des maladies chroniques qui affectent les voies aériennes et d'autres parties du poumon. Parmi les plus courantes, on retrouve l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et le cancer du poumon

✓ L'asthme est une maladie chronique qui se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante et dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre. Les symptômes peuvent se manifester plusieurs fois par jour ou par semaine et s'aggravent chez certains sujets lors d'un effort physique ou pendant la nuit.

Environ 235 millions de personnes en souffrent actuellement dans le monde. C'est la maladie chronique la plus courante chez l'enfant.

✓ La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) englobe deux entités cliniques, la bronchite chronique et l'emphysème. C'est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une obstruction des voies respiratoires persistante et progressive, associée à une réponse inflammatoire chronique au niveau des voies respiratoires lors du contact avec des particules et gaz nocifs.

✓ Le cancer du poumon atteint chaque année plus d'un million de personnes dans le monde. Il atteint les cellules des bronches ou les cellules qui tapissent les alvéoles pulmonaires. On distingue deux types de cancers bronchiques qui n'ont pas le même aspect au microscope et ne réagissent pas de la même façon aux traitements contre le cancer :

- Les cancers dits « non à petites cellules » sont les plus fréquents (environ 80 % des cas),
- Les cancers dits « à petites cellules » qui représentent 15 à 20 % des cancers bronchiques

Chapitre II

Nanovecteurs administrateurs de médicaments

II.1. Introduction

Le domaine de la nanotechnologie, actuellement, représente une discipline scientifique en pleine effervescence. L'utilisation des nanoparticules, notamment dans le cadre de la médecine (discipline nommée nano-médecine) ouvrirait un champ de potentialité important permettant une énorme amélioration de la détection précoce et du traitement de nombreuses pathologies telles que les cancers, les maladies auto-immunes ou infectieuses. Par conséquent, le développement de cette discipline constitue un enjeu majeur de santé publique [46].

Ces dernières années, les nanoparticules (NP_s) constituent des plateformes très prometteuses de la recherche dans plusieurs domaines tels que la biologie, la physique et la chimie. Ainsi, les NPs permettent de délivrer un agent de contraste ou thérapeutique sélectivement vers une zone ciblée, telle qu'une cellule par exemple. Dans ce chapitre, nous présenterons les principaux types de nanoparticules servant à la vectorisation (nanovecteurs) utilisées en nanomédecine ainsi que leurs propriétés et leurs applications. Ce chapitre s'intéressera ensuite aux propriétés des NTC et BNNT et au choix de ce type de vecteur [47].

II.2. Nanoparticules**II.2.1 Définition et propriétés**

Les nanoparticules sont constituées d'un assemblage atomique aboutissant à une structure de taille nanométrique comprise entre 1 à 100 nm. Les nanoparticules sont caractérisées par leur taille (nanométrique) qui peut offrir alors une énorme surface spécifique et une stabilité importante. Ainsi, les nanoparticules peuvent former des dispersions homogènes qui ne sédimentent pas, et sont capables par exemple d'arriver à leurs cibles cellulaires de manière sélective. Par conséquent, ces nanoparticules peuvent jouer un rôle important dans la vectorisation ciblée prometteuse des principes actifs. Parmi les applications les plus avancées dans ce domaine, se situe le cheminement de délivrance ciblée des médicaments, et notamment le développement de thérapies ciblées anti-cancéreuses. Cela permet, d'une part, d'augmenter la sélectivité des molécules anti-tumorales délivrées par les complexes de nanoparticules, et d'autre part, de réduire les effets secondaires résultants de la chimiothérapie [48].

Aujourd'hui, il existe un défi majeur de la prévention, de la localisation et du traitement des pathologies cancéreuses pour la délivrance des principes actifs vers leurs cibles (tissus, cellules) [49]. A ce niveau, une question importante se pose : comment le principe actif (avec des concentrations suffisantes pour être efficaces) pourrait-il cibler les zones malades sans toucher

les cellules saines et sans induire des dégâts ainsi qu'une accumulation toxique dans d'autres tissus ? A noter que malgré l'efficacité du traitement, les conséquences inacceptables et inappropriées peuvent aboutir à l'abandonner.

Par ailleurs, les principes actifs (95% possèdent des propriétés pharmacocinétiques faibles) ne peuvent pas traverser les différentes barrières qui séparent le site d'administration du médicament de son site d'action. Ceci est dû à leurs caractéristiques physico-chimiques (hydrophilie, poids moléculaire, etc...) peu efficaces pour une meilleure absorption, et qui peuvent aboutir à une dégradation, une métabolisation ou une élimination de ces principes actifs. Par conséquent, les traitements actuels, ne pourraient pas atteindre leur cible. D'où, la nécessité primordiale de développer des nanovecteurs de principes actifs pour une délivrance spécifique des médicaments vers leur site actif [50].

II.2.2 Applications

Les champs d'applications des nanoparticules sont très vastes. Comme nous l'avons dit précédemment, les nanoparticules sont connues surtout pour délivrer des principes actifs thérapeutiques et diagnostics vers une cible donnée. Au niveau thérapeutique, nous pouvons citer quelques exemples de nanoparticules.

✓ **La radiothérapie** permet de détruire des cellules présentes à proximité d'une source de rayonnements radioactifs. L'intérêt des nanoparticules est alors de véhiculer la source radioactive directement au niveau de la zone à traiter. D'autre part, l'hyperthermie permet d'échauffer localement la zone cible grâce à des nanoparticules avec une augmentation de la température (vers 45°C) pour induire l'apoptose des cellules ciblées présentes à proximité de la source de chaleur (champ magnétique extérieur ou laser). Par conséquent, l'hyperthermie possède le même objectif que la radiothérapie.

✓ **La thérapie photodynamique** permet de produire des radicaux libres oxydants par des molécules photosensibles qui absorbent un rayonnement lumineux. Ce processus induit la mort des cellules environnantes. Ainsi, les nanoparticules sont des transporteurs de molécules photosensibles vers la zone cible. A noter qu'il est toujours souhaitable que ces agents thérapeutiques s'accumulent de façon préférentielle au sein des tissus à traiter afin de minimiser leur impact sur les cellules saines.

✓ **L'imagerie médicale** (élément de diagnostic) fait partie des applications de la nanomédecine où les nanoparticules jouent le rôle de traceurs ou d'agents de contraste. Par conséquent, l'intérêt majeur des nanoparticules, et leur originalité est de véhiculer les agents

d'intérêt vers une cible tout en protégeant les principes actifs thérapeutiques ou diagnostics. Elles apparaissent donc comme des éléments de vectorisation exceptionnels [51].

II.2.3. Différents types de nanoparticules

Il existe différents types de nanoparticules qui se distinguent selon la composition du cœur organique ou inorganique [52]. Leurs principaux types sont répertoriés dans la figure II-1.

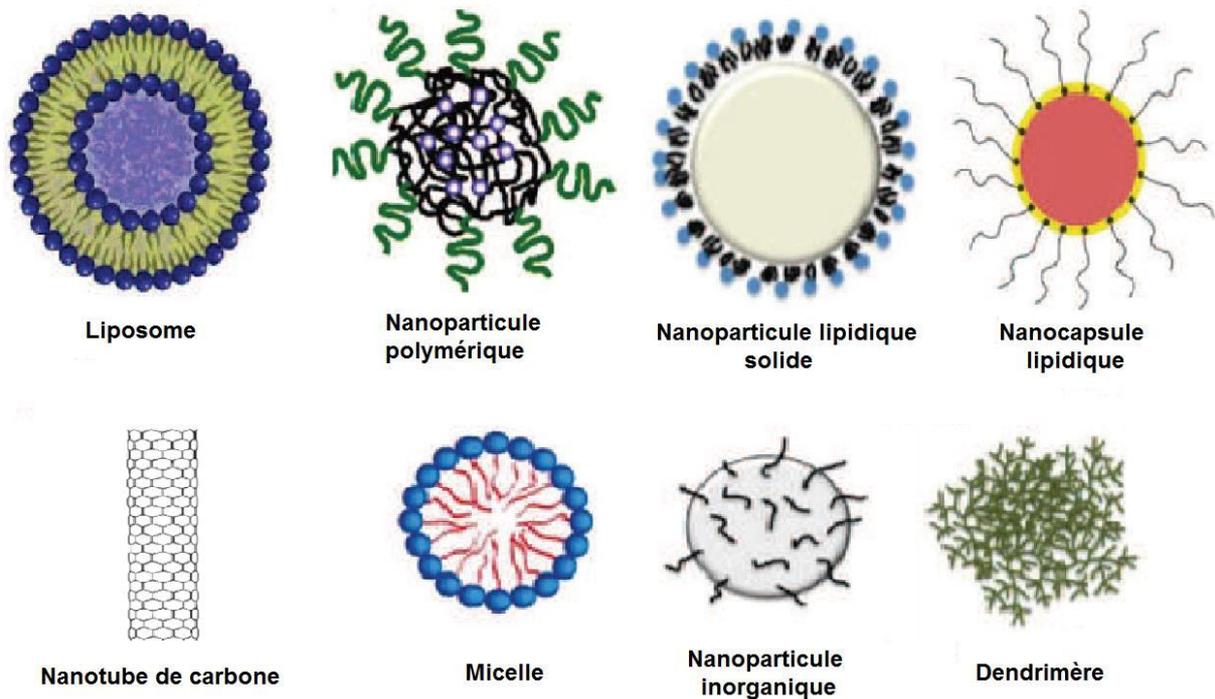


Figure II-1. Variété des nanoparticules de vectorisation des principes actifs.

✓ **Les liposomes** sont des vésicules de bicouches phospholipidiques encapsulant des compartiments aqueux avec une taille qui varie de quelques nanomètres à quelques micromètres. Elles sont non toxiques et biocompatibles et sont donc utilisées comme transporteurs de principes actifs thérapeutiques ou diagnostics. En revanche, elles sont limitées par plusieurs facteurs tels que, leur faible stabilité, leur efficacité relative d'encapsulation des molécules actives, et leur production compliquée.

✓ **Les micelles** sont des agrégats sphéroïdaux de molécules amphiphiles qui s'auto assemblent. Elles possèdent une tête polaire hydrophile dirigée vers le solvant et une chaîne

hydrophobe dirigée vers l'intérieur. Elles se forment quand la concentration en surfactant dans le milieu dépasse un seuil (ou concentration micellaire critique). Le type de micelles dépend du surfactant mis en jeu, comme par exemple les micelles à base de phospholipides ou de surfactants PEGylés.

✓ **Les nanoparticules polymériques** à base de polymères (polysaccharides par exemple) sont biocompatibles, beaucoup plus stables que les liposomes, et biodégradables. Cependant, leur production est difficile, leur rendement de fabrication est faible et leur durée de conservation est limitée. Les principaux inconvénients des nanoparticules polymériques proviennent des importants déchets de solvants suite à leur synthèse, ce qui pourrait induire une possible toxicité cellulaire.

✓ **Les dendrimères** sont très ramifiés, ont une taille comprise entre 1 et 10 nm et se forment par addition contrôlée de couches successives de monomères à partir d'un monomère existant au cœur de la particule. Leur synthèse est limitée car délicate. Les **nanogels** sont constitués de polymères hydrophiles mais utilisés d'une façon moins courante. Ils sont plus flexibles que les autres nanoparticules polymériques. Ils possèdent une particule finale gonflée d'eau et donc une grande surface spécifique et une importante capacité d'encapsulation.

✓ **Les nanoparticules lipidiques** sont non toxiques, biodégradables et à base de triglycérides. Ainsi, nous pouvons citer les nanoparticules lipidiques solides (NLS) les plus importantes dans cette catégorie de nanoparticules. Les NLS sont constituées d'une matrice de lipides solides, et sont plus stables. En revanche, elles ont quelques inconvénients tels que l'accroissement de la taille avec le temps, leur possibilité de former des gels d'une façon inattendue et leur faible rendement d'encapsulation des principes actifs. Les nanocapsules lipidiques (NCL) sont formées d'une partie lipidique centrale liquide enfermée dans une enveloppe solide.

✓ **Les nanoparticules inorganiques** sont représentées par les nanoparticules magnétiques et les nanocristaux semi-conducteurs.

- Les nanoparticules magnétiques ont un diamètre de quelques nanomètres et peuvent être entourées d'une coque de silice par exemple.

- Les nanocristaux semi-conducteurs (ou boîtes quantiques) ont un diamètre de quelques nm et ont une partie centrale cristalline semi-conductrice entourée d'une matrice à base de zinc par exemple.

II.2.4. Trois générations de nanoparticules

Afin d'améliorer la fonction biologique des nanoparticules, celles-ci ont été classées selon trois générations [48].

✓ **Les nanoparticules de première génération** étaient formées de colloïdes stables en milieu aqueux. Elles étaient capables d'éviter l'excrétion par le système rénal (filtration par des pores de quelques nanomètres seulement), mais gardaient leurs effets thérapeutiques (Figure II-2 A).

En principe, les agents thérapeutiques de faible poids moléculaire sont encapsulés par des nanoparticules de 10 nm par exemple. Mais, le paramètre de faible taille ne leur permet pas d'avoir une grande diffusion dans le sang. Ainsi, les nanoparticules sont reconnues par le système immunitaire et phagocytées par les macrophages. Donc, pour surmonter la phagocytose et pour que les nanoparticules puissent arriver aux zones ciblées, la notion de furtivité a été utilisée.

✓ **Les nanoparticules furtives de seconde génération** ont été mises en place suite à une addition d'un agent de furtivité à la surface des nanoparticules de la première génération (Figure II-2 B) pour limiter l'opsonisation.

L'opsonisation est un mécanisme de reconnaissance des particules étrangères qui sont rapidement marquées pendant leur circulation dans le sang par l'intermédiaire des protéines appelées opsonines. Les particules opsonisées sont ensuite phagocytées par des macrophages. Pour limiter ce processus, les particules sont recouvertes d'agent de furtivité ce qui leur permet d'échapper à la reconnaissance par les cellules immunitaires pour éviter la fixation des opsonines.

Les agents de furtivité sont biocompatibles, solubles en milieu aqueux, non toxiques et ont par ailleurs une faible immunogénicité. Parmi ces agents utilisés pour protéger les nanoparticules, nous pouvons citer les polymères comme le polyéthylène glycol (PEG) par exemple. Ainsi, la taille et la structure des chaînes polymériques ont un grand impact dans l'amélioration du taux de PEGylation à la surface des particules : plus la chaîne de PEG est ramifiée, plus elle est efficace [53].

L'activité thérapeutique ou diagnostic des principes actifs est trop limitée par les mécanismes métaboliques. En effet, l'excrétion de ces principes actifs va diminuer leur quantité qui arrive dans la zone cible, et ils vont s'accumuler dans les organes de séquestration tels que le rein, le foie et la rate. La toxicité induite au niveau de ces tissus s'en retrouve donc augmentée. Ainsi,

des possibilités de modification de la surface des nanoparticules ont été mises en place afin d'augmenter la durée de vie des nanoparticules portant les agents thérapeutiques et de relarguer lentement les principes actifs dans le sang.

✓ **Les nanoparticules ciblantes de troisième génération** se caractérisent par une barrière stérique par une addition d'agents de ciblage (Figure II-2 C) à la surface des nanoparticules via un bras espaceur.

Elles sont mises en place pour limiter la longue persistance des nanoparticules de deuxième génération dans le sang et leur extravasation dans les zones extrêmement vascularisées comme le foie. Ainsi, pour favoriser l'accumulation des nanoparticules dans une zone d'intérêt, il est important de fonctionnaliser leur surface par des ligands biologiques reconnus par les cellules cibles. Les ligands ont des natures et des structures différentes telles que des saccharides, des oligonucléotides, des anticorps, des peptides, ou d'autres types de molécules comme le folate.

Etant donné que l'addition de ces ligands à la surface des nanoparticules favorise leur phagocytose par les macrophages, il est indispensable d'associer les agents de ciblage aux agents de furtivité pour contrebalancer cet effet. Cependant, et pour éviter la formation d'une barrière stérique masquant les ligands, les agents de ciblage sont éloignés du cœur de la nanoparticule par un bras espaceur dans le but d'avoir une plus grande liberté de mouvement à la surface de la couche de furtivité et favoriser ainsi sa liaison avec la cible. En outre, le bras espaceur flexible joue un rôle important dans la liberté de mouvement de l'agent de ciblage afin d'augmenter la possibilité d'interaction entre le ligand et la cible dans les meilleures conditions.

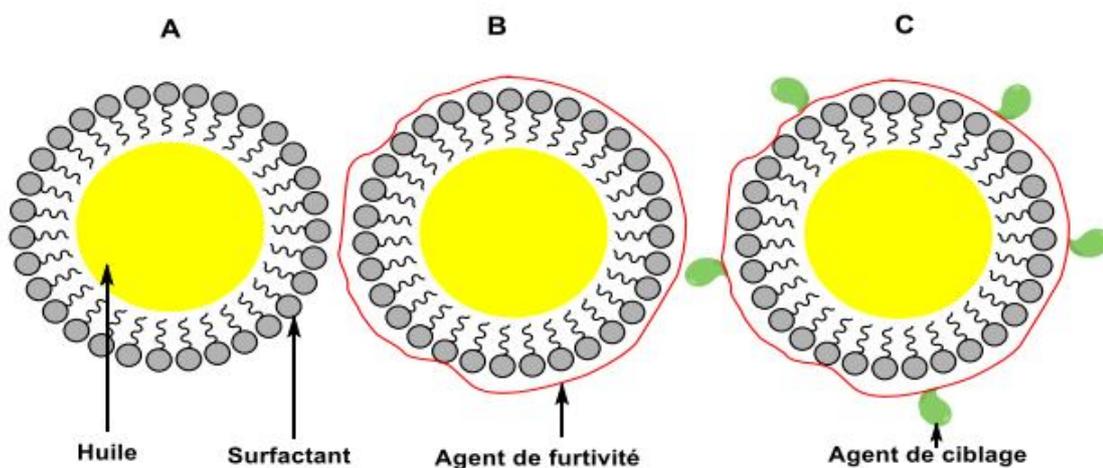


Figure II-2. Les trois générations de nanoparticules (NPs). Exemple de nano-émulsions. NP de la première génération totalement nue (A) ; NP furtive de la deuxième génération (B). NP de la troisième génération avec des agents de ciblage (C).

II.2.5. Nanoparticules multifonctionnelles

D'après tout ce qui précède, nous pouvons dire que les nanoparticules forment une unité d'assemblage sur laquelle différents agents peuvent se fixer tels que les agents de furtivité, de ciblage, de contraste, les agents thérapeutiques et les agents d'activation qui induisent le relargage d'un autre type de principe actif par un stimulus extérieur. Ainsi, les agents d'activation permettent un meilleur ciblage des principes actifs d'une façon contrôlée au sein de leur zone d'intérêt. A noter qu'il est possible, à partir d'un même noyau d'assemblage de base, d'aboutir à des nanoparticules possédant des propriétés différentes grâce aux agents choisis [54]. Par ailleurs, le principe des nanoparticules multifonctionnelles, qui regroupe toutes les considérations évoquées précédemment est illustré dans la figure II-3.

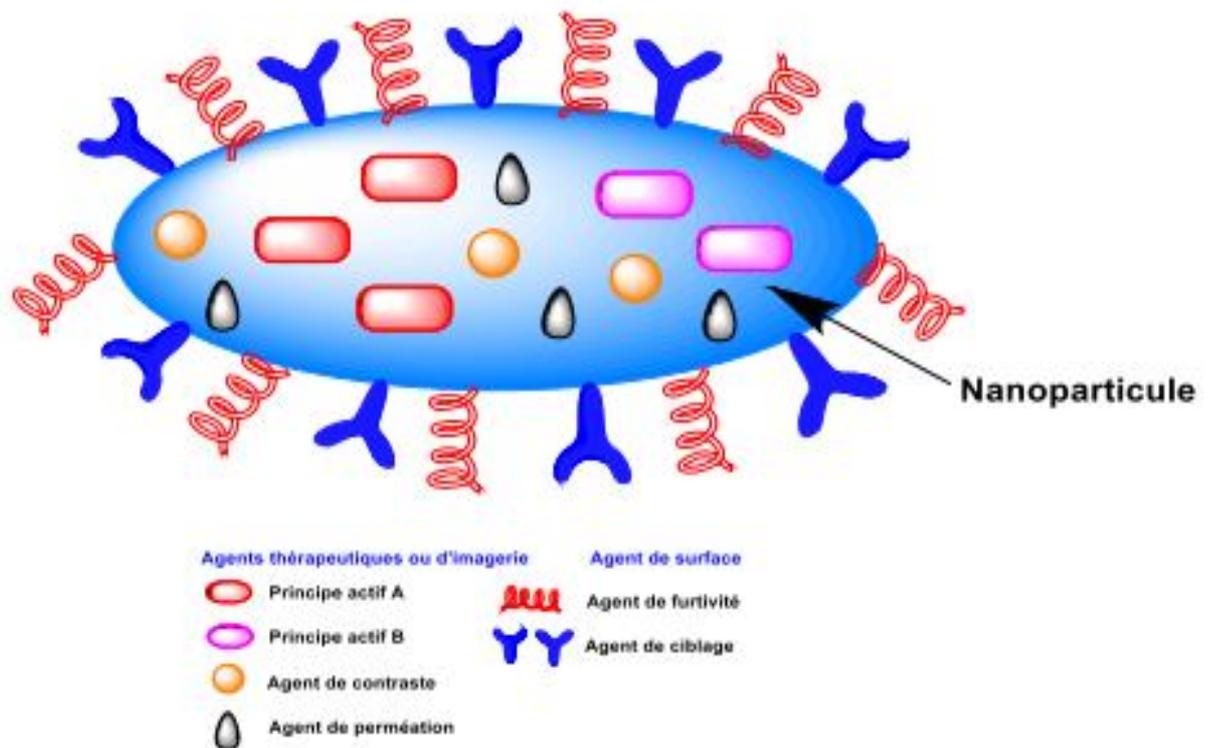


Figure II-3. Principe de nanoparticule multifonctionnelle

II.4. Nanotubes de carbone (NTCs)

Récemment en nanosciences, plusieurs formes de carbone ont été découvertes. Les plus connues sont les fullerènes C₆₀ construits à partir de 60 atomes de carbone et ayant une forme sphérique. Les formes plus allongées et cylindriques, découvertes en 1991 [55], sont appelées nanotubes. Les nanotubes, dont la production et les applications actuellement en plein essor, représentent les nanoparticules manufacturées pour lesquelles les risques d'exposition sont les plus grands. En effet, la production mondiale de NTC atteint aujourd'hui plusieurs centaines de tonnes par an, et ces nano-objets pourraient bientôt être utilisés, en masse, dans des secteurs divers tels que l'aéronautique et l'automobile.

Les nanotubes de carbone sont très stables d'un point de vue chimique et thermique. Ils ont des résistances mécaniques remarquables malgré leur formidable légèreté. Ces caractéristiques ont permis leur utilisation dans un large éventail d'applications et dans des domaines variés allant de l'électronique (transistors) à la chimie (nouveaux catalyseurs) en passant par le domaine médical [56].

Dans le domaine médical, les NTCs sont utilisés pour la synthèse des bio-détecteurs ou pour la délivrance des médicaments et des vaccins par exemple. Cependant, avant que des médicaments ou des vaccins puissent être véhiculés par les NTCs, la biocompatibilité et la toxicité cellulaire des NTCs doivent être établies. Malgré cela, ces nanostructures de carbone bénéficient aujourd'hui d'une grande considération pour les différentes applications thérapeutiques, notamment comme vecteurs pour le traitement anticancéreux ciblé [57].

II.4.1 Description et structure

II.4.1.a. Différentes formes allotropiques du carbone

Il existe deux formes allotropiques naturelles du carbone : le graphite et le diamant. Dans les années 80-90, d'autres nouvelles formes allotropiques non naturelles du carbone ont été synthétisées comme le fullerène et les nanotubes de carbone.

✓ **Le fullerène** avec sa forme en ballon de football, est composé de pentagones et d'hexagones formant une structure en forme de cage où chaque atome de carbone est lié à trois autres atomes de carbone (Figure II-4). Ainsi, il n'est pas aromatique et connu par sa forte stabilité.

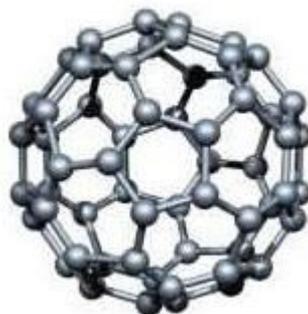


Figure II-4. Structure du fullerène C60

✓ **Les nanotubes de carbone** constituent la quatrième forme allotropique connue du carbone. Ce sont des cylindres nanométriques construits à partir de dérivés de feuilles de graphène où les atomes de carbone sont organisés selon un réseau hexagonal sans défaut et enroulés en tube [58].

Les nanotubes de carbone (NTCs) sont divisés en deux catégories : les nanotubes mono-parois (ou SWCNTs) [59] présentent un diamètre de 0,8 à 2nm et une longueur de l'ordre du micromètre ; les nanotubes multi-parois (ou MWCNTs) ont un diamètre de 10 à 80 nm et une longueur qui peut atteindre plusieurs dizaines de micromètres [60]. Les SWCNTs peuvent être considérés comme des longs plans de graphène enroulés sur eux-mêmes (Figure II-5 A) et fermés aux extrémités par deux fullerènes (Figure II-5 C).

Les NTCs et les fullerènes sont des membres de la même famille et peuvent être considérés comme des fullerènes allongés. Ainsi, les NTCs sont formés d'hexagones de carbone hybridés en sp^2 comme le graphite et chaque unité hexagonale peut être assimilée à un noyau benzénique. Les nanotubes de carbone sont donc des espèces aromatiques.

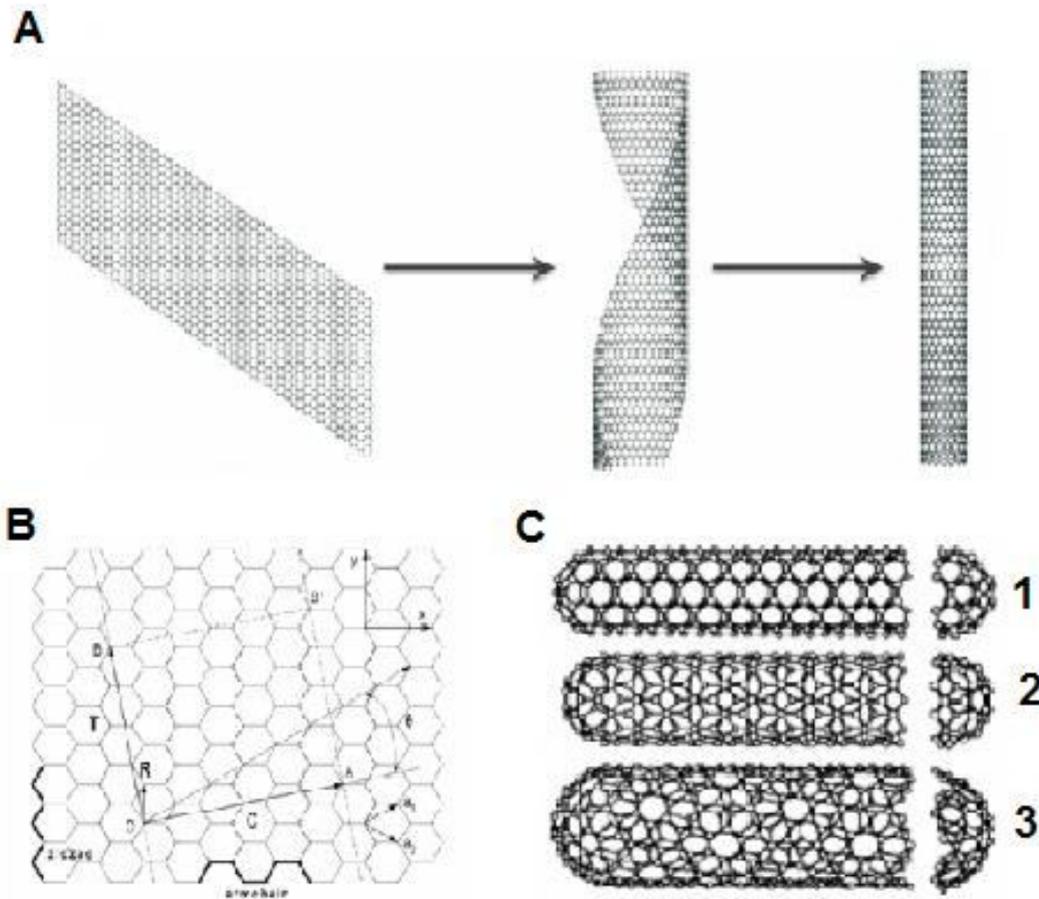


Figure II-5. Structure des nanotubes de carbone

En outre, les propriétés électroniques des nanotubes de carbone changent selon l'enroulement du feuillet de graphène, (*feuille externe dans le cas des nanotubes de carbone multi parois*) dans une orientation spécifique et peuvent être classés en trois catégories :

✓ **Les nanotubes en fauteuil (armchair)**, possèdent un enroulement du feuillet de graphène parallèle aux côtés des hexagones (Figure II-5 B et C 1), et sont métalliques d'un point de vue électronique.

✓ **Les nanotubes en zigzag** possèdent un enroulement du feuillet de graphène perpendiculaire au côté des hexagones (Figure II-5 B et C 2) et sont semi-conducteurs.

✓ **Les nanotubes chiraux** regroupent tous les autres enroulements s'effectuant selon un vecteur OA quelconque (Figure II-5 B). Ce sont les intermédiaires des nanotubes en fauteuils et zigzag (Figure II-5 C 3), et ont la propriété d'être pour 1/3 métalliques et pour 2/3 semi-conducteurs.

II.4.1.b. Synthèse des nanotubes de carbone

Les nanotubes de carbone peuvent être synthétisés par trois techniques principales : par arc électrique, par ablation laser et par décomposition catalytique. La synthèse des différents types de nanotubes (mono, ou multi parois) dépend de la présence ou non du catalyseur.

➤ **La technique par décharge d'un arc électrique** est la méthode la plus ancienne et la plus utilisée pour la synthèse de nanotubes de carbone. Elle a permis de fabriquer les premiers nanotubes multi-parois [55]. Elle consiste à sublimer du graphite à l'anode et à le condenser à la cathode (Figure II-6) dans une enceinte sous atmosphère inerte à pression réduite ou atmosphérique. L'utilisation de graphite pur a abouti à la fabrication des MWCNTs, et l'utilisation de graphite contenant des catalyseurs métalliques tels que le fer, le cobalt ou le nickel, a abouti à la synthèse de SWCNTs [61].

C'est une technique économique et facilement réalisable qui permet d'obtenir des NTCs avec très peu de défauts structuraux. Cependant, le rendement de cette méthode de synthèse est faible du fait de la présence d'impuretés comme les fullerènes, le carbone amorphe ou les catalyseurs métalliques pendant la synthèse des SWCNTs.

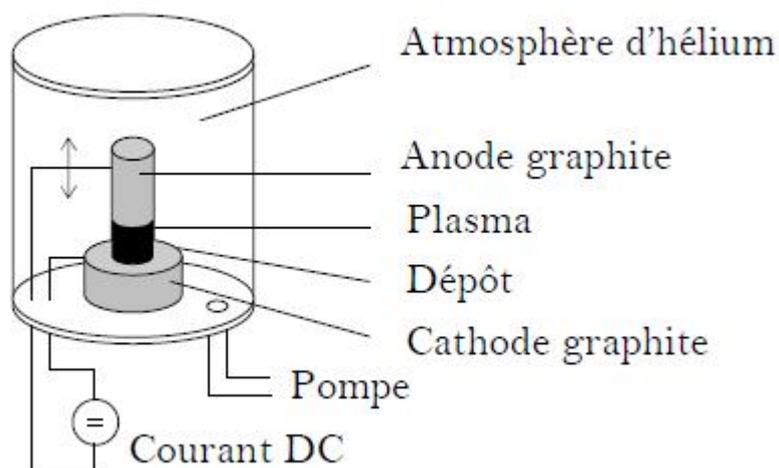


Figure II-6. Principe du montage de synthèse des NTCs par arc électrique.

➤ **La technique par ablation laser** consiste à viser une cible de graphite placée dans une enceinte chauffée à 1200°C par un rayonnement laser de forte énergie dans le but de sublimer ou d'expulser du carbone, qui vient se condenser sous forme de nanotubes de carbone sur une tige de cuivre refroidie par de l'eau glacée (Figure II-7).

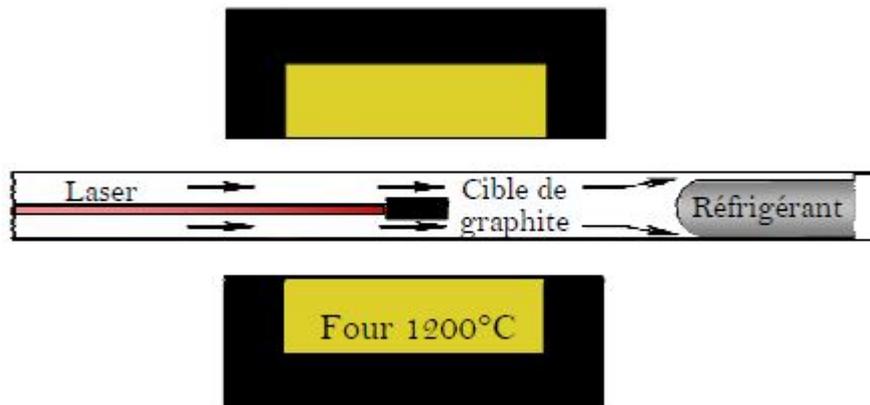


Figure II-7. Principe du montage de synthèse des nanotubes de carbone par ablation laser

Cette méthode de synthèse consiste à vaporiser la cible graphitique en présence d'un catalyseur métallique dans une atmosphère inerte. Cependant, cette technique nécessite un laser puissant pour vaporiser le graphite. Les SWCNTs sont uniquement obtenus par cette méthode avec un diamètre contrôlé et une pureté importante.

➤ **La technique par décomposition catalytique** est la méthode utilisée en phase vapeur. Elle remonte à 1993 [62]. Cette méthode a permis d'obtenir des nanotubes d'une longueur d'environ 50 μm pour un diamètre compris entre 5 et 50 nm. La taille des NTCs est gouvernée par celle des particules de fer à partir desquelles les nanotubes croissent.

La croissance de nanotubes par dépôt chimique en phase vapeur (ou DVC) a permis d'obtenir des nanotubes de carbone dont le diamètre est contrôlé par celui des particules de catalyseurs (Fe, Ni ou Co). Cette méthode consiste à décomposer un gaz comme source de carbone (méthane ou monoxyde de carbone) dans un four à haute température en présence d'un catalyseur [63]. Cependant, cette méthode ne donne pas un rendement très élevé et seulement quelques milligrammes à quelques grammes de SWCNTs sont obtenus.

Pour synthétiser des nanotubes de carbone à plus grande échelle, une méthode de croissance de nanotubes par dépôt chimique en phase vapeur à haute pression (ou HiPCO) a été mise au point par le groupe de Smalley [64]. Ce procédé consiste à décomposer sous haute pression du monoxyde de carbone en présence de metallocène (Figure II-8) et permet de synthétiser des SWCNTs.

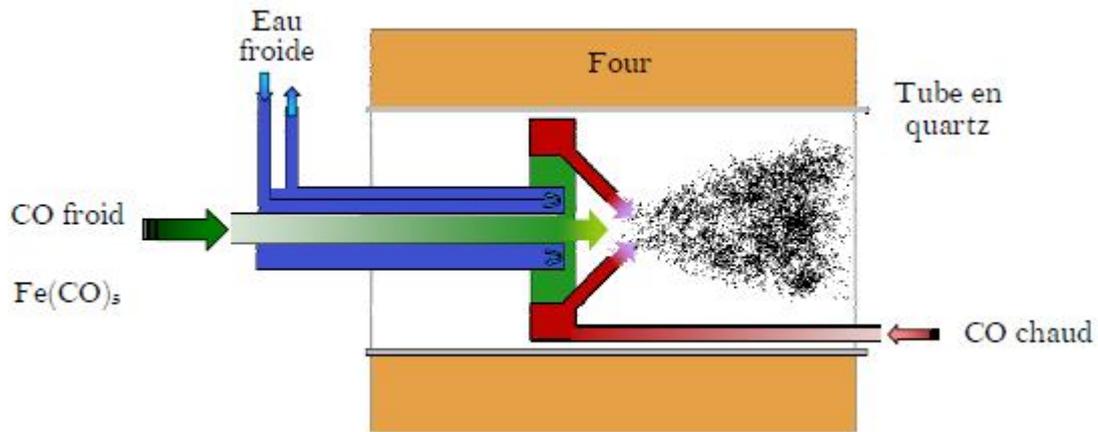


Figure II-8. Principe de la synthèse de nanotubes par CVD en mode HiPCO

Les nanotubes synthétisés par cette méthode présentent un diamètre de 0,7 à 1,4 nm avec un fort rayon de courbure (Figure II-9).

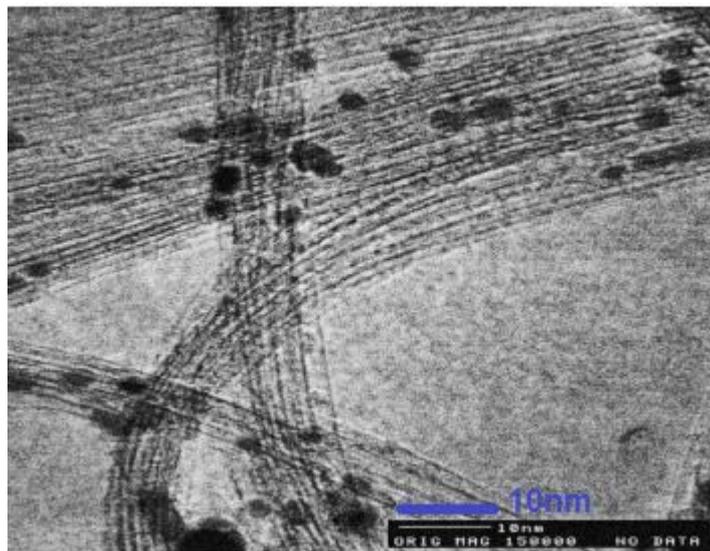


Figure II-9. Image TEM de nanotubes de carbone mono paroi (SWCNTs) synthétisés par la méthode HiPCO

II.4.1.c. Purification des nanotubes de carbone

Suite à leur synthèse, les NTCs contiennent une grande quantité d'impuretés. Ces dernières sont problématiques pour les applications envisagées. Parmi ces impuretés, nous pouvons citer le graphite, le carbone amorphe, les catalyseurs métalliques ou les fullerènes. Par conséquent, une purification de ces NTCs est nécessaire avant leur utilisation. Il existe différentes méthodes de purification telles que l'oxydation, les traitements acides, le traitement aux ultrasons, la microfiltration, la fonctionnalisation et la chromatographie [65].

II.4.2. Propriétés technologiques des NTCs

Actuellement, les NTCs, suscitent un énorme intérêt dans le monde de la recherche grâce à leurs propriétés exceptionnelles. D'un point de vue mécanique, ils présentent à la fois une excellente rigidité, comparable à celle de l'acier, tout en étant extrêmement léger. Un tel filament présente une résistance 100 fois supérieure à l'acier, pour un poids divisé par six, et cela avec une résistance peu commune aux hautes températures. Du point de vue du comportement électrique et optique, les nanotubes mono paroi (SWCNTs) ont la particularité exceptionnelle de pouvoir être soit métalliques soit semi-conducteurs en fonction de leur géométrie (diamètre du tube et angle d'enroulement de la feuille de graphène). Nous résumons ici quelques excellentes propriétés de ces nano-objets :

II.4.2.a. Propriétés mécaniques

Les nanotubes sont caractérisés par les propriétés suivantes :

- ✓ **Résilience** : la résistance des NTCs devrait être, d'après des simulations numériques, presque 100 fois supérieure à l'acier pour un poids 6 fois moindre. Cette propriété dépend aussi de la nature du nanotube : les MWCNTs sont beaucoup plus résistants que les SWCNTs.
- ✓ **Dureté** : certains nanotubes sont plus durs que le diamant [66].
- ✓ **Conductivité thermique** : les NTCs ont une conductivité thermique très élevée, de 6 à $20 \text{ W.cm}^{-1}.\text{K}^{-1}$. Cette conductivité peut dans certains cas se rapprocher de celle du diamant ($20 \text{ W.cm}^{-1}.\text{K}^{-1}$).

II.4.2.b. Propriétés électriques et optiques

Les propriétés électriques des NTCs sont dépendantes de leur nature. Les nanotubes SWCNTs affichent de ce point de vue des qualités meilleures que les MWCNTs, par les interactions électriques, de type Van der Waals, qui apparaissent entre les différentes couches de graphène.

Ils ont une conductivité supérieure à celle du cuivre et 70 fois supérieure à celle du silicium dopé ; une grande mobilité jamais mesurée de $100000 \text{ cm}^2.\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ à 300 K. Ainsi, ils deviennent supraconducteurs à basse température [67]; permettant de réaliser des transistors à un niveau de miniaturisation jamais atteint jusqu'à maintenant et pourraient également permettre de réaliser des émetteurs d'électrons à l'échelle du nanomètre.

Les plus importantes propriétés optiques des NTCs se résument à leurs propriétés d'absorption de la lumière, leurs propriétés d'électroluminescence et leurs propriétés de photoluminescence.

II.4.2.c. Propriétés chimiques

Les nanotubes de carbone sont des structures creuses, qui peuvent être remplies avec d'autres composés chimiques, ce qui en fait des récipients clos à l'échelle nanométrique. Ils sont relativement peu réactifs et une modification chimique de leur surface fait souvent appel à des espèces fortement réactives (oxydants forts, réducteurs forts, espèces radicalaires par exemple). C'est pourquoi une chimie de greffage de nanotubes basée sur des interactions covalentes [68] et non covalentes s'est fortement développée ces dernières années (adsorption de tensioactifs, enroulement de polymères, d'ADN, adsorption de pyrènes...) [69].

II.4.2.d. Fonctionnalisation des nanotubes de carbone

Les nanotubes de carbone sont insolubles dans les solvants. Le développement de différents types de fonctionnalisation covalente [68] ou non covalente des NTCs a permis de les rendre solubles dans différents solvants, selon la nature des groupements greffés à leur surface. La fonctionnalisation par des espèces hydrophiles a donc permis de rendre ces nanotubes hydrophiles et solubles dans l'eau. Ainsi, les NTCs hydrosolubles ont été utilisés dans de nombreuses applications biologiques et en particulier, pour la vectorisation de médicaments. Ils sont prometteurs grâce à leur grande surface spécifique, qui permet de transporter simultanément un ou plusieurs principes actifs comme des agents de ciblage ou d'imagerie, par exemple. Ces caractéristiques importantes font des NTCs des éléments de nanovectorisation de troisième génération.

II.4.3 Applications des NTCs**II.4.3.a. Applications industrielles**

Les nanotubes de carbone sont déjà utilisés dans l'industrie [70]. En effet, ils sont employés dans des équipements sportifs (vélos, raquettes de tennis), aéronautiques (ailes d'avion) et automobile (pneumatiques). Très prochainement, ils pourront entrer dans la composition de textiles techniques (vêtements plus résistants), permettant d'élaborer de nouveaux composants électroniques (diodes, écrans plats) ou être utilisés dans la filtration (membrane filtrante) et le stockage d'énergie.

II.4.3.b. Applications médicales

Grâce à leur petite taille, les NTCs pourraient être utilisés dans le domaine médical et pharmaceutique. La fonctionnalisation des NTCs par modification de leur surface rend les NTCs biocompatibles pour devenir fluorescents et utilisés en imagerie, ou encore pour véhiculer un principe actif spécifiquement vers des cibles biologiques. Nous citons ci-dessous quelques-unes de leurs applications.

➤ **L'ingénierie biomédicale** est un champ d'application des NTCs fonctionnalisés. Les NTCs pourraient par exemple, entrer dans la composition de nouveaux matériaux biomimétiques qui seraient utilisés dans la fabrication de prothèses orthopédiques. En effet, il y aurait une meilleure adhérence des ostéoblastes sur les NTCs optimisant ainsi l'intégration osseuse. Les NTCs permettraient également d'augmenter la résistance mécanique de ces nouveaux biomatériaux. Ils pourraient aussi être utilisés comme support de croissance osseuse dans le traitement des fractures. Les NTCs ont été, par exemple, fonctionnalisés avec des charges négatives attirant les ions calcium, facilitant ainsi la guérison des fractures. De même, l'utilisation de biomatériaux composés de NTC inhibant la différenciation et la fonction des ostéoclastes, permet une meilleure régénération de l'os [71].

➤ **Le dépistage et diagnostic thérapeutiques** où les NTCs fonctionnalisés sont utilisés comme biosenseurs pour détecter des changements biochimiques : les NTCs fonctionnalisés avec des protéines de maladies auto-immunes ont été utilisés dans le processus de reconnaissance d'anticorps sécrétés dans le cadre de ces maladies et ainsi déterminer leur diagnostic. De même, des NTCs fonctionnalisés avec un anticorps spécifique d'une hémagglutinine virale ont aidé à la détection du virus de la grippe [72].

➤ **L'imagerie médicale** représente un champ important des applications médicales où les NTCs peuvent être utilisés comme agents de contraste en imagerie médicale. Ainsi, l'utilisation de SWCNTs fonctionnalisés avec un peptide tumoral spécifique a permis la détection de cette tumeur dans un modèle murin [73]. En effet, le marquage de NTCs par des fluorophores par exemple permet également d'étudier la biodistribution de ces NTCs dans l'organisme.

➤ **La vectorisation de principes actifs** des NTCs fonctionnalisés sert à la délivrance des médicaments. Elle est beaucoup utilisée actuellement en industrie pharmaceutique [74]. Les NTCs grâce à leur grande surface spécifique permettant de fixer à la surface (ou à l'intérieur de leur cavité) de nombreux agents thérapeutiques, apparaissent comme des outils idéaux pour transporter en grande quantité ces principes actifs. Les NTCs fonctionnalisés assurent également le transport de peptides en vaccination. Par exemple, Pantarotto et col ont montré

que l'administration de NTCs fonctionnalisés avec un peptide du virus de la fièvre aphteuse induit la production d'anticorps spécifiques chez la souris [75]. Les NTCs fonctionnalisés rendent également possible une délivrance de principes actifs vers le cerveau, en permettant un passage de ces molécules à travers la barrière hémato-encéphalique et en les protégeant d'une dégradation enzymatique. Des NTCs fonctionnalisés avec des acides nucléiques ont été capables d'être insérés dans les cellules microgliales [76].

➤ **La thérapie anticancéreuse** par des NTCs est une nouvelle approche du traitement du cancer. Des NTCs fonctionnalisés avec une molécule tumorale et par un principe actif à activité anti-tumorale permettent une délivrance ciblée d'agent anti-cancéreux (comme par exemple le paclitaxel ou la doxorubicine [77]), dans les cellules infectées [78].

Une autre stratégie basée sur le principe de la thérapie génique, serait d'inactiver les cellules tumorales en utilisant des ARN interférents. Les NTCs facilitent en effet le passage des ARN interférents à travers les membranes cellulaires. Dans un modèle de xéno greffe de carcinome pulmonaire murin, des complexes formés de NTCs fonctionnalisés avec un ARN interférent ont exercé une activité anti-tumorale [79].

De même, l'utilisation des NTCs comme vecteur de radionucléides a été élaborée dans un modèle de xéno greffe de lymphome murin [80]. Les NTCs ont été fonctionnalisés avec un anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab) et un radionucléide. Ces NTCs ont bien ciblé les cellules tumorales.

II.4.4. Toxicité des NTCs

II.4.4.a. Exposition aux nanotubes de carbone NTCs

Trois voies d'exposition aux NTCs ont été décrites. Ce sont la voie respiratoire (la voie principale d'exposition), la voie cutanée et la voie orale. Les études d'exposition aux NTCs sont encore peu nombreuses et décrites dans le milieu professionnel [81]. Plusieurs études ont ainsi cherché à évaluer l'exposition aux NTCs par voie respiratoire de personnels travaillant à la production ou à l'utilisation des NTCs, dans des industries ou dans des laboratoires de recherche. Le tableau ci-dessous résume les différents travaux à ce niveau. A noter que la valeur d'exposition référence dans la plupart des études de toxicité est de $53 \mu\text{g.m}^3$

Table II-1. Données d'exposition aux NTCs par voie respiratoire en milieu professionnel

Secteur professionnel	Activité	Concentration en NTC dans l'air	Références
Industrie/Production	Synthèse	0.7 à 53 $\mu\text{g.m}^{-3}$	[Maynard et al.; 2004]
	Pesée	64 $\mu\text{g.m}^{-3}$	
Industrie/Utilisation	Mélange	93 $\mu\text{g.m}^{-3}$	[Mazzuckelli et al.; 2007]
	Découpage	1094 $\mu\text{g.m}^{-3}$	
Laboratoire de recherche	Pas de protection	430 $\mu\text{g.m}^{-3}$	[Han et al.; 2008]
	Protection	40 $\mu\text{g.m}^{-3}$	
Laboratoire de recherche	Mélange/Sonication	—	[Johnson et al.; 2010]

Cependant, il existe deux types d'exposition de la population générale aux NTCs. Le premier concerne l'exposition directe résultant de la présence des NTCs dans des produits de consommation (*comme les textiles ou les équipements sportifs et électroniques*) où aucune donnée quantitative n'est disponible ce qui peut être considéré comme faible et le second résulte d'une exposition indirecte environnementale par destruction ou incinération des déchets contenant des NTCs [82].

II.4.4.b. Éléments physiques influençant la toxicité des NTCs

Les propriétés physiques des NTCs ayant un impact majeur sur la toxicité de ces nanomatériaux sont détaillées dans ce qui suit :

✓ **La surface spécifique** (caractérisée par la valeur du rapport surface/masse) est reliée à leur faible taille et leur structure tubulaire [83]. Ce paramètre est indispensable lors de l'étude de la toxicologie des nanoparticules. Actuellement, aucune étude porte sur le rôle de la surface spécifique dans la toxicité des NTCs.

✓ **L'état d'agglomération des nanotubes de carbone** pourrait jouer un rôle significatif dans la toxicité cellulaire. Par exemple, dans un modèle cellulaire mésothélial, les NTCs à des doses de 7,5 à 30 $\mu\text{g} / \text{mL}$, induisent une toxicité cellulaire accompagnée de l'augmentation de l'agglomération de ces nanoparticules [84].

✓ **Les contaminants métalliques** sont produits lors de la synthèse des NTCs qui nécessite l'utilisation de catalyseurs métalliques comme le fer par exemple. Le fer est un générateur

d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) oxydatives [54]. Donc, il faut que les études de la toxicité des NTCs tiennent compte du degré de pureté des NTCs et du type du catalyseur métallique utilisé. Actuellement, il est presque impossible de supprimer les traces de catalyseurs des NTCs. Une étude approfondie du rôle de ces catalyseurs dans la toxicité des NTCs est donc essentielle.

✓ **La longueur des nanotubes de carbone** pourrait avoir un impact sur leur toxicité. Une étude menée sur l'installation intratrachéale (IT) de 0,5 mg de MWCNTs par rat, montre que les NTCs d'une grande longueur (0,713 vs 6 μm) ne sont pas éliminés assez rapidement par rapport aux NTCs de petite taille, et induisent ainsi une inflammation in vitro [85].

II.4.4.c. Toxicité des NTCs : recherche actuelle in vivo et in vitro

Actuellement, les recherches sur la toxicité in vivo des nanotubes de carbone progressent rapidement et concernent essentiellement la toxicité par inhalation. Saito et al. [86], ont tiré la conclusion suivante de tous les travaux précédents sur les NTCs : pas de toxicité significative telle que la carcinogénèse par exemple, induite par les NTCs in vivo. Les organes, sites d'accumulation des NTCs après le transport à travers la circulation sanguine, la réponse des tissus et de cellules à l'accumulation, la période d'accumulation des NTCs et leur biodégradabilité sont des questions importantes à élucider rapidement. Les résultats des études de la toxicité in vitro sont difficiles à interpréter. En réalité, il est extrêmement difficile de déterminer quel facteur est évalué dans une étude toxicologique in vitro des NTCs. Ces nombreux facteurs, parmi lesquels nous pouvons citer l'épaisseur, la longueur, la forme, la réactivité de surface, l'aggrégation ainsi que l'influence des métaux résiduels, les dispersants sont tous liés entre eux et leur influence individuelle est difficile à déterminer.

Contrairement aux médicaments, peu d'informations existent pour les NTCs ainsi que les corrélations des données in vivo et in vitro. Cette question ne sera pas résolue avant les essais cliniques. Une autre raison est qu'il n'existe pas de moyens standards pour traiter les facteurs qui influencent les résultats des études de corrélation, tels que l'espèce animale, le mode d'administration utilisé dans les études in vivo, et le choix des cellules utilisées dans les études in vitro. Dans l'avenir, il sera nécessaire de s'assurer que ces facteurs sont compatibles pour toutes les études afin d'analyser les données provenant de sources internationales et déterminer la corrélation entre in vivo et les évaluations de toxicité in vitro du NTC, au moins dans des modèles murins [87].

II.4.5. Internalisation cellulaire

II.4.5.a. Internalisation cellulaire des nanoparticules NP,

Les réponses biologiques suite à une stimulation cellulaire par des nanoparticules sont fortement influencées par l'internalisation cellulaire de ces NPs. Les mécanismes possibles d'internalisation des NPs sont résumés dans la figure II-10).

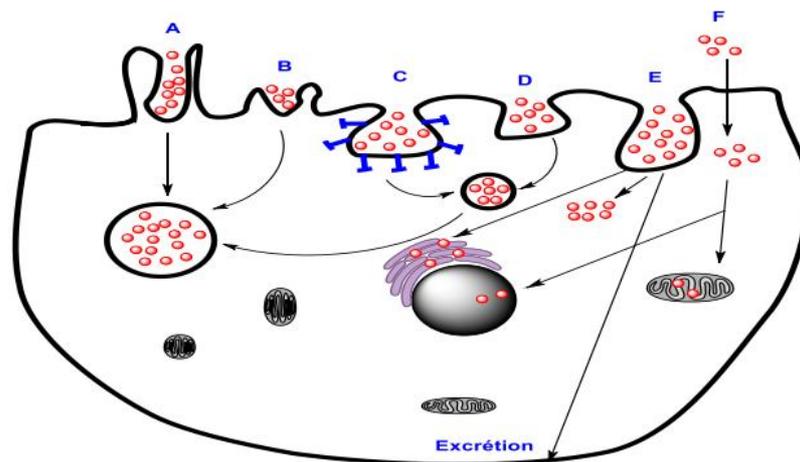


Figure II-10. Les mécanismes d'internalisation cellulaire des nanoparticules (NP) par : phagocytose (A), macropinocytose (B), endocytose clathrine-dépendante (C), endocytose clathrine-indépendante ou cavéoline-indépendante (D) endocytose cavéoline-dépendante (E) ou par un transport passif des NP à travers la membrane plasmique (F)

✓ **L'endocytose** représente la voie principale d'internalisation des nanoparticules dans la cellule. Cette endocytose se fait grâce à la taille de ces NPs (>10 nm), qui permet la formation de nouvelles vésicules intracellulaires à partir de la membrane plasmique et aboutit à une internalisation des lipides et des protéines par exemple (Figure II-10). L'endocytose est un mécanisme cellulaire très dynamique et fortement régulé. Ainsi, les cellules peuvent internaliser presque jusqu'à 5 fois leur volume par heure [88]. Parmi les voies d'endocytose cellulaire, les deux voies les plus importantes sont la phagocytose et la pinocytose.

✓ **La phagocytose** se fait essentiellement dans les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques. La grande taille des vésicules de phagocytose, appelées également phagosomes (> 250 nm), représente la caractéristique principale de cette internalisation. Les interactions attractives telles que les interactions ioniques, les forces de Van der Waals, les interactions hydrophobes/hydrophiles entre les surfaces des NPs et celles cellulaires permettent une internalisation par phagocytose.

✓ **La pinocytose** existe presque dans tous les types cellulaires. Nous pouvons distinguer dans l'endocytose clathrine, la cavéoline-dépendante et la cavéoline indépendante ainsi que la

macropinocytose. Cependant, la voie des clathrines est la plus étudiée pour l'internalisation cellulaire. Elle est assez complexe et implique la signalisation intercellulaire, le recyclage de la membrane et l'absorption des éléments nutritifs. Ainsi, l'internalisation des nanoparticules dépend de plusieurs facteurs : les caractéristiques physico-chimiques (taille des NPs), la forme et la charge de surface mais également le type de la lignée cellulaire. En effet, il est possible que l'endocytose clathrine-dépendante soit la voie d'internalisation des NPs ayant une taille de presque 100 nm [62].

Ainsi l'étape principale pour un passage en phase clinique reste la compréhension des processus d'internalisation des nanoparticules chargées des principes actifs.

Dans les cellules, le choix du type d'internalisation dépend de la taille des NPs, leurs formes et leurs charges de surface. Le mode d'internalisation peut déterminer le devenir et la localisation intracellulaire des NPs. Nous pouvons donc améliorer l'effet thérapeutique en élaborant des stratégies fiables afin de contrôler, ou au moins, influencer l'absorption cellulaire [62].

II.4.5.b. Internalisation cellulaire des nanotubes de carbone (NTCs)

Le mécanisme exact d'internalisation cellulaire des NTCs n'est pas encore bien établi. Certaines publications ont montré que l'endocytose et/ou le passage passif des NTCs pourraient être impliqués [89]. Nous résumons tous les modes d'internalisation des NTCs dans la figure II-11.

Entre les voies d'internalisation possibles des NTCs, il faut signaler l'importance de la nature des groupements fonctionnels à leur surface, qu'elle soit covalente ou non. Par ailleurs, les macromolécules biologiques telles que celles des protéines, de l'ADN ou des anticorps sur la surface du nanotube sont internalisés par une endocytose énergie-dépendante. Il est probable que les macromolécules sur la surface des NTCs entravent les interactions directes NTC-membrane, rendant les tubes incapables de traverser directement la membrane plasmique. Dans ce contexte, l'interaction des molécules liées à la surface des NTCs avec les récepteurs extracellulaires qui les reconnaissent comme ligands pourraient déclencher le processus actif d'internalisation de tout le complexe NTC-molécule. Cette explication est cohérente avec une translocation membranaire directe des NTCs fonctionnalisés avec des molécules de faible poids moléculaire à travers la membrane cellulaire. Ce mécanisme passif permet la localisation directe des NTCs fonctionnalisés dans le cytoplasme et rend potentiellement les agents thérapeutiques transportés, disponibles pour leurs cibles intracellulaires [81].

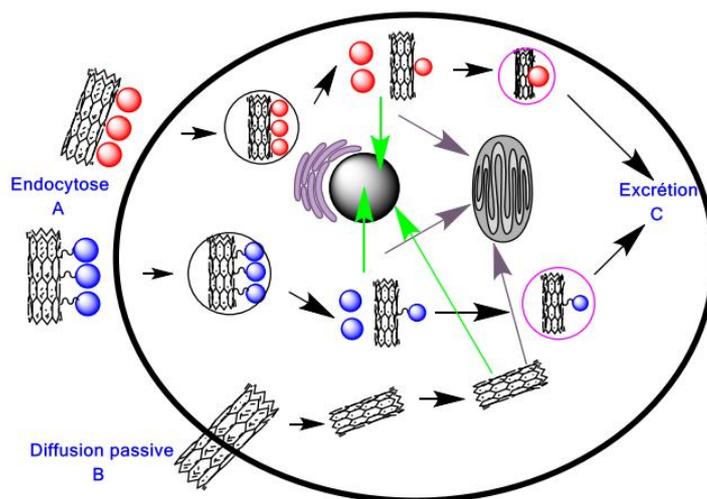


Figure II-11. Stratégies proposées pour l'internalisation cellulaire des NTCs

A noter que les dimensions des NTCs ont un grand impact sur les mécanismes d'internalisation parce que les NTCs interagissent avec les cellules. Leur impact a également été confirmé dans une étude où il a été démontré que les NTCs fonctionnalisés avec des groupes carboxyles ou amides rentrent dans les cellules non phagocytaires par pénétration directe quand ils sont bien individualisés ou par endocytose énergie-dépendante lorsqu'ils sont présents en petits faisceaux [91].

Par ailleurs, la longueur des NTCs, leur degré d'agrégation et le revêtement de surface pourraient être des paramètres principaux dans le changement d'un mécanisme d'internalisation des NTCs à un autre [92]. A noter que le type cellulaire étudié joue également un rôle important pendant le processus d'internalisation. En effet, les cellules phagocytaires et non phagocytaires peuvent avoir des mécanismes d'internalisation différents des NTCs en raison de leur différence de fonction biologique.

Conclusion

Comme nous l'avons vu dans cette partie, les nanotubes de carbone (NTCs) sont très prometteurs pour révolutionner la thérapie, l'imagerie et le diagnostic de diverses maladies, grâce aux propriétés exceptionnelles qui les caractérisent, notamment leur biocompatibilité. En revanche, il est absolument nécessaire d'étudier d'autres aspects tels que la toxicité des NTCs et leur devenir dans l'organisme.

Ainsi, les possibilités illimitées des stratégies de traitement demeurent une des perspectives les plus excitantes des NTCs. Pour tout cela, nous avons choisi les nanotubes de carbone comme nanovecteur de la molécule médicamenteuse Crizotinib.

Chapitre III

Etudes théoriques

III.1. Introduction

Le développement d'outils informatiques fiables, couplé à la croissance de la puissance informatique a permis la mise en place des techniques de modélisation moléculaire, devenues actuellement des outils indispensables dans plusieurs domaines.

La modélisation moléculaire a connu ces dernières décennies un essor très important dans de nombreuses branches d'applications à savoir, la structure électronique de l'atome, des molécules et des complexes organométalliques et l'évaluation de leurs propriétés spectroscopiques et magnétiques. Il s'agit de l'ensemble des techniques permettant d'étudier et de traiter les problèmes chimiques sur un ordinateur sans avoir besoin d'aller dans la salle de manipulation pour monter des expériences. Ce fait est spécialement dédié à la représentation des molécules. Ainsi, tout chimiste peut faire une étude des systèmes moléculaires grâce à la modélisation moléculaire.

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être réparties en trois catégories :

- Les méthodes quantiques ;
- La mécanique moléculaire ;
- La dynamique moléculaire.

III.2. Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est le terme générique regroupant les méthodes qui permettent de simuler le comportement d'un système de particules. La taille du système étudié peut aller d'une simple molécule diatomique jusqu'à des macromolécules biologiques de plusieurs dizaines de milliers d'atomes.

La modélisation moléculaire peut ainsi permettre de décrire le comportement électronique des atomes et des molécules pour expliquer leurs réactivités, comprendre les processus de repliement d'une protéine ou encore expliquer l'importance de certains acides aminés d'un site catalytique enzymatique.

Pour réaliser ce type d'étude, il est nécessaire de déterminer une expression de l'énergie d'interaction des atomes du système moléculaire en fonction de leurs positions relatives. Pour ce faire, les méthodes de modélisation moléculaire reposent entre autres sur deux approches différentes [93] appelées : Mécanique Quantique et Mécanique Moléculaire.

La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer la valeur minimale de cette énergie d'interaction correspondante au minimum global.

III.2.1. Méthodes quantiques

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde-corpuscule, explicitée dans les travaux de Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique.

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [94].

III.2.1.a. Notions de chimie quantique

a. L'équation de SCHRÖDINGER

Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [95] :

$$\Psi_H = \Psi_E \quad (\text{III.1})$$

Ψ : est la fonctions d'ondes de la molécule.

E: sont les valeurs propres de H

L'Hamiltonien H totale d'une molécule comportant N_e électrons de coordonnées \vec{r}_1 , de masse m_e , de charge e, de N_N noyaux de coordonnées \vec{R}_N et de nombre atomique Z_N et de masse m_N . Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons-noyaux).

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^{N_e} \Delta_i^2 - \frac{\hbar^2}{2} \sum_K^{N_N} \frac{\Delta_N^2}{m_N} + \sum_{N' > N}^N \sum_{N'} \frac{Z_K Z_{N'} e^2}{\|\vec{R}_N - \vec{R}_{N'}\|} + \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{N=1}^{N_N} \frac{Z_N e^2}{\|\vec{R}_N - \vec{r}_i\|} + \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{j < i} \frac{e^2}{\|\vec{r}_i - \vec{r}_j\|} \quad (\text{III.2})$$

Où : \hbar est la constante de Plank avec $\hbar = \frac{h}{2\pi}$

Δ_i^2 est le laplacien de l'électron i

Les deux premiers termes de l'équation sont les opérateurs d'énergie cinétique des électrons T_e et des noyaux T_n ; les autres termes sont des termes d'interaction de Coulomb pour chaque paire de particules chargées : terme de répulsion noyau-noyau V_{nn} , terme d'attraction électron-noyau V_{en} et terme de répulsion électron-électron V_{ee} .

$$H = T_e + T_n + V_{nn} + V_{en} + V_{ee} \quad (\text{III.3})$$

b. L'approximation de Born Oppenheimer

Le noyau est constitué des protons et de neutrons (la masse de proton est proche à celle de neutron), la masse du proton est 1836 supérieure à celle de l'électron. Par conséquent, on peut négliger en 1ère approximation, l'énergie cinétique des noyaux devant celle des électrons, c'est une approximation dite adiabatique de Born Oppenheimer, on peut écrire la fonction d'onde dans ce cas comme [96].

$$\Psi_n(\{\vec{r}_i\}, \{\vec{R}_N\}) = \Phi_{\vec{R}_N}(\{\vec{r}_i\}, \chi\{\vec{R}_N\}) \quad (\text{III.4})$$

Où $\Psi_n(\{\vec{r}_i\})$ et $\chi\{\vec{R}_N\}$ sont respectivement la fonction d'onde électronique et la fonction d'onde des noyaux figés. Si on remplace l'équation (III.2) dans (III.1) on montre que :

$$\left\{ -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^{N_e} \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{j<i} \frac{e^2}{\|\vec{r}_i - \vec{r}_j\|} + \sum_{N'>N} \sum_{N'} \frac{Z_K Z_{N'} e^2}{\|\vec{R}_N - \vec{R}_{N'}\|} - \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{N=1}^{N_N} \frac{Z_N e^2}{\|\vec{R}_N - \vec{r}_i\|} \right\} \Phi_{\vec{R}_N}(\{\vec{r}_i\}) = E_{el}(\vec{R}_N) \Phi_{\vec{R}_N}(\{\vec{r}_i\}) \quad (\text{III.5})$$

La fonction $\Phi_{\vec{R}_N}(\{\vec{r}_i\})$ est une fonction propre de l'hamiltonien avec la valeur propre $E_{el}(\vec{R}_N)$ pour les positions (\vec{R}_N) des noyaux figés. Born et Oppenheimer ont montré que le mouvement des noyaux est régi par l'équation suivante :

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2} \sum_K^{N_N} \frac{\nabla^2}{m_N} + E_{el}(\vec{R}_N) \right] \chi(\{\vec{R}_N\}) = E_{nucl} \chi(\{\vec{R}_N\}) \quad (\text{III.6})$$

Où $E_{el}(\vec{R}_N)$ est l'énergie électronique évaluée par l'équation (III.5) et E_{nucl} , est l'énergie des noyaux. Cependant, numériquement, pour décrire la fonction d'onde, nous avons besoin des points de l'ordre de M^N (où M est le nombre de décompositions de l'espace, et N est le nombre d'électron). Ainsi la description directe pour une telle fonction d'onde est pratiquement impossible, excepté par quelques méthodes statiques (méthodes de Monte Carlo quantique).

c. L'approximation LCAO

La détermination analytique des orbitales est en général impossible. On applique alors le principe des variations pour chercher des orbitales approchées dont la forme mathématique est facilement manipulable. L'approximation la plus répandue consiste à considérer que les

orbitales moléculaires peuvent en bonne approximation être simulées par des Combinaisons Linéaires des Orbitales Atomiques des atomes, constituant la molécule. Elle porte la dénomination CLOA en français (LCAO en anglais). C'est évidemment une approximation, mais les calculs montrent qu'elle est raisonnable et fournit des résultats qualitativement corrects [97]. On écrit une orbitale moléculaire (OM) ϕ_i comme une somme d'orbitales atomiques (OA) pondérées par des coefficients numériques :

$$\phi_i = \sum_p C_{pi} X_p \quad (\text{III.7}) \quad \text{où :}$$

- X_p sont les orbitales atomiques des deux atomes ;
- et C_{pi} sont les coefficients LCAO. Ils sont tels que l'énergie électronique calculée est la plus basse possible.

III.2.1.b. L'approximation de Hartree-Fock

L'approximation de Born-Oppenheimer montre que la fonction d'onde des électrons doit satisfaire l'équation stationnaire de Schrödinger [98] (eq III.1) en remplaçant l'hamiltonien H par son expression, la relation (III.1) devient :

$$\left[\sum_i -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} U_{ij} + \sum_{i,\alpha} U_{i\alpha} \right] \Psi = E \Psi \quad (\text{III.8})$$

Cette dernière équation peut être résolue pour une seule particule. Les interactions n'existent pas entre les électrons ($U_{i\alpha} = 0$), on peut décomposer dans ces conditions, l'équation (III.8) en un système de plusieurs équations. Cependant, il faut trouver un moyen mathématique qui permet de tenir compte des interactions électroniques tout en conservant le système d'électrons indépendants. Dans ce but, Hartree a introduit un champ extérieur dont lequel chaque électron peut se mouvoir indépendamment des autres.

Ainsi, l'hamiltonien peut être mis sous la forme suivante :

$$H = \sum_{i=1}^n H_i \quad (\text{III.9})$$

Où l'hamiltonien correspondant à l'électron (i) vaut :

$$H_i = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \Delta_i + V(r_i) + \Omega_i(r_i) \quad (\text{III.10})$$

$\Omega_i(r_i)$ représente l'énergie potentielle d'un électron (i) soumis à l'action du champ moyen produit par tous les autres électrons et $V(r_i)$ représente l'énergie potentielle de cet électron dans le champ moyen produit par tous les noyaux. Puisque l'hamiltonien ne renferme plus de termes représentant les énergies d'interactions des électrons, la forme de la fonction

d'onde totale est le produit des fonctions d'onde de chacun des électrons. Par conséquent, l'énergie est la somme des énergies de tous les électrons :

$$\Psi(r_1, r_2, r_3 \dots, r_N) = \prod_i^n \Psi_i r_i \quad (\text{III.11})$$

$$E = \sum_i^n E_i \quad (\text{III.12})$$

III.2.1.c. Les méthodes semi-empiriques

Une méthode semi empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (*l'hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des composés références*). En général, toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés voisins de celles utilisées pour la paramétrisation.

Les méthodes semi empiriques ne considèrent que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

- Méthode NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par Pople en 1965. Toutes les intégrales biélectroniques bicentrées sont retenues ;
- Méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap): proposée par Dewar en 1977;
- Méthode AM1 (Austin Model 1): proposée par Dewar en 1985. Elle corrige le terme de répulsion cœur-cœur ;
- Méthode PM3 (Parametric Method 3) : proposée par Stewart en 1989. Elle utilise une procédure de paramétrisation automatique au cour des calculs.

III.2.1.d. La théorie de la densité fonctionnelle (DFT)

La théorie de la densité fonctionnelle électronique a été développée en deux temps, en 1964 et en 1965, par Hohenberg, Kohn et Sham successivement. Elle consiste à réduire un problème à plusieurs corps en un problème à un seul corps dans un champ effectif prenant en compte toutes les interactions dans le système.

L'idée fondamentale est que les propriétés exactes de l'état fondamental d'un système formé de noyaux et d'électrons, sont des fonctionnelles (fonction d'une fonction) de la seule densité électronique. La DFT [99] est basée sur les deux théorèmes suivants :

• Il y a une correspondance exacte entre la densité électronique et le potentiel externe d'un système physique donné ; le potentiel externe est déterminé grâce à une densité unique à une constante près. L'énergie de l'état fondamental d'un système à plusieurs électrons dans un potentiel externe V_{ext} peut s'écrire :

$$E[\rho(r)] = \int V_{ext}(r) \rho(r) dr + F(\rho(r)) \quad \text{(III.13)}$$

$\rho(r)$ est la densité électronique, $F(\rho(r))$ est une fonction universelle de ρ qui contient la contribution cinétique et coulombienne à l'énergie qui ne dépend pas du système. Il existe une relation unique à un constant près entre $V_{ext}(r)$ et $\rho(r)$. $F(\rho(r))$ est une fonctionnelle universelle dans le sens où elle ne dépend pas du potentiel extérieur qui agit sur le système.

Le terme $\int V_{ext}(r)\rho(r)dr$ représente l'interaction noyau-électron.

• La densité électronique qui minimise l'énergie du système est la densité exacte de l'état fondamental (Démontré par le principe variationnel). Il reste donc à déterminer $F(\rho(r))$ avec :

$$F[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \quad \text{(III.14)}$$

Comme on ne connaît pas l'expression de T et V_{ee} pour un système d'électrons en interaction, Kohn et Sham ont proposé alors les séparations suivantes :

$$T[\rho(r)] = T_s[\rho(r)] + (T[\rho(r)] - T_s[\rho(r)]) \quad \text{(III.15)}$$

T_s Energie cinétique d'un gaz d'électrons sans interactions et de même densité électronique que le système réel, qu'on sait calculer en introduisant une description orbitale.

$$T_s[\rho(r)] = \sum_i f_i \int \phi_i \left(\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \phi_i(r) dr \quad \text{(III.16)}$$

f_i : Nombre d'occupations des orbitales, d'où $\rho(r) = \sum_i f_i \int |\phi_i|^2$

D'autre part,

$$V_{ee}[\rho(r)] = E_H[\rho(r)] + (V_{ee}[\rho(r)] - E_H[\rho(r)]) \quad \text{(III.17)}$$

E_H Energie de Hartree qui représente l'énergie d'interaction coulombienne d'une distribution de charges classiques (qui ne prend pas en compte la distribution discrète des électrons). Elle s'écrit :

$$E_H[\rho(r)] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr \quad \text{(III.18)}$$

Finalement, $F[\rho(r)]$ se sépare en trois parties :

$$F[\rho(r)] = T_s[\rho(r)] + E_H[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad \text{(III.19)}$$

Où

$$Exc[\rho(r)] = \{ V_{ee}[\rho(r)] - E_H[\rho(r)] \} + (T[\rho(r)] - T_s[\rho(r)])$$

E_{xc} est l'énergie d'échange-corrélation non prise en compte dans T_S et E_H , qui représente la seule inconnue de notre problème. Ce terme n'est pas facile à calculer, mais il a l'avantage d'être beaucoup plus petit que les autres termes. Cependant plusieurs approximations et paramétrisations sont proposées. L'équation de Schrödinger à résoudre devient alors :

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{\text{eff}}(r)\right)\phi_i(r) = \varepsilon_i\phi_i(r) \quad (\text{III.20})$$

Avec $V_{\text{eff}}(r) = V_H[\rho(r)] + E_{\text{ext}}[\rho(r)] + V_{xc}[\rho(r)]$

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N f_i |\phi_i(r)|^2 \quad (\text{III.21})$$

ϕ_i sont les états à une seule particule.

$V_H[\rho(r)] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr'$ représente le potentiel de Hartree ;

$V_{xc} = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)}$ est le potentiel inconnu d'échange-corrélation.

Plusieurs formules sont proposées pour traiter le terme d'échange-corrélation, en s'appuyant sur certaines approximations.

III.2.2. Mécanique moléculaire

L'expression « Mécanique Moléculaire » désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, à priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparue en 1930 [100], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants.

La MM est basée sur l'approximation de Born- Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux.

La mécanique moléculaire est une méthode non quantique, mais elle a un intérêt pour les grands systèmes ; comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques. Dans ces méthodes, on associe une fonction énergie potentielle à chaque degré de liberté de la molécule : élongation des liaisons, variation des angles de valence, des dièdres (rotation autour d'une liaison). Ces fonctions sont empiriques. L'optimisation de tous les paramètres par minimisation de l'énergie fournit la géométrie d'équilibre des divers conformères et leurs énergies relatives. Pour les molécules possédant un grand nombre de conformères, il existe des procédures automatiques de recherche des minimums locaux d'énergie [101].

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boules ». Un calcul MM aboutit à une disposition des noyaux telle que la somme de toutes les contributions

énergétiques est minimisée ; ces résultats concernant surtout la géométrie et l'énergie du système. L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix de fonctions énergétiques et de paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le « champ de force », qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire [102].

La mécanique moléculaire a pour but de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécules) en fonction des coordonnées des atomes :

$$E_p = f(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_n) \quad (\text{III.22})$$

Où \vec{r}_1 représente le vecteur de la position de l'atome 1.

La mécanique moléculaire utilise les approximations suivantes :

- Chaque atome constitue une particule ;
- L'atome est considéré comme une sphère rigide ayant un rayon et une charge déterminée ;
- Les énergies sont calculées par des formules dérivées de la mécanique classique.

III.2.2.a. Le champ de force

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire. Le champ de force exprime réellement à la moyenne les interactions électroniques entre les atomes [103]. Il permet d'accéder à l'hypersurface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent [104].

La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interactions. Elle peut se décomposer en terme d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire.

Les interactions intramoléculaires ne dépendent que des coordonnées internes des molécules c'est-à-dire des liaisons, des angles de valence, et de torsion. En fait, pour affiner l'expression du terme potentiel est rendre plus fidèle la description du système, des termes de couplage entre différents atomes ont été introduits.

❖ Le potentiel intramoléculaire peut s'écrire de façon générale

$$V_{\text{intra}} = \sum_{\text{Liaison}} V_{\text{elongation}} + \sum_{\text{Angle}} V_{\text{courbure}} + \sum_{\text{Angle diédre}} V_{\text{torsion}} + \sum V_{\text{croisé}} \quad (\text{III.23})$$

Les interactions intermoléculaires prennent en compte les interactions qui n'interagissent pas par des *termes* de liaison, d'angle de courbure et d'angle de torsion. Le potentiel non liant s'exprime en deux termes : un terme de Van der Walls et un terme d'énergie électrostatique.

On a donc :

$$V_{\text{inter}} = \sum V_{\text{Van der Walls}} + \sum V_{\text{électrostatique}} \quad \text{(III.24)}$$

L'expression "champ de force" recouvre l'ensemble des fonctions ainsi que les paramètres associés aux différents types d'atomes qu'elles contiennent. Les paramètres ne sont pas des constantes de force et sont caractéristiques d'un champ de force et non d'une molécule, ils vérifient donc le principe dit de "transférabilité" sur lequel repose l'intérêt de cette méthode. Le but est de construire un modèle mathématique qui décrive un ensemble de molécules. Ce modèle mathématique est établi pour représenter aussi précisément que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire.

a. Energie d'élongation

Les liaisons entre les atomes dans un édifice moléculaire ont souvent tendance à s'allonger ou à se contracter (Figure III-1).

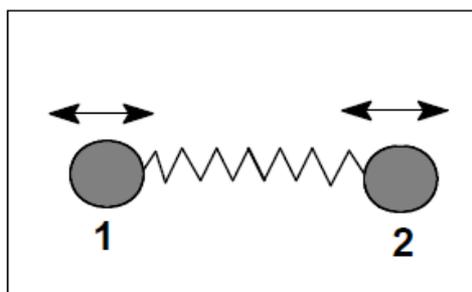


Figure III-1. Elongation entre deux atomes

Cette déformation est régie en première approximation par la loi de "Hooke" d'élongation des ressorts. On peut ainsi lui associer une énergie d'élongation de la forme :

$$E(L) = 1/2[K_1 (L - L_0)^2] \quad \text{(III.25)}$$

Où K_1 est la constante d'élongation ou constante de Hooke :

L_0 , la longueur de la liaison de référence ;

L , la longueur de la liaison dans le modèle.

b. Energie de flexion

La fluctuation des atomes autour de leur position d'équilibre engendre une déformation des angles de valence (Figure III.2).

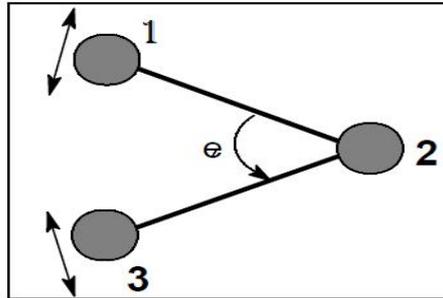


Figure III-2. Déformation des angles de valence

Ce phénomène est régi par une énergie de flexion qui peut s'exprimer sous les mêmes formes que précédemment à savoir, pour la plus simple :

$$E(\theta) = 1/2[K_f(\theta - \theta_0)^2] \quad \text{(III.26)} \quad \text{où :}$$

K_f : constante de flexion

θ_0 : angle de valence de référence

θ : angle de valence dans la molécule

Le couple $\{ K_f, \theta_0 \}$ représente ici encore un sous-ensemble du champ de force.

c. Energie de torsion

Elle concerne l'angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4. Elle rend notamment compte de la structure 3D de la molécule (Figure III.3).

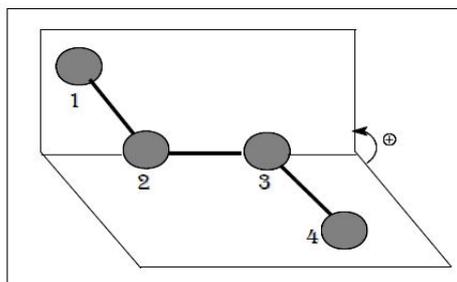


Figure III-3. Angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4

L'évaluation de cette énergie $E(\phi)$ se fait par une fonction développée en série de Fourier.

L'angle dièdre (ϕ) définit la torsion autour de la liaison 2-3.

$$E(\phi) = 1/2 [V_1(1+\cos \phi) + V_2 (1 - \cos 2 \phi) + V_3 (1+\cos 3 \phi)] \quad \text{(III.27)} \quad \text{où :}$$

V_1, V_2, V_3 sont les constantes du potentiel de l'énergie de torsion.

d. Adjonction de termes croisés

L'ensemble des termes énergétiques répertoriés jusqu'ici représente des mouvements simples des atomes dans la molécule. Pour tenir compte des effets de couplage entre deux mouvements non indépendants, il est d'usage de rajouter un ou plusieurs termes supplémentaires d'interaction [105]. Les plus couramment formulés sont :

Le terme d'élongation-flexion $E(L, \theta)$ (Figure III-4) qui s'exprime par :

$$E(L, \theta) = K_{1f} (L - L_0)(\theta - \theta_0) \quad (\text{III.28})$$

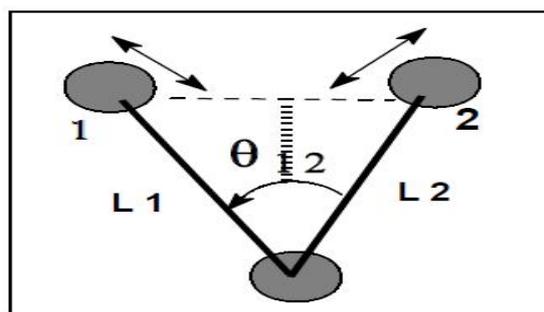


Figure III-4. Couplage élongation-flexion

et le terme de flexion-torsion $E(\phi, \theta)$ qui s'exprime par:

$$E(\phi, \theta) = K_{ft} (\theta - \theta_0)(\phi - \phi_0) \quad (\text{III.29})$$

e. Energie de Van der Waals

Cette énergie concerne les atomes non liés entre eux et non liés à un atome commun. Elle se compose de deux parties, l'une répulsive et l'autre attractive, et peut être exprimée par l'équation suivante :

$$E(\text{vdw}) = \epsilon^* [-C_1 (r^*/r)^6 + C_2 \exp(-C_3 (r/r^*))] \quad (\text{III.30}) \quad \text{où :}$$

ϵ^* : paramètre d'énergie qui caractérise la profondeur du puits de potentiel à la distance ;

r^* : somme des rayons de VdW des atomes interagissant ;

r : distance interatomique ;

C_1, C_2, C_3 : constantes du champ de force.

On peut donc représenter cette énergie en fonction de la distance interatomique "r" de la manière suivante :

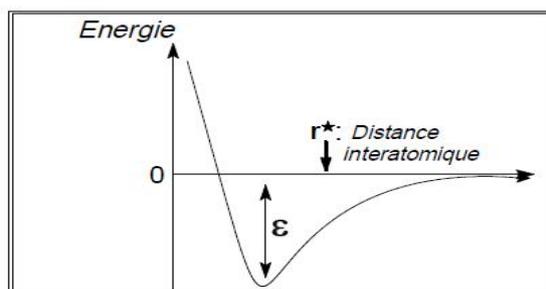


Figure III-5. Courbe d'énergie de Van der Waals

a. Energie électrostatique

Les interactions électrostatiques peuvent, dans certains cas, prendre une importance considérable, en particulier dans le cas des molécules comportant deux ou plusieurs atomes.

Meyer et al. [106] ont proposé d'introduire un terme électrostatique même pour les hydrocarbures. IL peut s'exprimer à partir des charges atomiques sous des moments dipolaires de chaque liaison.

❖ Dans le premier cas :

$$E(e) = \sum q_1 q_2 / D \cdot d_{12} \quad (\text{III.31}) \quad \text{où :}$$

D constante diélectrique locale du milieu ;

$q_1 q_2$ charges partielles atomiques des atomes 1,2 ;

d_{12} distance interatomique.

❖ Dans le deuxième cas

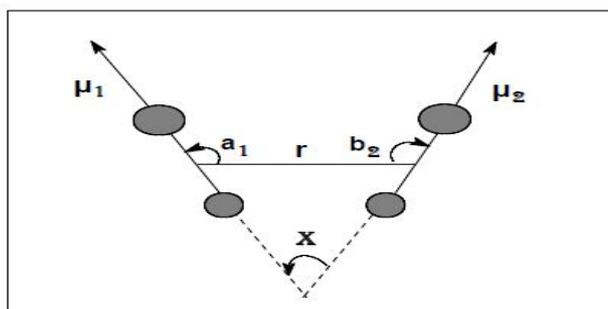


Figure III-6. Interactions électrostatiques entre deux atomes

$$E(e) = \mu_1 \mu_2 (\cos X - 3 \cos a_1 \cdot \cos b_2) / D \cdot r_{12}^3 \quad (\text{III.32}) \quad \text{où :}$$

r: distance entre les milieux des deux liaisons ;

μ_1, μ_2 : représentent respectivement les moments dipolaires des deux liaisons ;

X: l'angle entre les deux vecteurs moments ;

a_1, b_2 : angles formés respectivement entre μ_1 et r et μ_2 et r.

III.2.2.b. La paramétrisation

Il est important de noter que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes contributions permet de reproduire une série de résultats expérimentaux. Un champ doit donc toujours être considéré comme une entité indivisible et il est exclu de combiner les termes et/ou les paramètres de deux champs dans l'espoir d'obtenir un meilleur ensemble.

En outre, le paramétrage vise souvent à ce que le champ de forces puisse traiter de manière réaliste une catégorie particulière de composés. On peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques et de macromolécules, de nucléotides ou encore de complexes organométalliques [107].

Il est donc très important dans un premier de vérifier si le champ choisi est adapté au système à étudier

III.2.2.c. Les différents champs de force en mécanique moléculaire

Différents champs de force sont proposés dans la littérature, ils se distinguent les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie de la molécule.

Chacun a un domaine d'application spécifique de sorte que le choix d'un champ de force dépend des propriétés et de l'application du système que l'on veut étudier.

- Type de composé : carbohydrate, complexe métallique ;
- Environnement : gaz, solution ;
- Type d'interaction à étudier : liaison hydrogène, ...

De tels champs de force sont apparus en début des années 70 et continuent à évoluer aujourd'hui. Ils sont regroupés en 4 classes.

a. MM2 /MM3/ MM4

MM2 est le premier champ de force développé [108]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène, alcyne non conjugués, amine...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) et MM4 (1996) lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

b. OPLS

Le programme OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L Jorgensen et J. Tirado Rives [109].

c. UFF

Universal Force Field. A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel [110] capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.

d. AMBER

Assisted Model Building with Energy Refinement, a été écrit par Kollman [111]. Le champ est paramétré pour les protéines et les acides nucléiques (UCSF, 1994). Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules. Dans le cadre de ces travaux, nous utiliserons ce champ de force, puisque on va traiter les protéines.

III.3. Minimisation d'énergie

La recherche de la structure de plus basse énergie est l'un des intérêts majeurs dans la mécanique moléculaire afin de déterminer la conformation la plus stable.

Le problème posé par la minimisation énergétique des molécules est lié à la recherche de minimums pour des fonctions d'un grand nombre de variables ($3N$, où N est le nombre d'atomes).

En effet, la fonction d'énergie totale pour une molécule ou un système présente de nombreux minima et maxima (locaux ou globaux). La découverte d'un minimum absolu n'est pas possible. L'objectif de la minimisation est de trouver les minimas locaux qui s'approchent le plus possible du minimum global d'énergie (Figure III.7).

Les méthodes de minimisation sont basées sur le calcul des dérivées de la fonction d'énergie et utilisent des processus itératifs à partir de l'énergie potentielle et du gradient, calcul pour un jeu de coordonnées, ces algorithmes génèrent un nouveau jeu de coordonnées correspondant à une énergie potentielle plus basse (Soldara, 2003 ; Lomas, 1986).

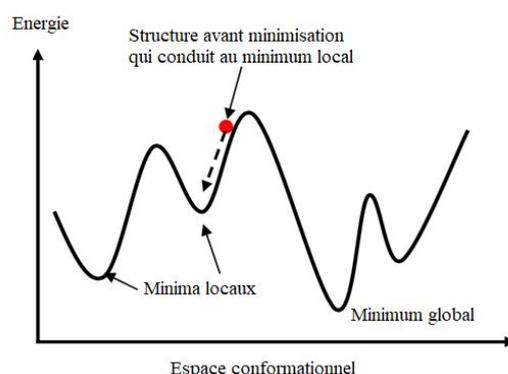


Figure III-7. Représentation des minimas locaux et du minimum global

III.3.1. Méthode de la pente abrupte « Steepest descent »

Cette méthode consiste à rechercher la direction de plus grande pente selon laquelle la fonction $E(X)$ représentant l'énergie décroît la plus fortement. La direction de recherche \vec{D}_k est donnée par l'opposé du signe du gradient de l'énergie :

$$\vec{D}_k = -\nabla E(r_k) \quad (\text{III.33})$$

Chaque direction calculée pour s'approcher du minimum d'énergie est orthogonale à la précédente.

Le nouveau vecteur coordonné \vec{r}_{k+1} est calculé en utilisant le vecteur coordonné \vec{r}_k de l'étape précédente, de α_k ainsi que de la direction de recherche \vec{D}_k :

$$\vec{r}_{k+1} = \vec{r}_k + \alpha_k \vec{D}_k \quad (\text{III.34})$$

Cet algorithme a le mérite d'être rapide et peu coûteux en mémoire. Néanmoins, il rencontre des problèmes de convergence lors de l'approche d'un minimum où des oscillations de géométrie autour du minimum d'énergie peuvent alors apparaître.

III.3.2. Méthode du gradient conjugué

Le principe de cet algorithme est identique à celui de la méthode de la plus grande pente. Le gradient de l'énergie potentielle constitue le critère de convergence (Mc Cammon et Harvey, 1987 ; Jacoby et al, 1972). La différence essentielle entre ces deux méthodes réside dans le fait que la méthode du gradient conjugué tient compte à chaque pas non seulement du gradient calculé mais aussi des gradients précédents, alors que celle de la plus grande pente non. Cette prise en compte conjuguée permet d'accélérer la convergence vers le minimum le plus proche. L'efficacité de cette méthode est particulièrement développée dans la proximité d'un minimum local. C'est pourquoi elle est généralement employée pour affiner la minimisation, ceci après quelques pas de la méthode de la plus grande pente.

III.4. Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire (DM) est une technique de simulation numérique permettant de modéliser l'évolution d'un système moléculaire au cours du temps. Elle repose généralement sur l'utilisation de la relation fondamentale de la dynamique (ou loi de Newton).

Pour cela, elle considère de manière classique l'atome comme une masse animée et donc possédant une vitesse résultant des forces appliquées sur cet atome.

Si l'on applique les équations de Newton de mécanique classique à un système composé de N atomes, à chaque instant t et sur chacun des atomes i du système, agit une force F_i ; dont l'expression est la suivante:

$$\text{Ou, } \vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} \quad (\text{III.35})$$

F_i : la force s'exerçant sur l'atome i de masse m_i ,

a_i : l'accélération agissant sur l'atome i .

L'accélération agissant sur chaque atome dépend de sa masse et de la force qu'il va subir. Or la force F_i est le gradient de l'énergie potentielle de l'atome i :

$$\vec{F}_i = - \vec{\nabla} E = - \frac{\partial E}{\partial r} \vec{u}_r \quad (\text{III.36})$$

On peut calculer la vitesse et donc la position de chaque atome en connaissant son énergie en intégrant numériquement les N équations à résoudre pour les N atomes du système à étudier.

III.4.1. Techniques numériques de dynamique moléculaire

L'équation différentielle **III.37**, décrivant le mouvement de chacune des N particules d'un système est complexe. Sa résolution nécessite de faire appel à des méthodes de résolution numériques à l'aide des algorithmes. Parmi les algorithmes employés en dynamique moléculaire, on trouve l'algorithme de Beeman (Beeman, 1976 ; Levitt et Meirovitch, 1983), la méthode de Gear (Gear, 1971 ; McCammon et Karplus, 1977 ; McCammon et Karplus, 1979), l'algorithme de Leapfrog et enfin l'algorithme de Verlet (Verlet, 1967).

Dans les algorithmes d'intégration, les nouvelles positions et vitesses sont recalculées à partir des précédentes à chaque incrément de temps Δt . Ce dernier doit être extrêmement faible ($1 \text{ fs} = 10^{-15} \text{ s}$) de manière à prendre en compte les vibrations atomiques les plus rapides (ex : liaison C-H) et obtenir des calculs stables.

III.4.1.a. L'algorithme de Verlet

Cet algorithme prend en compte les positions et accélérations aux temps $t - \Delta t$ et t pour calculer les positions au temps $t + \Delta t$.

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v(t)\Delta t + a(t)\frac{\Delta t^2}{2} \quad (\text{III. 37})$$

$$r(t - \Delta t) = r(t) - v(t)\Delta t + a(t)\frac{\Delta t^2}{2} \quad (\text{III. 38})$$

En additionnant les deux équations, on obtient alors la position au temps $t + \Delta t$:

$$r(t + \Delta t) = 2r(t) - r(t - \Delta t) + a(t)\Delta t^2 \quad (\text{III. 39})$$

Le calcul des nouvelles positions dans l'algorithme de Verlet n'utilise pas les vitesses. Cette méthode de résolution numérique est extrêmement stable, qui ne nécessite pas d'importantes ressources de mémoire et procure un temps de calcul rapide.

III.4.1.b. L'algorithme de Verlet-leapfrog (algorithme saute-mouton)

Le pas d'intégration dans cette méthode est divisé par deux afin d'être plus précis dans le calcul des nouvelles coordonnées. Les vitesses sont calculées au temps $t + 1/2\Delta t$ et utilisées pour calculer les positions au temps $t + \Delta t$.

$$r(t) = r\left(t + \frac{\Delta t}{2} - \frac{\Delta t}{2}\right) = r\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) - v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)\frac{\Delta t}{2} \quad (\text{III. 40})$$

$$r(t + \Delta t) = r\left(t + \frac{\Delta t}{2} + \frac{\Delta t}{2}\right) = r\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)\frac{\Delta t}{2} \quad (\text{III. 41})$$

On obtient alors l'expression de la position au temps $t + \Delta t$ en soustrayant les deux équations (III.40 et III.41):

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)\Delta t \quad (\text{III. 42})$$

Les valeurs des vitesses au temps $t - \frac{\Delta t}{2}$ et des accélérations au temps t sont utilisées pour calculer les vitesses au temps $t + \frac{\Delta t}{2}$:

$$v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = v\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + a(t)\Delta t \quad (\text{III. 43})$$

Cet algorithme présente les propriétés de réversibilité et de stabilité. De plus, par l'utilisation de pas d'intégration plus petits, il permet d'apporter de la précision dans le calcul des positions mais peut entraîner en contrepartie une perte de la corrélation entre les positions et les vitesses, donc des divergences dans le calcul.

III.4.2. Simulations dans différents ensembles thermodynamiques

Différents systèmes (ou ensembles) thermodynamiques, caractérisés par trois variables indépendantes, sont utilisés au cours de la simulation de dynamique moléculaire. Le choix de l'ensemble dépend des conditions initiales que l'on veut imposer au système étudié.

Les systèmes les plus simples sont menés dans l'ensemble microcanonique NVE. Les ensembles NVT et NPT sont les plus utilisés pour modéliser des systèmes biologiques : les protéines globulaires, l'ADN, des complexes biologiques et les membranes biologiques (Adcock et al. 2006, [112]).

III.4.2.a. L'ensemble canonique : Ensemble NVT

L'ensemble canonique (NVT) décrit un système fermé dont l'énergie du système n'est pas connue avec précision, mais le nombre total de particules (N), le volume total (V) et la température (T) du système sont fixes. Cet ensemble peut être utilisé pour décrire un système isolé en faible contact thermique avec un réservoir externe de chaleur appelé thermostat. Un échange de chaleur peut se produire entre le système et le réservoir, entraînant différentes valeurs d'énergie totale à différents états du système. Le système, cependant, ne peut pas échanger d'énergie avec d'autres objets que le thermostat. Les propriétés de phase peuvent être évaluées à l'aide de cet ensemble (Ungerer and Tavitian, [113] 2006 ; Ungerer et al., 2007 [114] Ebrahimi, 2014; Gibbs, [115] 1902).

III.4.2.b. L'ensemble isobare-isotherme : Ensemble NPT

L'ensemble canonique est couplé avec un deuxième réservoir appelé barostat. La pression interne P du système est spécifiée mais son volume n'est plus défini en raison des échanges avec le barostat. C'est un ensemble thermodynamique qui représente les conditions expérimentales réelles du laboratoire où le nombre d'atomes (N), la pression (P) et la température (T) sont conservés.

Ce sont plutôt les ensembles NVT et NPT qui présentent un intérêt pratique du fait de leur analogie avec les systèmes expérimentaux.

III.4.3. Contrôle de la température et de la pression

L'une des difficultés des simulations par dynamique moléculaire est de maintenir la température T et/ou la pression P constantes en moyenne.

III.4.3.a. Le contrôle de la température

Pour maintenir la température constante d'un système dans une simulation par dynamique moléculaire, le système étudié doit être couplé à un thermostat. Le principe de ce dernier consiste à modifier les vitesses du système au cours de la simulation pour que son énergie cinétique moyenne soit égale à l'énergie cinétique correspondant à la température cinétique cible T0. Pour cela, on définira la température cinétique à un instant t comme suit :

$$T_{(t)} = \frac{2E_{cin.}(t)}{k_b 3N} \quad (\text{III. 44}) \quad \text{Où,}$$

3N : le nombre de degrés de liberté d'un système de N particules sans contrainte. Ce nombre doit être ajusté si des contraintes sont appliquées,

E_{cin} : l'énergie cinétique,

K_b : la constante de Boltzmann.

La température thermodynamique est obtenue en moyennant la température instantanée. Plusieurs techniques sont proposées pour maintenir la température du système, Parmi elles, le thermostat d'Andersen, le thermostat de Berendsen, le thermostat de Nosé-Hoover, le thermostat de 53 Langevin ou la renormalisation stochastique des vitesses.

Le thermostat de Nosé-Hoover, est probablement le plus largement utilisé dans la littérature que ce soit pour des simulations en champs de forces ou des simulations ab initio car il permet d'atteindre une exploration correcte de l'ensemble canonique. Le thermostat d'Andersen permet ainsi de reproduire les fluctuations d'énergie cinétique correctes de l'ensemble canonique. Cependant, la dynamique obtenue est discontinue en temps ce qui empêche, entre autres le calcul des fonctions de corrélation.

III.4.3.b. Le contrôle de la pression

Il existe plusieurs techniques pour le contrôle de la pression. Des méthodes similaires à celles utilisées pour contrôler la température d'un système peuvent être étendues au contrôle de

la pression, parmi lesquelles le barostat Berendsen où le système est couplé à un barostat. Cette méthode permet de jouer sur la taille de la boîte de simulation pour augmenter ou diminuer la pression à l'intérieur. Pour faire tendre la pression P vers une pression fixée P^* , les longueurs du système simulé sont multipliées par un facteur donné par l'équation suivante :

$$\mu' = \sqrt[3]{1 - \frac{\Delta t}{\tau_p} (p^* - p)} \quad (\text{III. 45}) \quad \text{où :}$$

P : la pression souhaitée ;

P^* : la pression du système ;

τ_p : la constante de temps de couplage entre le système et le barostat ;

μ' : le facteur du couplage.

Comme dans le cas de la température, la méthode de Berendsen permet un couplage entre le système et un barostat. Le facteur de correction des positions et du volume est donné par l'équation suivante :

$$\mu' = \left[1 + \frac{\Delta t}{\Gamma_p} (p - p_{south}) \right]^{1/3} \quad (\text{III. 46}) \quad \text{où :}$$

P_{south} : la pression souhaitée ;

P : la pression du système ;

Γ_p : la constante de temps de couplage entre le système et le barostat ;

μ' : le facteur de correction.

III.5. Principaux programmes utilisés

✓ ADF

ADF (Amsterdam Density Functional), est un programme de calcul de structure électronique basé sur les principes de base et utilisant la DFT. L'ADF a été développé pour la première fois au début des années 1970 par le groupe de Baerends de l'université d'Amsterdam et par le groupe de Ziegler de l'université de Calgary. De nos jours, de nombreux autres groupes

académiques contribuent au logiciel. Parallèlement à la popularité croissante de la DFT dans les années 1990, l'ADF est devenu un progiciel de chimie informatique très utilisé dans la recherche industrielle et universitaire. L'ADF excelle dans les domaines de la spectroscopie, des métaux de transition et des éléments lourds [116].

Grace à l'ADF on peut déterminer :

- Les différentes propriétés moléculaires : spectres IR, Raman, UV et RMN ;
- Les effets sur les solvants et l'environnement via COSMO ;
- Les propriétés thermodynamiques des solvants et des solutions (solubilité, Log (P), ...) avec COSMO-RS.

✓ **Gaussian**

Il s'agit d'un logiciel de chimie numérique créé et publié à l'origine en 1970 par John Pople. Comparé au logiciel qui utilise des orbitales Slater, le nom vient de l'utilisation d'orbitales gaussiennes pour accélérer les calculs. Cela a favorisé le développement de la chimie computationnelle, en particulier des méthodes basées sur les ab-initio comme la méthode Hartree-Fock, qui est rapidement devenue un programme de structure électronique très populaire et largement utilisé [117].

✓ **Turbomole**

C'est un programme de chimie computationnelle ab-initio qui met en œuvre diverses méthodes de chimie quantique. Il a été développé en 2007 par le groupe du professeur Reinhart Ahlrichs de l'université de Karlsruhe [118]. Ce programme est l'un des outils utiles dans de nombreux domaines de recherche, notamment la catalyse homogène et hétérogène, la chimie organique et inorganique, la spectroscopie et la biochimie [119].

✓ **TmoleX**

TmoleX est un interface graphique facile à utiliser pour gérer rapidement les calculs TURBOMOLE. Alors que les suites de chimie quantique ont été développées traditionnellement pour une utilisation en ligne de commande ou script (destinées aux utilisateurs expérimentés). TmoleX permet d'optimiser la géométrie d'une molécule en quelques minutes. C'est l'outil idéal pour une utilisation occasionnelle de TURBOMOLE [120].

✓ **COSMOtherm**

COSMOtherm est un outil universel de calcul des propriétés prédictives des liquides. Il associe de manière unique la chimie quantique et la thermodynamique. Il calcule le potentiel chimique de la majorité des molécules dans presque tous les liquides purs ou mélangés à une température variable. C'est la clé pour la prédiction d'une multitude de propriétés requises dans

les applications industrielles ou la recherche universitaire, y compris la solubilité, $\text{Log}(P)$, la pression de vapeur et des diagrammes de phase complets [121]. Contrairement à plusieurs autres méthodes disponibles, COSMOtherm est capable de prédire les propriétés en fonction de la concentration et de la température en appliquant des équations thermodynamiquement cohérentes [122].

✓ **Materials Studio**

Materials Studio est un logiciel de simulation et de modélisation de matériaux. Il est utilisé dans la recherche avancée sur divers matériaux, tels que les médicaments, les polymères, les nanotubes de carbone, les catalyseurs, les métaux, la céramique, etc., par des universités, des centres de recherche et des sociétés de haute technologie [123]. Il est utilisé pour :

- Trouver les sites d'adsorption les plus stables pour divers matériaux, y compris les zéolithes, les nanotubes de carbone, le gel de silice et le charbon actif [124] ;
- Prédire les propriétés électroniques, optiques et structurelles ;
- Prédire les propriétés des matériaux par des méthodes de mécanique quantique ;
- Calculer à grande vitesse, une variété de propriétés moléculaires physiques et chimiques, par exemple pour un criblage rapide lors de la découverte d'un médicament ;
- Identifier des composés dotés de propriétés physicochimiques optimales [125] ;
- Construire et caractériser des modèles de chaînes isolées ou de polymères en vrac et prévoir leurs propriétés [126].

Conclusion

En conclusion, on peut dire que la modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, mécanique quantique *ab-initio* ou semi-empirique,) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou de leurs systèmes. Elle consiste également à construire des modèles des molécules ou d'ensembles de molécules, dans le but de mieux en comprendre la structure et les différentes propriétés physico-chimiques.

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être réparties en trois catégories : Les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire.

Les méthodes de la mécanique quantique sont basées sur le calcul des orbitales moléculaires (OM), leur usage est limité aux petites molécules. Dans ces méthodes on trouve, les méthodes *ab initio*, la DFT et les méthodes semi-empiriques ;

La mécanique moléculaire a un intérêt pour les molécules de grande taille, telles que les macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques), ou sur des systèmes comportant un grand nombre de molécules. Cette technique calcule l'énergie des atomes en se basant sur la mécanique newtonienne.

La dynamique moléculaire repose généralement sur l'utilisation de la relation fondamentale de la dynamique (ou loi de Newton). Elle permet de simuler l'évolution des systèmes moléculaires dans le temps.

Chapitre IV

**Propriétés d'adsorption du
médicament Crizotinib sur les
nanotubes de carbone (NTC) et de
nitride de bore (BNNT)**

IV.1. Introduction

Les maladies pulmonaires et notamment le cancer qui est devenu l'une des principales causes de décès dans le monde [127-131]. En ce sens, de nombreux médicaments ont été développés pour traiter, ralentir et le guérir. Parmi ces médicaments, le médicament (R)-3-[1-(2,6-dichloro-3-fluorophényl) éthoxy] -5-(1-pipéridin-4-yl 1Hpyrazol-4-yl) pyridin-2-ylamine appelé le Crizotinib (CZT), considéré comme l'un des médicaments anticancéreux les plus efficaces au cours de la dernière décennie en raison de son taux de réponse élevé à la suppression de plusieurs cibles cancéreuses associées [132], [133]. Le CZT est un médicament anti-tumoral qui a été récemment approuvé par l'Américaine administration des Denrées alimentaires et des Médicaments (ADM) pour traiter le cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC). Il représente une molécule bioactive remarquable pour de larges applications dans le traitement du cancer du sein [134]. Le CZT peut inhiber la kinase du lymphome anaplasique (KLA) et le récepteur de la croissance des hépatocytes (c-MET) tyrosine kinases et provoque l'apoptose via l'activation de la caspase-3. Il a montré une efficacité significative dans l'inhibition du CBNPC ALK-positif depuis le stade précoce de la maladie. Cependant, avec la progression de la maladie, la cellule tumorale peut résister au CZT, souvent dans les 12 mois suivant le début du traitement [135]. De plus, en tant que médicament hydrophobe, le CZT libre a une faible solubilité aqueuse et un temps de circulation limité dans l'environnement sanguin [136].

Le défi de la chimiothérapie conventionnelle est de contribuer aux systèmes d'administration de médicaments basés sur des nano-porteurs intelligents, également connus sous le nom de Systèmes Intelligents d'Administration de Médicaments (SIAM) [137]. Le développement et les progrès rapides de la nano-biotechnologie et de la biomédecine fournissent des stratégies globales qui sont des méthodes alternatives efficaces, par rapport aux méthodes conventionnelles, pour diagnostiquer et traiter les maladies [138]. A cette fin, les chercheurs en médecine moderne ont prévu et fourni de nouveaux systèmes efficaces d'administration de médicaments pour surmonter de nombreux problèmes rencontrés lors de l'utilisation de certains médicaments : faible solubilité aqueuse, manque de sélectivité, distribution indésirable dans les tissus, et mauvaise pharmacocinétique [139].

En raison de leurs propriétés innovantes et finement ajustables et de leurs fonctionnalités significativement différentes de celles de leurs homologues en vrac, les nanomatériaux ont été utilisés comme administrateurs de médicaments dans de nombreuses applications biologiques [140], y compris la bio-détection [141] et la bio-imagerie [142]. Des exemples de formes

chimiques (*proposées comme substrats*) dans ces applications sont, les nanoparticules [143], les nanotubes (NTs) [144], les nanofils [145], les feuilles bidimensionnelles (2D) [146] et les nanotiges [147].

Récemment, l'application des nanomatériaux dans l'administration de médicaments pour la détection biologique et le diagnostic médical a suscité un intérêt considérable dans la communauté scientifique grâce à leurs uniques propriétés optiques, mécaniques, électroniques, thermiques et de transport [148]. En particulier, la conception, la synthèse et la caractérisation de nouveaux nanomatériaux comme vecteurs pour améliorer l'efficacité d'un médicament sélectionné ont fait l'objet de plusieurs études [149]. Parmi les nanomatériaux, les nanotubes sont considérés comme les nanosupports les plus attractifs pour l'administration de médicaments avec un grand potentiel pour le développement de la médecine moderne, quoique les nanoparticules polymériques en tant que nanosupports ont été utilisées dans une étude récente [150], mais avec des résultats pas aussi efficaces que ceux avec les nanotubes de carbone CNTs ou BNNTs qui sont particulièrement intéressants en raison de la position unique de leurs atomes de carbone, de leur hybridation sp^2 et de leur forme cylindrique avec une distance inter atomique C-C de $1,42 \text{ \AA}$ et une distance inter couche de $3,4 \text{ \AA}$ [151]. Les NTC ont des propriétés électriques, thermiques, optiques, mécaniques et biologiques distinctes [152], ce qui les rend appropriés pour le support de molécules médicamenteuses actives ciblées [153]. Ils sont divisés en trois types à: paroi simple (SWCNT), double paroi (DWCNT) et parois multiples (MWCNT). Les NTCs ont des propriétés physico-chimiques particulières telles que leur grande surface, une faible toxicité, un faible poids, une productivité d'empilement élevée, une surface fonctionnalisée et une non-immunogénicité [154]. Ces caractéristiques leur permettent de délivrer des quantités considérables d'agents thérapeutiques à des cibles spécifiques, telles que les cellules cancéreuses ainsi qu'elles permettent le transport à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) [155].

Les nanotubes de nitrure de bore (BNNT) ont été découverts en 1995. Les BNNT ont une composition similaire à celle des NTCs, mais ils sont plutôt composés d'atomes de bore et d'azote. La nature ionique des liaisons entre les atomes B et N les rend chimiquement stables et résistants à l'oxydation. [156]. Les BNNT sont devenus une classe passionnante de matériaux tubulaires inorganiques [157]. Ils sont naturellement non cytotoxiques et ont la capacité de réagir avec des groupes chimiques pour se lier aux protéines et aux cellules, ce qui en fait des matériaux appropriés pour une utilisation en tant que biocapteurs et en nanomédecine [158].

Malgré le potentiel élevé des CNT et des BNNT à agir en tant que vecteurs d'administration de médicaments, il existe peu d'informations dans la littérature concernant les **mécanismes d'interaction vecteur-médicament et l'énergie**, qui représentent des informations essentielles pour optimiser leur fonction. Par conséquent, les études à l'échelle moléculaire utilisant les méthodes DFT et COSMO-RS peuvent jouer un rôle important dans l'actualisation de ces nanomatériaux en tant que vecteurs de médicaments. L'application de telles méthodes est considérée comme intéressante pour prédire l'efficacité d'un support spécifique vis-à-vis d'un médicament ciblé, évitant ainsi des travaux expérimentaux longs, qui se traduiront par des avantages économiques pour la recherche dans le traitement du cancer et favoriseront la commercialisation des voies thérapeutiques efficaces.

Dans ce contexte, cette étude vise à comparer la capacité des CNT et des BNNT en tant que transporteurs de CZT par des calculs DFT et COSMO-RS. Les mécanismes d'interaction, les interactions intermoléculaires et les propriétés électroniques du CZT avec les deux nanotubes ont été étudiés en analysant la structure optimisée et les énergies d'interaction. Les performances d'adsorption des médicaments ont également été démontrées en étudiant leurs traces de densité d'états (DOS) et les orbitales HOMO-LUMO (*c'est-à-dire les orbitales moléculaires les plus occupées et les orbitales moléculaires inférieures inoccupées*). L'étude COSMO-RS a été réalisée pour comprendre le mécanisme de solubilisation en phase aqueuse des complexes, ce qui est fondamental pour évaluer leur attitude à être transportés dans le système circulatoire sanguin.

IV.2. Méthode de calcul

Le module DMol3 [159], intégré dans Material Studio Software 7.0, a été utilisé pour effectuer des calculs théoriques. L'étude a été réalisée sur des NTC et des BNNT de chiralité (7,7) choisis sur la base d'une étude d'optimisation préalable, avec 112 atomes, une longueur d'environ 7,48 Å, et un diamètre de 9,63 Å. Les deux extrémités des tubes de longueur finie étaient saturées d'atomes d'hydrogène pour empêcher les liaisons pendantes.

Pour l'estimation de la fonction d'échange-corrélation et de la densité d'état (DOS) [160], qui fournit des détails sur l'effet de l'adsorption du médicament sur les propriétés du nanotube, l'Approximation des Gradients Généralisée (GGA) [154], avec le Perdew- Burke-Ernzerhof (PBE) fonctionnel [161], a été utilisé. Les effets de dispersion (DFT-D) développés par Grimme [162] ont également été utilisés dans les calculs DFT. La fonction **d** polarisée (DNP) a été utilisée pour une double base numérique électronique [163]. Les seuils de transition énergétique maximums, de puissance maximale et de convergence de déplacement maximale ont été fixés

respectivement à 10^{-6} Ha, [164] ; 0,004 Ha/Å [165] et 0,005Å [166]. Le potentiel chimique (μ) [167], la dureté globale (η) [168] et l'indice d'électrophilie (ω) [169], qui donnent des indications utiles sur la réactivité de la molécule complexe peuvent être utilisés pour visualiser et tester ses propriétés et sa stabilité, ont été calculés à la fois en phase pure et en phase solvant (aqueuse) en utilisant les équations suivantes [170] :

$$\Delta E_{gap} = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (\text{IV.1})$$

$$\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} \quad (\text{IV.2})$$

$$\mu = \frac{E_{LUMO} + E_{HOMO}}{2} \quad (\text{IV.3})$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{IV.4})$$

Où E_{HOMO} et E_{LUMO} représentent respectivement l'énergie des orbitales HOMO et LUMO.

L'équation suivante a été utilisée pour mesurer l'énergie d'adsorption des systèmes étudiés :

$$E_{ads} = E_{CZT-Tube} - (E_{CZT} + E_{Tube}) \quad (\text{IV.5})$$

Où, $E_{(CZT-Tube)}$ est l'énergie de la structure optimisée du CZT-Tube ; E_{Tube} et E_{CZT} sont les énergies de la structure optimisée du tube isolé et de la molécule CZT, respectivement.

Étant donné que le CNT et le BNNT, sont hydrophiles et peuvent être entourés de molécules d'eau lorsqu'ils sont insérés dans le corps hôte, l'influence du solvant doit être explicitement prise en compte pour évaluer de manière fiable leurs capacités de distribution de médicaments. En conséquence, le modèle de criblage de type conducteur pour les solvants réels (COSMO-RS) a été utilisé pour explorer le mécanisme de solubilisation de la phase aqueuse des complexes [171].

IV.2.1. Implémentation de COSMO-RS

Après l'optimisation de la géométrie, des calculs d'énergie utilisant le modèle de solvation ont été effectués pour produire des fichiers COSMO, qui ont ensuite été utilisés pour calculer les profils sigma et les potentiels sigma [172], [173], [174] et [175].

IV.2.2. Énergies d'interaction

Typiquement, les charges de polarisation générées par les fragments d'interaction à la surface constituent trois types d'énergies d'interaction, (i) les énergies de mésadaptation électrostatique (E_{MF}), (ii) les énergies de liaisons hydrogènes (E_{HB}) et (iii) les énergies de Van der Waals (E_{vdW}) [176]. Les énergies sont décrites comme suit :

$$E_{vdW} = a_{eff} \cdot (\tau_{vdW} + \tau'_{vdW}) \quad (IV.6)$$

$$E_{HB} = a_{eff} \cdot c_{HB} \min(0, \sigma\sigma' + \sigma_{HB}^2) \quad (IV.7)$$

$$E_{MF}(\sigma, \sigma') = a_{eff} \cdot \frac{\alpha'}{2} (\sigma + \sigma')^2 \quad (IV.8)$$

Où a_{eff} est la surface de contact effective entre deux segments de surface ; c_{HB} le coefficient de force d'interaction de liaison hydrogène ; σ_{HB} le seuil de densité de charge pour la liaison hydrogène ; et τ_{vdW} et τ'_{vdW} sont les paramètres d'ajustement généraux pour les interactions de Van der Waals.

IV.2.3. Analyse AIM

L'AIM est une technique utile qui permet de calculer les interactions intermoléculaires. Le motif fondamental de l'AIM est d'exploiter la densité électronique ou densité de charge $\rho(r; X)$ des molécules comme moyen d'étudier la nature et la force de l'interaction de liaison dans les systèmes moléculaires. Au point critique (BCP), où ρ est minimum, le type des liaisons chimiques peut être identifié à partir du signe de la seconde dérivée $\nabla^2\rho(r)$ (Laplacien) [177]. Ainsi, si les valeurs ρ sont élevées et les valeurs $\nabla^2\rho(r)$ sont négatives, cela indique une liaison covalente (polaire). D'autre part, des valeurs positives de $\nabla^2\rho(r)$ et de faibles valeurs de ρ indiquent que l'énergie cinétique $G(r)$ est supérieure à l'énergie potentielle $V(r)$, ce qui suggère des interactions de liaison hydrogène [178]. Le rapport $|V|/G$ illustre la compétition qui se produit au sein du système entre sa capacité à regrouper les électrons $V(r)$ et sa capacité à les diluer par mobilité électronique $G(r)$. Ainsi, un rapport $(|V|/G) > 1$, indique que l'interaction s'établit avec un excès de charges électroniques alors que l'inverse est vrai pour $(|V|/G) < 1$. La densité d'énergie totale $H(r) = V(r) + G(r)$ a une valeur négative dans le premier cas et une valeur positive dans le second. Ainsi, la classification des interactions dépend des valeurs de cet indicateur, où, (i) interactions en couche fermée pure : $|V|/G < 1$, (ii) interactions en couche fermée : $1 < |V|/G < 2$, et (iii) interactions de couches partagées : $|V|/G > 2$. Les interactions de liaison hydrogène appartiennent aux deux premiers types, tandis que l'interaction covalente appartient au troisième type. De plus, les valeurs positives de $\nabla^2\rho(r)$ et H indiquent la présence d'interactions électrostatiques, tandis que les valeurs négatives $\nabla^2\rho(r)$ et H caractérisent une

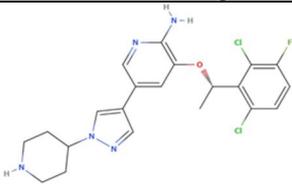
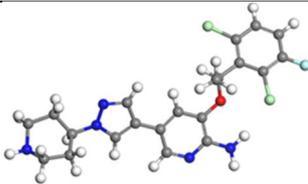
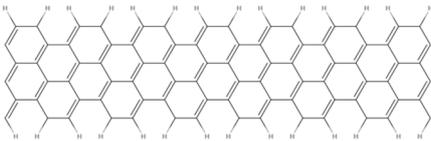
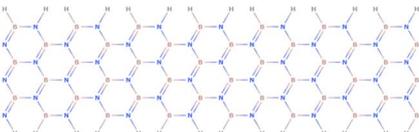
liaison covalente, et $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H < 0$ fait référence à une liaison covalente partielle [179]. Le programme Amsterdam Density Functional (ADF) a été utilisé pour effectuer les calculs AIM [180]. La méthode DFT a été utilisée pour optimiser les structures moléculaires. Le B3LYP fonctionnel (Becke 3-Parameter, Lee, Yang et Parr) avec l'ensemble de base def-TZVP a été utilisé pour décrire les effets d'échange et de corrélation pour l'étude AIM [181].

IV.3. Résultats et Discussions

IV.3.1 Optimisation Géométrique

Pour comprendre les interactions possibles du CZT au sein des nanotubes, le module localisateur d'adsorption du logiciel Materials Studio a été utilisé pour déterminer les structures les plus favorables. Le **tableau IV.1** regroupe d'une part les structures chimiques 2D respectivement 3D géométriquement optimisées du CZT et d'autre part, celles du nanotube de carbone (CNT) et du BNNT en armchair, tandis que le tableau IV.2. illustre les structures 3D géométriquement optimisées des complexes (Configuration C1 – Configuration C4) et (Configuration B1 – Configuration B4). Dans nos calculs DFT, ces quatre positions ont été déterminées comme les plus favorables aussi bien pour le CNT que pour le BNNT.

Tableau IV-1. Structures chimiques 2D et structures 3D optimisées géométriquement du CZT, du fauteuil nanotube de carbone (CNT) et du fauteuil BNNT.

Molécule	Structures chimiques 2D et structures 3D optimisées géométriquement	
CZT		
Nanotube de carbone (7,7)		
Nanotubes de nitrure de bore (7,7)		

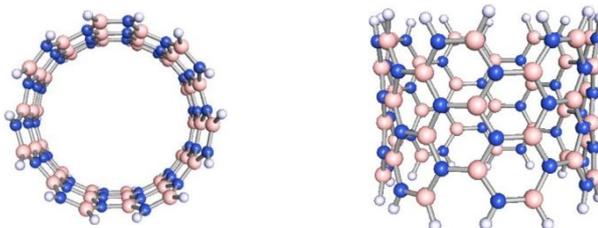
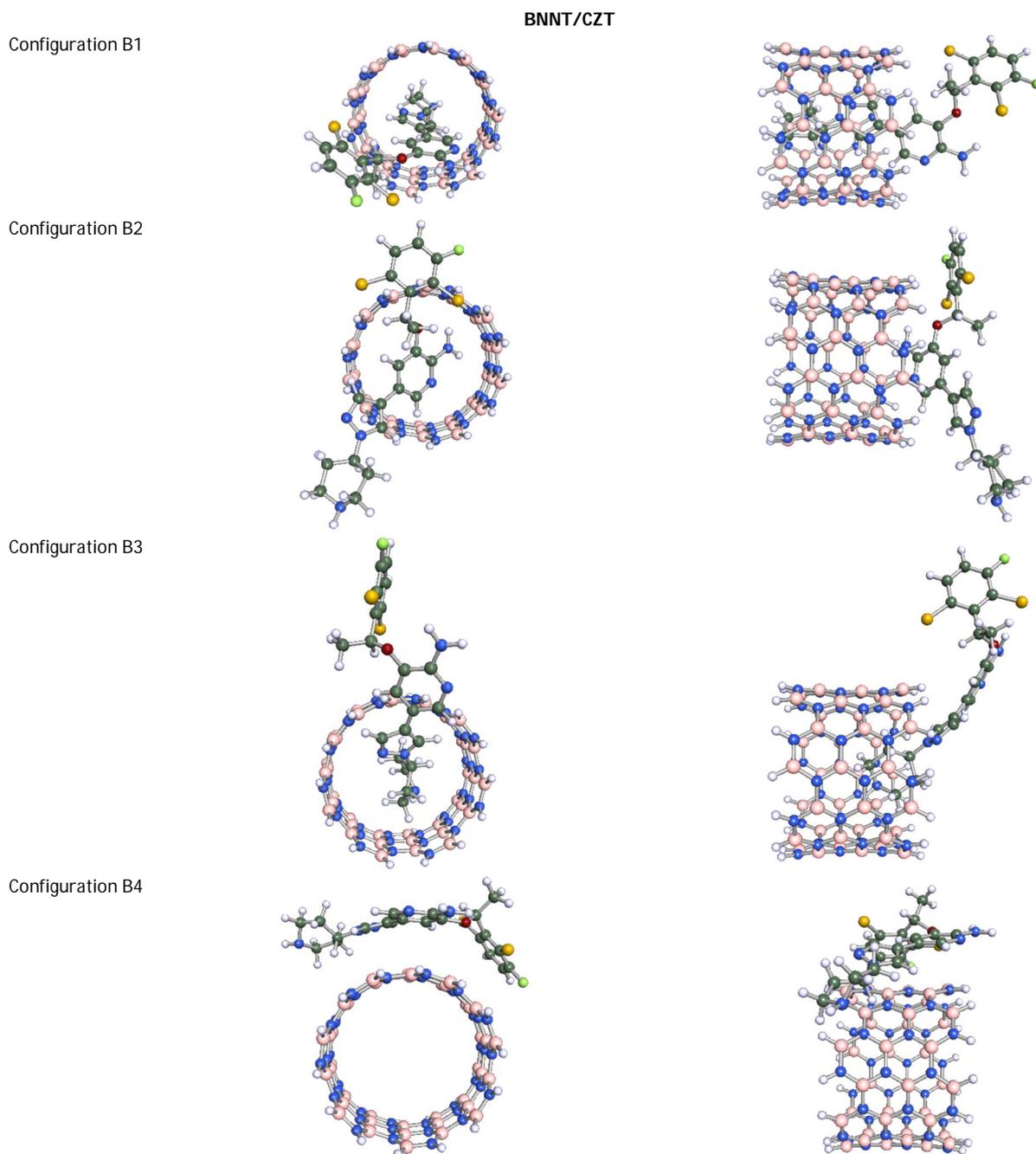


Tableau IV-2. Structures des complexes 3D géométriquement optimisées
(Configurations C1 – C4 et B1 – B4).

Configuration	Top View	Side View
	CZT/CNT	
Configuration C1		
Configuration C2		
Configuration C3		
Configuration C4		



IV.3.2. Descripteurs moléculaires quantiques (QMD)

Les orbitales moléculaires frontières (OMF) ont été calculées pour le CZT, les nanotubes et les complexes médicaments-nanotubes afin de quantifier l'influence des interactions du CZT avec les nanotubes sur les caractéristiques de la charge électronique des nanotubes.

Les deux niveaux d'orbitales spécifiques HOMO et LUMO [182], sont les principaux facteurs de description des propriétés électroniques de chaque système analysé. En particulier,

les électrons de l'orbitale HOMO sont plus susceptibles de participer à la formation des complexes. De même, la théorie de l'orbitale frontière prédit qu'un site de surface avec l'orbitale inoccupée la plus basse est un site électrophile favorable.

La **figure IV.1**, illustre les orbitales frontières HOMO et LUMO du CZT, des CNT et des BNNT avec deux couleurs (taches jaune et bleue), qui ne signifient pas la charge mais plutôt la phase de la fonction d'onde pour la molécule titre [183]. D'après la figure IV.1, on peut observer que pour le BNNT, les HOMO sont localisés à l'extrémité du tube, et la plupart d'entre eux aux atomes N qui sont terminés par des atomes H. Cela signifie que le nanotube peut très vraisemblablement subir une attaque électrophile au niveau de son site N [158]. Au contraire, les LUMO sont situés au niveau de la paire N-B, le long de l'axe principal. Dans le cas des CNT, les HOMO et LUMO sont situés à l'extrémité du tube et la plupart des contributions sont positionnées au niveau des atomes C liés aux atomes H.

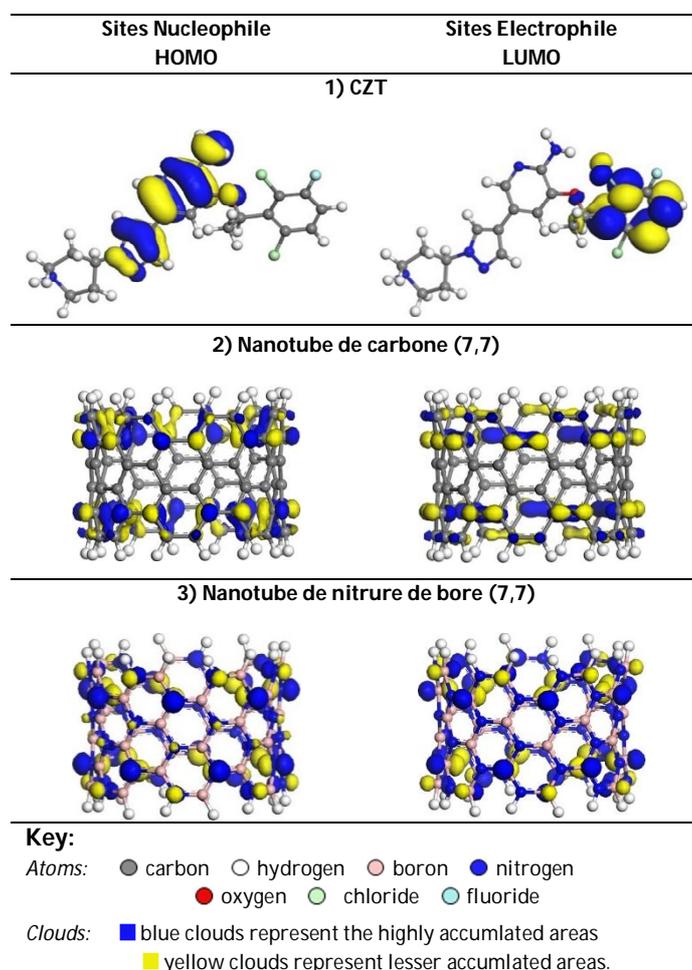


Figure IV-1. Les orbitales frontières HOMO et LUMO du CZT, du CNT et du BNNT.

Le complexe CZT/CNT indique des HOMO et LUMO similaires principalement situés à l'extrémité du tube sans changements significatifs par rapport au CNT (voir **figure IV.2**).

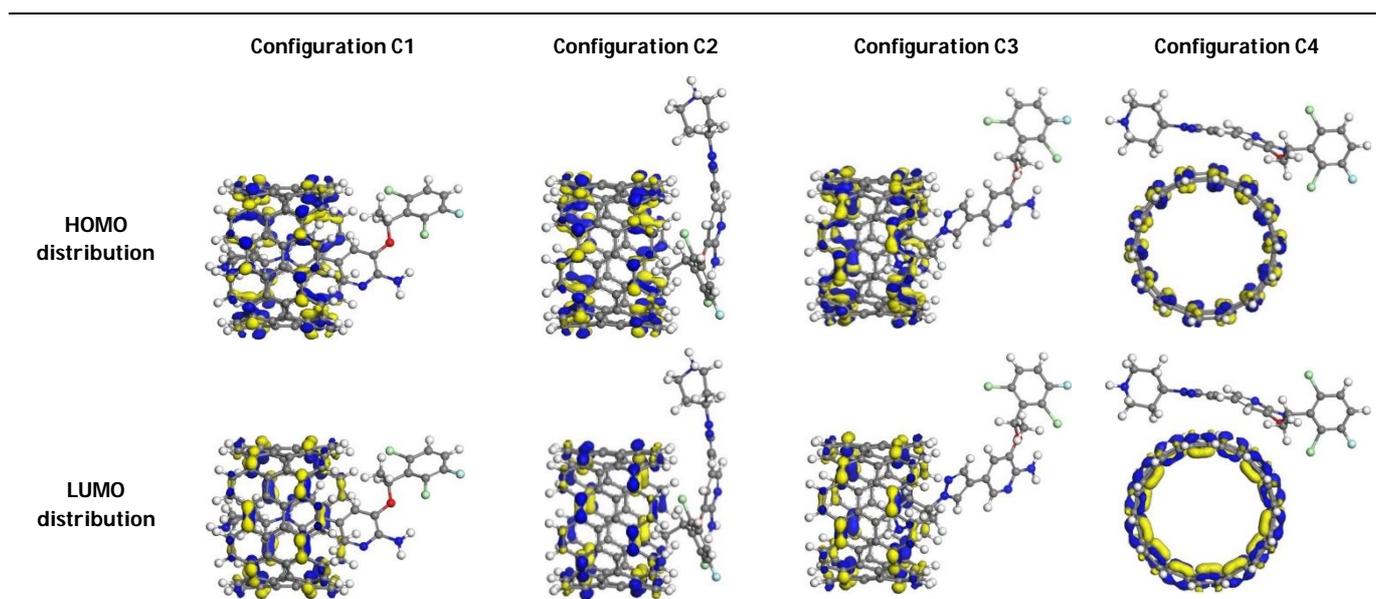


Figure IV-2. Les orbitales frontières HOMO et LUMO du système en interaction CZT-CNT

Ces résultats révèlent que l'adsorption de la molécule médicamenteuse sur le CNT n'a pas d'effets significatifs sur la localisation de l'HOMO et du LUMO. En d'autres termes, les propriétés électroniques des nanotubes sont maintenues lors de l'adsorption du médicament.

Cependant, dans le cas du modèle CZT/BNNT (**Figure IV.3**), l'HOMO est localisé sur la molécule de médicament tandis que le LUMO est apparu sur le BNNT, ce qui indique qu'il y a un transfert de charge de l'HOMO vers le LUMO.

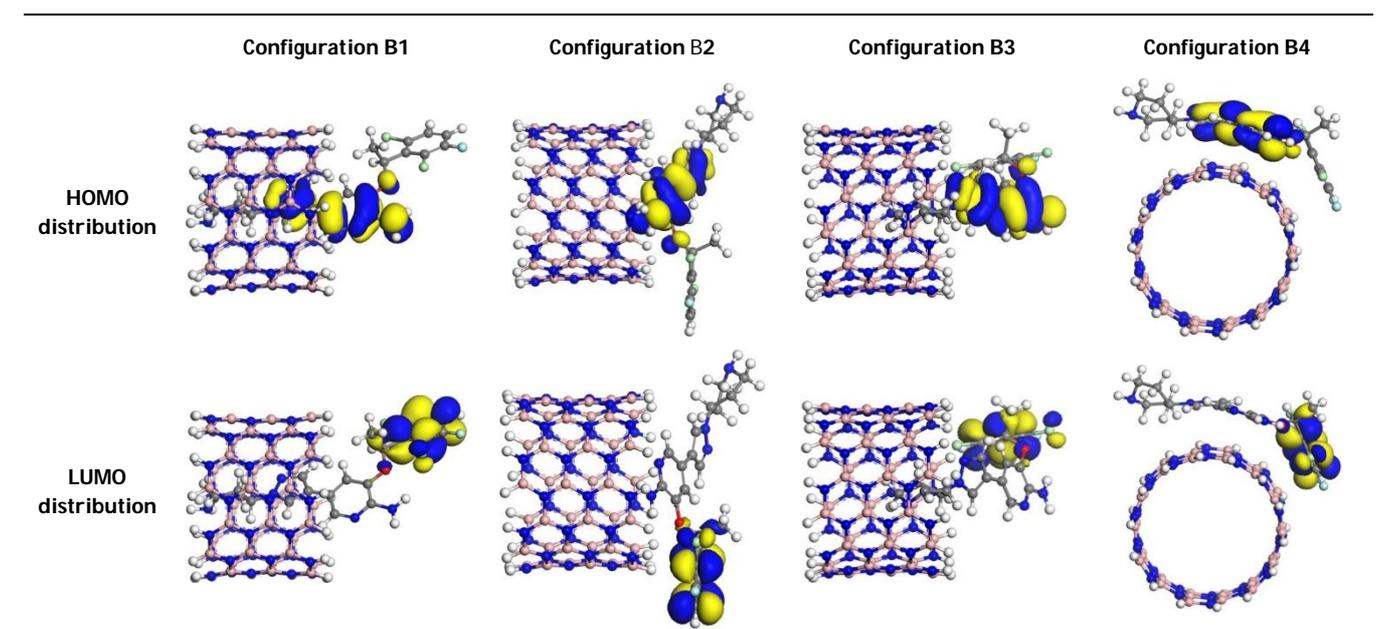


Figure IV-3. Les orbitales frontières HOMO et LUMO du système en interaction CZT-BNNT

À l'aide des énergies orbitales HOMO et LUMO, le potentiel chimique, la dureté globale et l'indice d'électrophile ω ont été calculés pour CZT, CNT, BNNT et leurs complexes correspondants CZT/CNT et CZT/BNNT, en supposant être dans le vide, utilisé pour donner des informations sur les interactions pures du médicament avec les nanotubes sans effet externe (*comme une phase gazeuse*), ou en présence d'un système solvant (*ie, présence d'eau*) [170]. Cette approche permet de mieux comprendre les interactions moléculaires spécifiques entre le médicament et le nanotube. De plus, il isole la contribution du solvant (solvation) dans les interactions énergétiques du nanotube et du médicament dans les systèmes biologiques.

Le **tableau IV.3** présente les résultats des calculs en supposant une molécule médicamenteuse absolue (sous vide). Lorsque la molécule de médicament s'approche de la surface externe des nanotubes, la taille et la direction du vecteur (*moment dipolaire électrique*) peuvent varier, également en fonction des différentes configurations d'adsorption considérées. Dans nos données, les valeurs du moment dipolaire des CNT et des BNNT passent respectivement de 0,0002 à 0,0012 Debye et pour les complexes médicament-nanotube de 1,7 à 3,3 Debye. La différence entre les valeurs du moment dipolaire du complexe médicament-nanotube par rapport au nanotube est supérieure d'un ordre de magnitude pour les CNT par rapport au BNNT. Comme il est connu, une molécule à faible gap énergétique, définie comme $|E_{HOMO} - E_{LUMO}|$, se caractérise par une grande réactivité chimique, une faible stabilité cinétique et peut être considérée comme une molécule molle ; au contraire, une molécule avec un grand gap énergétique est considérée comme dure [154].

Tableau IV-3. Descripteurs moléculaires quantiques calculés pour les structures les plus stables des complexes médicament-nanotube.

Système	D (debye)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_{gap} (eV)	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)
B1	1.767	-3.985	-1.484	2.501	-2.734	1.250	2.989
B2	3.285	-4.008	-1.561	2.447	-2.784	1.223	3.168
B3	3.159	-4.143	-1.399	2.744	-2.771	1.372	2.798
B4	1.925	-4.068	-1.368	2.700	-2.718	1.350	2.736
BNNT	0.0012	-5.353	-0.709	4.664	-3.031	2.322	1.978
C1	2.096	-3.515	-2.801	0.714	-3.158	0.357	13.967
C2	3.068	-3.542	-2.829	0.713	-3.185	0.356	14.247
C3	2.601	-3.569	-2.857	0.712	-3.218	0.356	14.544
C4	1.703	-3.494	-2.790	0.704	-3.142	0.352	14.022
CNT	0.0002	-3.685	-2.836	0.849	-3.260	0.424	12.532
CZT	2.441	-4.046	-1.483	2.563	-2.764	1.281	2.981

Lorsque le CZT est adsorbé sur BNNT, le gap HOMO-LUMO et la dureté globale diminuent respectivement d'environ 2 et 1eV par rapport aux valeurs de référence déterminées pour le nanotube. D'autre part, le processus d'adsorption produit une amélioration d'environ 0,3 et 1eV pour le potentiel chimique et l'indice d'électrophile respectivement.

Les complexes CNT montrent des valeurs très similaires de E_{gap} , μ et par rapport aux CNT, avec une élévation maximale de 2eV pour ω après adsorption de CZT. Ces résultats mettent en évidence que, pour le CNT, sa stabilité chimique est préservée lorsque le médicament est adsorbé en surface, tandis que les BNNT sont convertis en espèces dures lors de l'adsorption du CZT. Il convient de mentionner que les valeurs de l'indice d'électrophile du complexe médicament-CNT sont, en moyenne, cinq fois supérieures à celles du complexe médicament-BNNT, ce qui suggère la plus grande stabilité du nanotube CNT.

Les mêmes calculs d'énergie ont également été effectués dans la phase aqueuse pour prédire le comportement des nanotubes dans les systèmes biologiques (c'est-à-dire le système circulatoire sanguin), et les résultats sont résumés dans le **tableau IV.4**. Tout d'abord, une légère augmentation des valeurs d'énergie de gap peut être observée dans la solution aqueuse par rapport aux résultats pour la phase gazeuse. De plus, les résultats obtenus dans la simulation topologique indiquent que la nature des interactions intermoléculaires est affectée de manière négligeable par la solvation. Ce résultat pour le complexe-BNNT n'est pas surprenant car on sait que les nanotubes de bore sont hydrophiles, tandis que les CNT sont hydrophobes. Cependant, dans notre cas, l'interaction du complexe médicament-CNT était plus forte que celle du complexe médicament-BNNT dans le milieu solvant en raison du changement du moment dipolaire, ce qui montre une légère augmentation pour les CNT. Ainsi, l'interaction plus forte de CZT/CNT est responsable de l'effet minimal de la solvation sur les interactions intermoléculaires.

Tableau IV-4. Propriétés physico-chimiques calculées pour les structures les plus stables des complexes médicament-nanotube dans l'eau.

System	D (Debye)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_{gap} (eV)	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)
B1	3.457	-4.512	-1.773	2.739	-3.142	1.369	3.601
B2	3.885	-4.612	-1.794	2.818	-3.203	1.409	3.640
B3	4.428	-4.589	-1.756	2.833	-3.172	1.416	3.552
B4	2.827	-4.544	-1.687	2.857	-3.115	1.428	3.397
BNNT	0.0012	-5.627	-0.971	4.656	-3.299	2.328	2.337
C1	4.246	-3.899	-3.176	0.723	-3.537	0.361	17.327
C2	4.067	-4.008	-3.285	0.723	-3.646	0.361	18.411
C3	3.140	-3.959	-3.236	0.723	-3.597	0.361	17.920
C4	3.519	-3.955	-3.246	0.709	-3.600	0.354	18.305
CNT	0.0003	-4.147	-3.294	0.853	-3.720	0.426	16.242
CZT	3.723	-4.690	-1.818	2.872	-3.254	1.436	3.686

La position d'empilement la plus stable du CZT sur les nanotubes récupérés dans la phase aqueuse est indiquée dans le **tableau IV.5**. Il a été constaté que les énergies d'adsorption (E_{ads}) du complexe médicament-CNT dans le gaz comme dans l'eau ont des valeurs négatives, expliquant ainsi le caractère exothermique des interactions.

Tableau IV-5. Énergies d'adsorption (E_{ads}) et de solvation (E_{sol}) des complexes médicament-nanotube.

System	E_{ads} in gas (eV)	E_{ads} in water (eV)	E_{sol} (kcal/mol)
B1	-0.272	0.127	-25.11
B2	0.897	1.112	-30.58
B3	0.533	0.808	-28.24
B4	0.633	0.775	-31.95
BNNT	-	-	-17.32
C1	-2.674	-2.152	-28.66
C2	-1.714	-1.444	-35.79
C3	-1.763	-1.417	-33.88
C4	-1.404	-1.224	-39.13
CNT	-	-	-24.96
CZT	-	-	-19.09

En revanche, une seule valeur négative a été observée pour le complexe CZT- BNNT en phase gazeuse, et des valeurs positives ont été enregistrées pour tous les autres cas. Des valeurs positives de E_{ads} indiquent que la molécule de médicament interagirait de manière défavorable (énergie endothermique) avec le BNNT via ces positions d'empilement ; en d'autres termes, ces configurations sont instables [184]. Cela pourrait être lié à des distorsions des liaisons dans le complexe de nanotubes médicament-BNNT. L'énergie finale du système est supérieure à la somme des énergies du médicament isolé et du nanotube (rendant ainsi l'énergie d'adsorption positive, (voir Eq. IV.5).

De plus, afin d'explorer la solubilité aqueuse des complexes étudiés, le paramètre d'énergie de solvation (E_{sol}) a été déterminé selon la relation : $E_{sol} = E_{solvant} - E_{mol}$, dans laquelle $E_{solvant}$ est l'énergie totale du complexe dans l'eau et E_{mol} est l'énergie totale du complexe de la molécule médicamenteuse nette. Les résultats obtenus sont illustrés dans le **tableau IV.5**, dans lequel on constate que toutes les valeurs sont négatives avec une valeur absolue généralement plus élevée pour les complexes CNT-CZT. Les valeurs négatives de l'énergie de solvation indiquent que la solvation est spontanée, démontrant ainsi que les complexes médicament-nanotube sont solubles dans l'eau, ce qui est un facteur souhaitable pour l'utilisation des complexes comme vecteurs de médicament dans les milieux biologiques.

IV.3.3. Densité d'états (DOS)

Des calculs de densité d'état (DOS) ont été effectués pour le médicament brut, les nanotubes et les complexes CZT-NT, afin d'étudier l'influence de l'adsorption du médicament sur les propriétés des nanotubes. Les résultats sont illustrés sur les figure IV.4 et IV.5 respectivement pour CNT et BNNT.

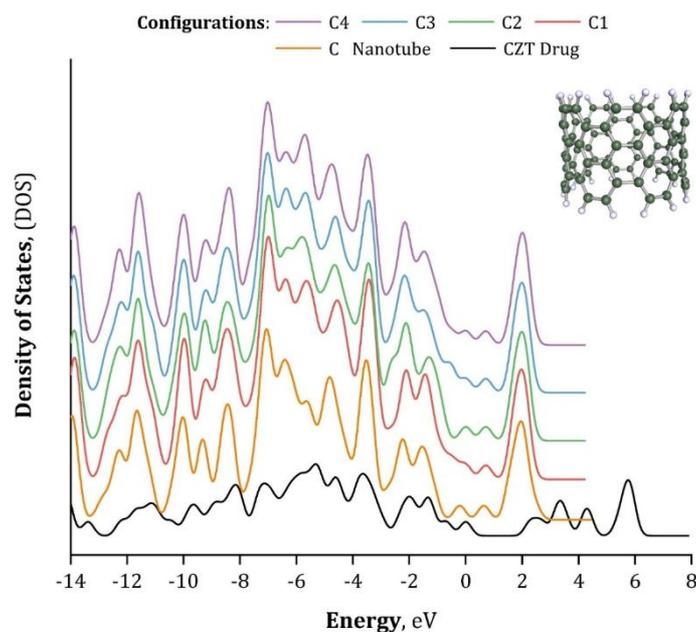


Figure IV-4. DOS des différentes structures optimisées dans le cas des CNT

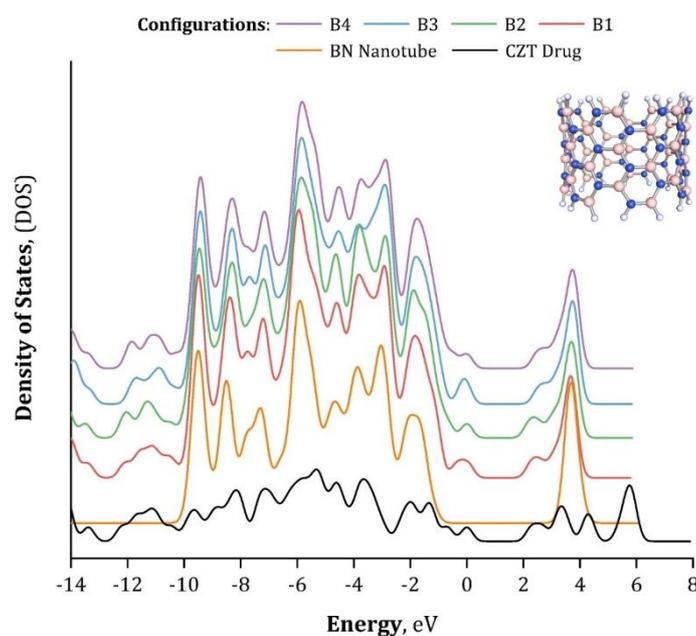


Figure IV-5. DOS des différentes structures optimisées dans le cas des BNNT

Le BNNT devrait être constitué de semi-conducteurs à large espace d'une valeur de 5,5 eV. L'écart HOMO-LUMO du BNNT est d'environ 5eV [185], [186], ce qui est cohérent avec les résultats de liaison étroite et les calculs ab initio [187]. De plus, on observe l'absence d'écart entre les orbitales HOMO et LUMO dans les courbes DOS du NTC. Par conséquent, on peut en déduire que les NTC sont métalliques. Ce résultat est également en accord avec la structure

de bande à liaison étroite [188]. Les valeurs d'écart des CNT dans B1, B2, B3 et B4 sont respectivement de 2,50 ; 2,44 ; 2,74 et 2,70 eV. En comparant ces résultats avec ceux du BNNT environ de l'ordre 0,71; l'écart est significativement modifié en interagissant avec la molécule médicamenteuse CZT. Par conséquent, les courbes montrent que l'adsorption de la molécule de médicament peut modifier considérablement la conductivité électrique des nanotubes, mais leur caractère semi-conducteur est toujours dans les BNNT à fonction non covalente.

Au contraire, le profil DOS des CNT ne montre aucun changement par l'interaction non covalente avec la molécule CZT. Les pics HOMO et LUMO ne sont pas séparés, comme le montre la figure IV.4, ce qui indique que les NTC conservent leur caractère métallique lors de l'adsorption de la molécule de médicament. Les CNT peuvent être considérés comme un meilleur support pour le médicament CZT en raison de sa conductance plus élevée dans l'intervalle de 0 à 2eV (**Figure IV.4**) que celle des BNNT lors de l'adsorption des molécules médicamenteuses (**Figure IV.5**).

IV.3.4. Etude COSMO-RS

Pour étudier les polarités du médicament et des complexes de nanotubes, un calcul quantique a été effectué à l'aide du module Dmol3 avec l'activation de l'option de calcul COSMO pour générer les fichiers utilisés pour obtenir les valeurs des profils σ . Cette dernière est définie comme une fonction de distribution qui fournit la surface relative ayant une polarité pour la molécule étudiée [189]. La **Figure IV.6** présente les surfaces COSMO pour le médicament CZT, le CNT et le BNNT, tandis que la **Figure IV.7** représente les surfaces COSMO pour les complexes de leurs nanotubes. Les segments verts désignent les parties « neutres » non polaires des molécules. Les segments rouges désignent les parties « accepteurs d'hydrogène » chargées négativement de la molécule. À l'inverse, les segments bleus désignent les parties « donneuses d'hydrogène » chargées positivement de la molécule [190] et [191].

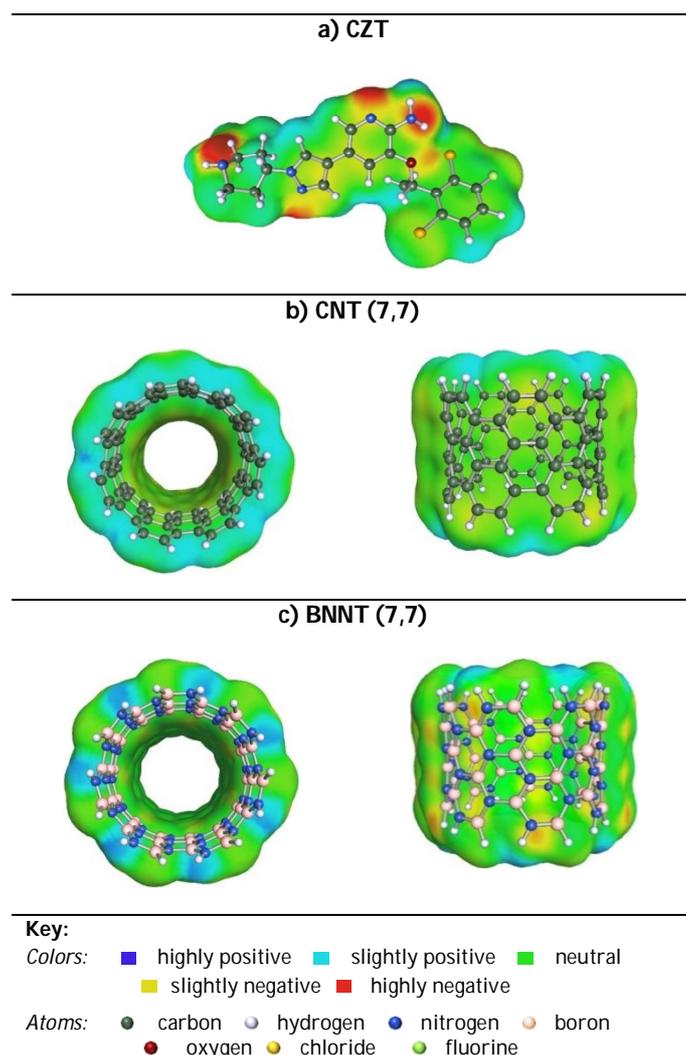


Figure IV.6. Surfaces latérales et de face avant COSMO pour (a) médicament CZT, (b) CNT et (c) BNNT

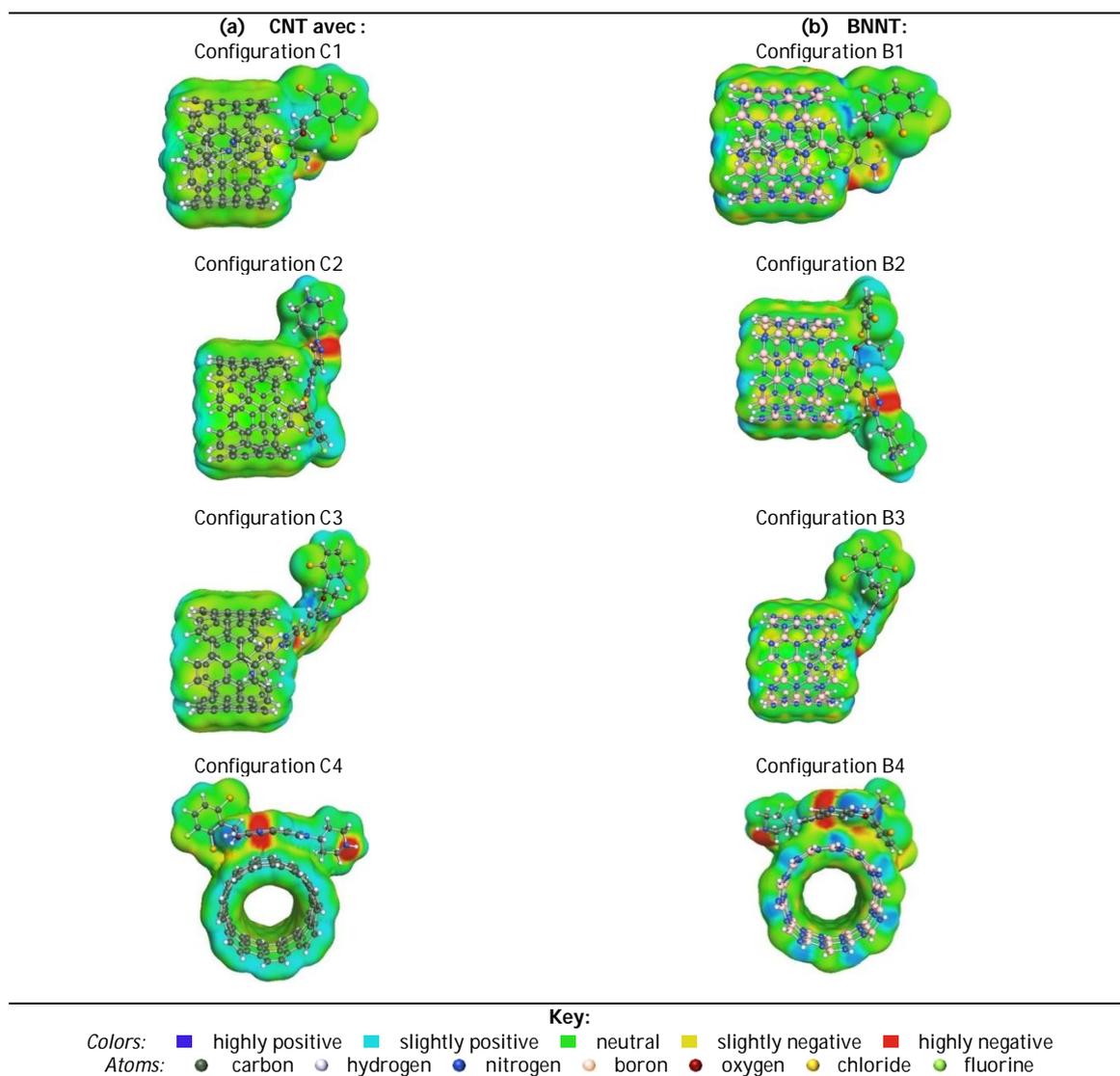


Figure IV-7. Surfaces latérales et de face avant COSMO pour les complexes de (a) CNT, (b) BNNT

Comme le montre la **figure IV.8**, un large pic a été observé pour le BNNT dans la région des donneurs de liaisons hydrogène (HBD) [192] qui a également apparu dans le complexe CZT/BNNT de $-0,0075$ à $-0,015 \text{ e\AA}^{-2}$, alors qu'aucun des pics ont été observés dans cette zone à la fois pour le CNT et le complexe CZT/CNT. Cependant, un pic faible est apparu pour la molécule CZT, ce qui indique la forte polarité du BNNT et l'inverse pour le CNT.

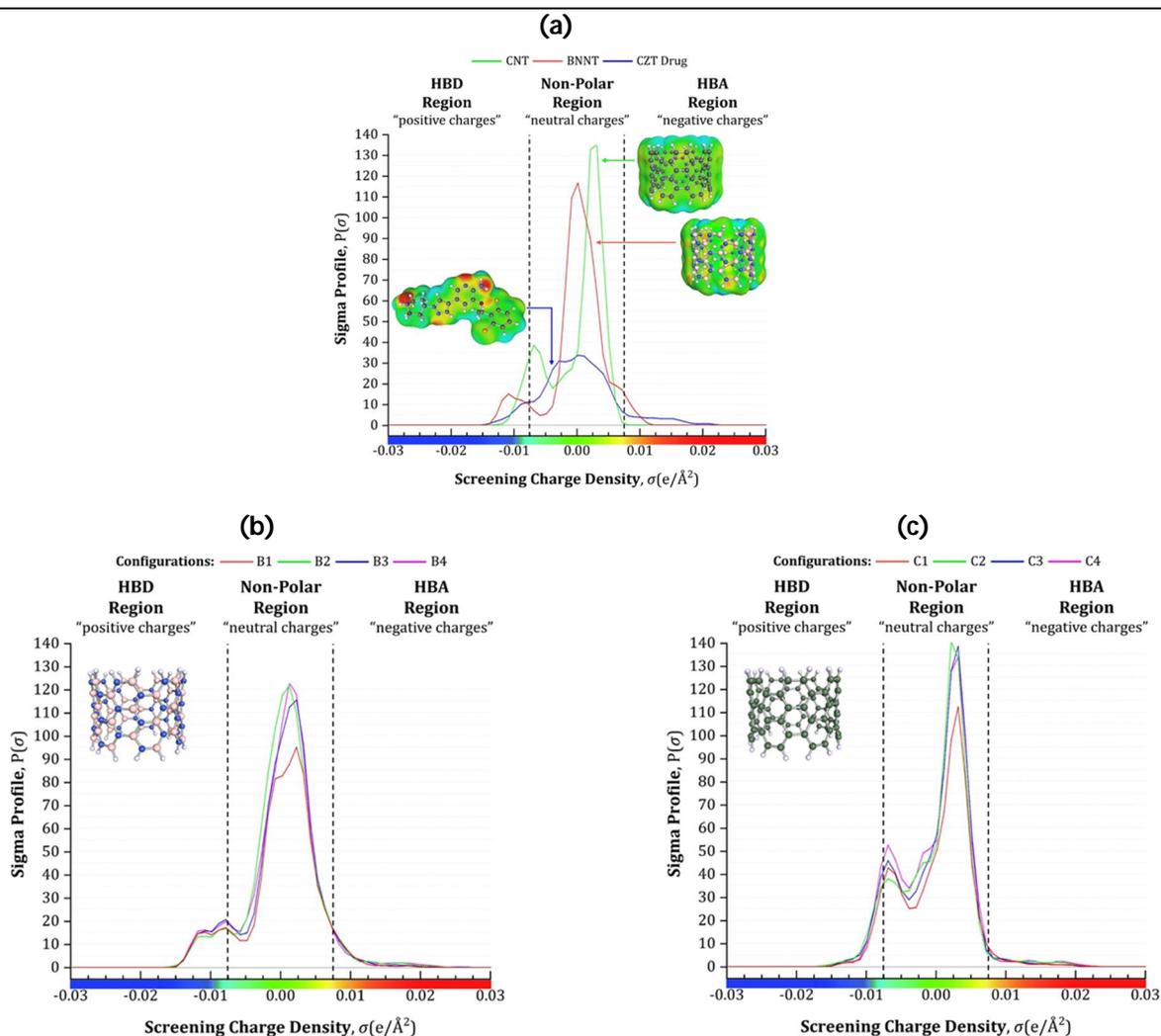


Figure IV-8. Profils Sigma : a) médicaments CNT, BNNT et CZT, b) complexes B et c) complexes C. (Les abréviations sont disponibles dans la section Nomenclature)

A titre comparatif, cette note est conforme à la **figure IV.6** de la surface sigma illustrée par la présence de la couleur bleue. Pour la molécule médicamenteuse, la couleur bleue correspond à la fonction de NH₂ et à l'atome N dans le cycle du pyrazole. Une couleur bleue plus foncée est représentée dans les atomes N-H situés à l'avant du BNNT. Ainsi, les propriétés physico-chimiques du BNNT pourraient être modifiées. L'intervalle entre -0,0075 et 0,0075 eÅ⁻² décrit la région non polaire ; dans cette zone, les pics de CNT étaient étroits tandis que ceux du BNNT étaient larges. Dans la région des accepteurs de liaison hydrogène (HBA) [193], située après la valeur de 0,0075 eÅ⁻², de très petits pics larges ont été enregistrés pour le BNNT et ses complexes, situés généralement à la surface du nanotube et illustrée par la couleur jaune sur la **figure IV.6**.

Les tendances des molécules obtenues à partir des profils- σ ont également été vérifiées en utilisant leurs affinités de potentiel- σ , montrées sur la **figure IV.9**. Le potentiel- σ d'une molécule peut être défini comme l'affinité d'une surface ayant une polarité σ pour être attiré par un type particulier de solvant (c'est-à-dire HBA, HBD, non polaire) [194], [195]. En utilisant les potentiels- σ , les conclusions suivantes peuvent être tirées :

- (1) le médicament CZT a une affinité élevée envers la région HBD ;
- (2) les complexes avec BNNT (B) et NTC (C), ont une affinité élevée envers la région HBD ;
- (3) le CNT a une forte affinité avec la région HBA. c'est pourquoi, sur la base des résultats des potentiels- σ , on peut en déduire que le NTC présente la meilleure affinité pour le médicament par rapport au BNNT. D'autre part, CZT, NTC et BNNT ne montrent aucune affinité pour HBA tout en ayant une affinité pour n'importe quelle molécule HBD (tous les trois se comportent comme des HBA). Ainsi, on pourrait conclure qu'il existe une faible affinité entre le CZT et les deux nanotubes dans la région non polaire. Néanmoins, l'affinité est plus importante entre le NTC et le CZT, confirmant les résultats déjà obtenus dans les sections précédentes.

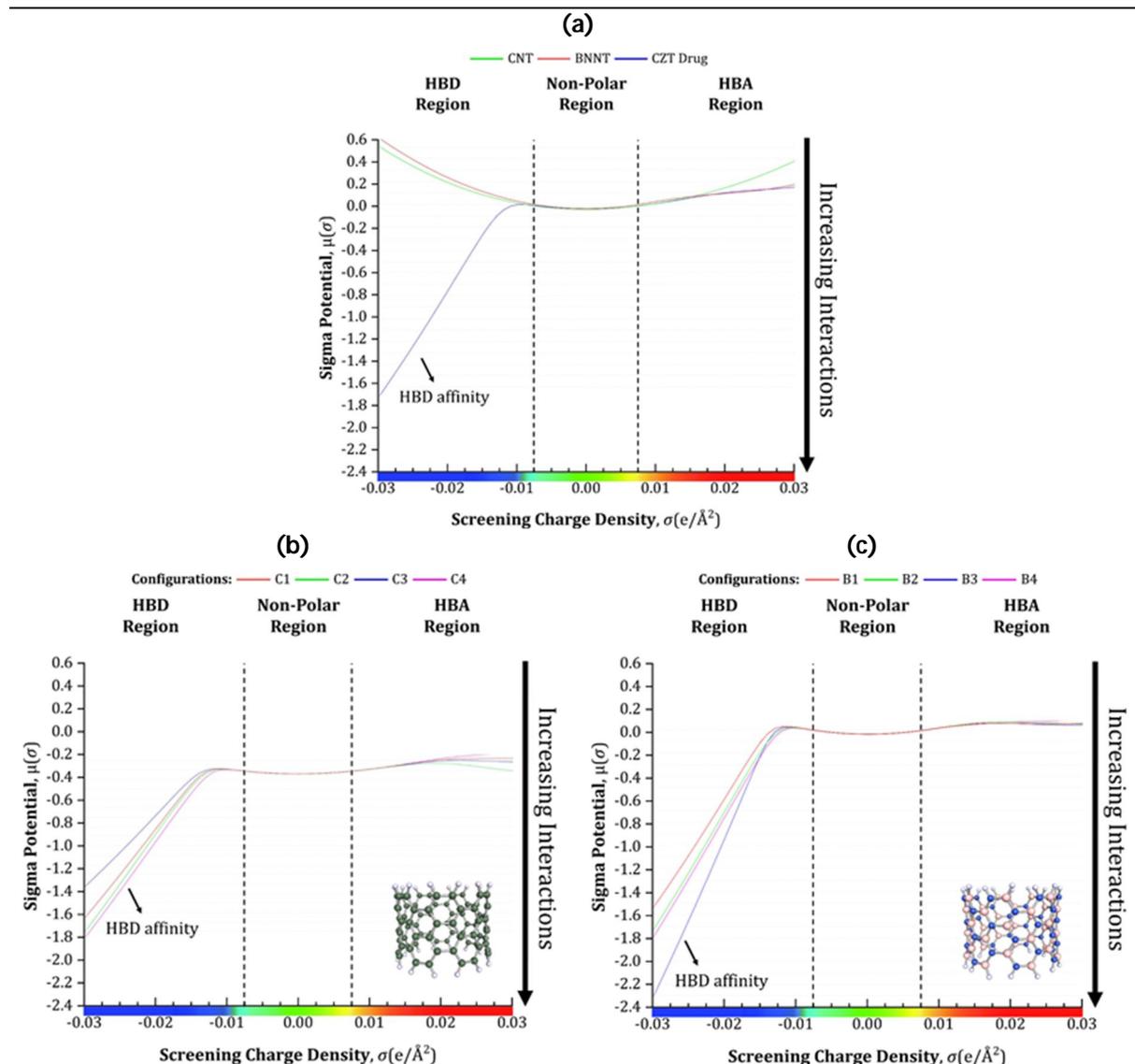


Figure IV-9. Potentiels sigma : a) médicaments CNT, BNNT et CZT ; b) complexe CZT/CNT et c) complexe CZT/BNNT (Les abréviations sont disponibles dans la section Nomenclature).

IV.3.5. Énergies d'interaction

Pour déterminer le type dominant d'énergie d'interaction qui contrôle le processus d'adsorption, nous avons effectué une étude d'analyse comparative des différentes énergies d'interaction se produisant sur les surfaces des NTC et des BNNT. La **figure IV.10** montre que les énergies d'interaction significatives au sein des complexes NTC-CZT et BNNT-CZT sont des énergies d'interaction de Van der Waals avec une valeur de -51,06 et -56,22 kcal/mol, qui sont liées aux configurations C4 et B2, respectivement. Les résultats sont disponibles dans le **tableau A.1 voir (Annexe 1, informations supplémentaires)**. La grande surface de contact peut expliquer ce résultat entre complexe CNT-CZT dans la configuration C4 par rapport aux autres configurations dans le même complexe.

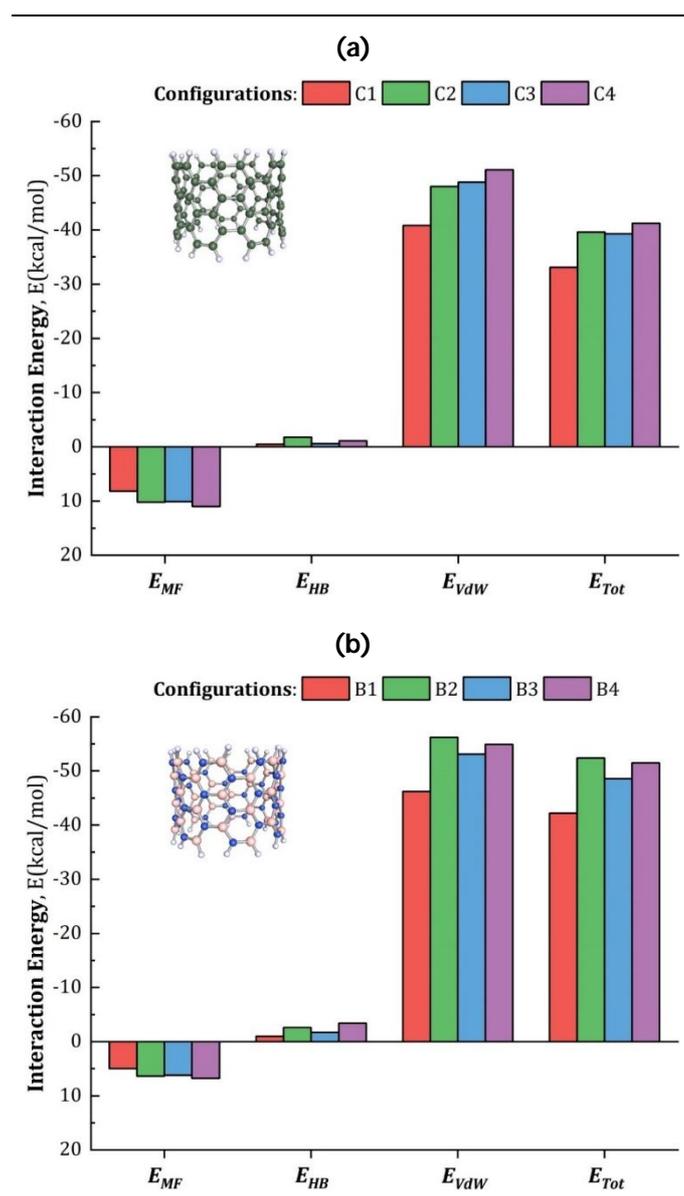


Figure IV-10. Energies des inadéquations, des liaisons hydrogène, de Van der Waals et énergies totales en kcal/mol des complexes : (a) CNT/CZT et (b) BNNT/CZT

IV.3.6. Analyse AIM

Les graphiques moléculaires des complexes CZT/CNT optimisés sont présentés dans la figure IV.11. À partir des résultats du tableau IV.6, les valeurs calculées de $\rho(r)$ dans les BCP sont petits alors que $\nabla^2\rho(r)$ sont positifs, ce qui indique que les interactions de liaisons hydrogène sont dominantes dans toutes les configurations obtenues. Cependant, dans la configuration C3, les résultats de $\nabla^2\rho(r)$ étaient à la fois des valeurs négatives et positives, alors que les valeurs de $\rho(r)$ restaient élevées, ce qui illustre que la charge électronique a été partagée et focalisée dans la région internucléaire entre les deux noyaux expliquant la liaison covalente (polaire). D'autre part, les valeurs de $\nabla^2\rho(r)$ et HC étaient positives dans toutes les

configurations du complexe CNT/CZT, ce qui indique la faible interaction moléculaire (électrostatique) entre les liaisons C56...N119, H110...Cl114 et H108...Cl114 dans la configuration C1, les liaisons H101...N120, H104...N121, H90,93...Cl114 et H109...Cl114 dans la configuration C2, et la liaison C36...Cl113 dans la configuration C4. Contrairement à la configuration C3, où les valeurs $\nabla^2\rho(r)$ et HC étaient négatives et positives, cela peut s'expliquer par la présence de liaisons d'interaction fortes et faibles entre les liaisons C9...N118 et H106...N119. De plus, il convient de mentionner que tous les BCP cités dans les configurations discutées (C1, C2 et C4) ne sont pas présents dans la configuration C3. Les résultats sont détaillés dans le tableau A.2 - A.7 (voir annexes : Informations supplémentaires).

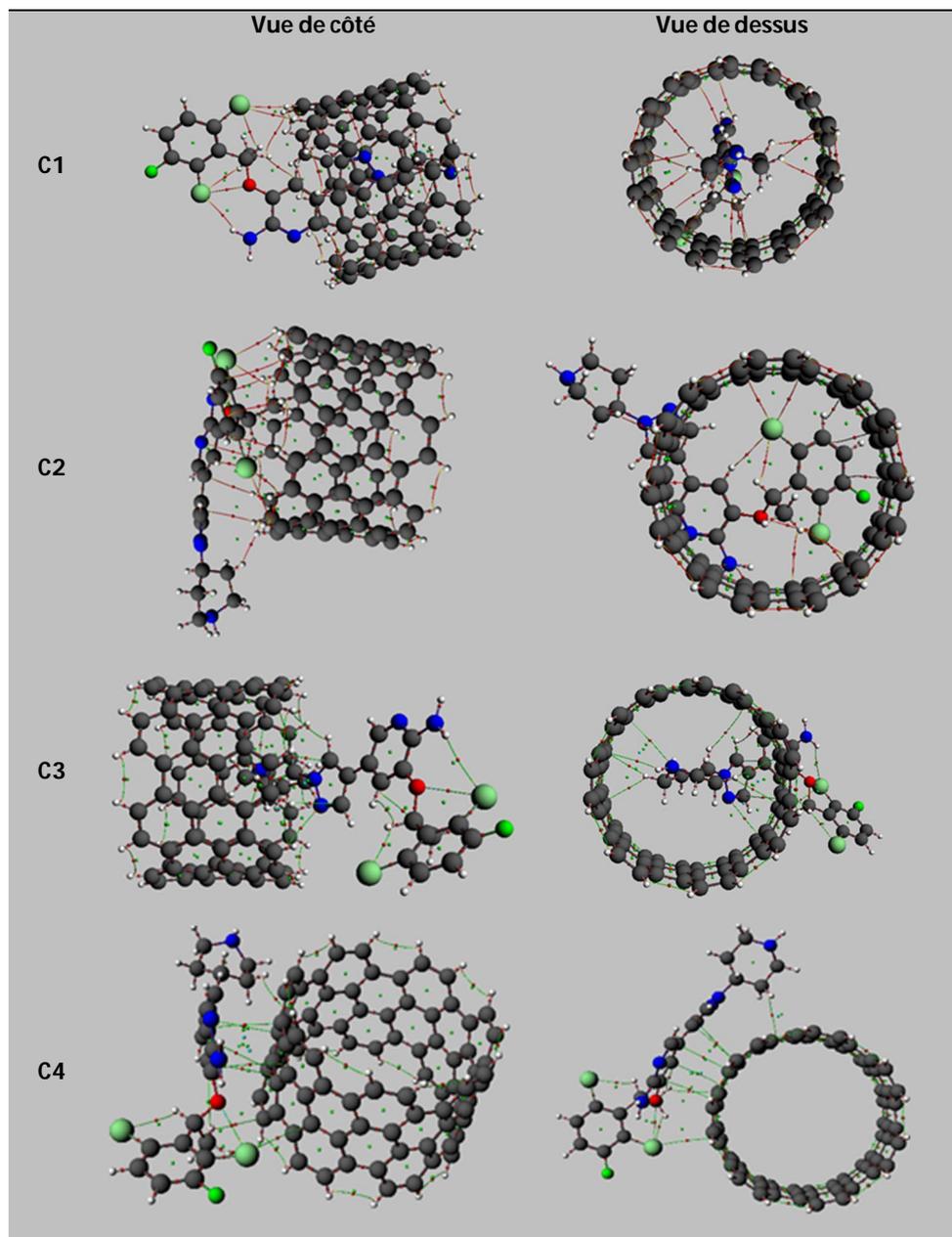


Figure IV-11. Graphique moléculaire des complexes CNT/CZT obtenus à partir de l'analyse AIM. Les petites sphères rouges et les lignes vertes correspondent respectivement aux points de connexion critiques (BCP) et aux chemins de connexion.

Tableau IV-6. Paramètres topologiques au BCP des contacts d'interaction dans les complexes CNT/CZT.

	BCP	$\rho(r) \times 10^3$	$\nabla^2 \rho(r) \times 10^3$	$G(r) \times 10^3$	$V(r) \times 10^3$	$E_{HB} (eV) \times 10^3$	$(G + V) \times 10^3$	$G/ V $	
C1	186	5.17	17.3	3.33	-2.33	-1.17	0.998	1.43	
	195	8.32	27.3	5.54	-4.24	-2.12	1.3	1.31	
	225	4.12	12.2	2.34	-1.63	-0.813	0.715	1.44	
	230	5.33	16.4	3.2	-2.3	-1.15	0.9	1.39	
	244	6.9	23.6	4.65	-3.4	-1.7	1.25	1.37	
	251	3.59	12	2.24	-1.48	-0.74	0.757	1.51	
	253	6.85	23.4	4.61	-3.37	-1.68	1.24	1.37	
	256	4.57	16.8	3.16	-2.12	-1.06	1.04	1.49	
	293	4.1	13.6	2.57	-1.74	-0.869	0.832	1.48	
	294	6.81	24	4.7	-3.41	-1.7	1.3	1.38	
	297	3.82	11.9	2.25	-1.53	-0.763	0.723	1.47	
	342	7.84	27.3	5.44	-4.05	-2.03	1.39	1.34	
	343	3.93	13.7	2.57	-1.7	-0.852	0.862	1.51	
	353	5.23	17.1	3.3	-2.33	-1.16	0.972	1.42	
	372	6.83	22.4	4.44	-3.28	-1.64	1.16	1.35	
	C2	178	3.71	12	2.25	-1.51	-0.754	0.744	1.49
190		4.27	14.1	2.68	-1.82	-0.911	0.853	1.47	
209		5.18	17.5	3.37	-2.35	-1.18	1.02	1.43	
242		3.42	12.6	2.32	-1.49	-0.747	0.825	1.55	
254		6.97	21.7	4.34	-3.27	-1.63	1.08	1.33	
279		5.29	16.4	3.19	-2.29	-1.14	0.904	1.39	
284		7.8	28.2	5.58	-4.11	-2.06	1.47	1.36	
286		7.23	23.8	4.74	-3.53	-1.77	1.2	1.34	
334		8.22	27.9	5.61	-4.25	-2.12	1.36	1.32	
339		6.87	22.8	4.51	-3.32	-1.66	1.19	1.36	
346		6.9	21.7	4.33	-3.24	-1.62	1.09	1.34	
350		3.79	11.8	2.24	-1.52	-0.758	0.722	1.48	
379		2.32	7.82	1.42	-0.886	-0.443	0.535	1.6	
425		4.68	15.7	3	-2.06	-1.03	0.933	1.45	
C3		209	11.7	52.2	10.4	-7.83	-3.91	2.61	1.33
		232	295	-747	251	-688	-344	-437	0.364
	238	8.89	28.3	5.81	-4.55	-2.27	1.26	1.28	
	254	293	-737	249	-682	-341	-433	0.365	
	283	266	-865	172	-561	-280	-389	0.307	
	301	11.7	51.8	10.4	-7.77	-3.88	2.59	1.33	
	314	292	-727	247	-676	-338	-429	0.366	
	318	301	-751	262	-712	-356	-450	0.368	
	322	324	-828	300	-808	-404	-507	0.372	
	333	295	-749	251	-690	-345	-439	0.364	
	354	11.8	52.6	10.5	-7.89	-3.95	2.63	1.33	
	C4	233	3.17	11	2.03	-1.31	-0.656	0.721	1.55
286		6.61	21.1	4.18	-3.09	-1.55	1.09	1.35	
292		6.14	19.2	3.79	-2.78	-1.39	1	1.36	
306		5.36	17.8	3.43	-2.42	-1.21	1.01	1.42	
326		4.61	14	2.69	-1.9	-0.948	0.797	1.42	
334		5.66	17.8	3.48	-2.51	-1.26	0.966	1.38	
348		5.53	18	3.49	-2.49	-1.25	1	1.4	
365		5.99	21	4.06	-2.88	-1.44	1.18	1.41	

Conclusion

Dans le présent travail, une étude comparative entre le CNT et le BNNT en tant que supports de la molécule anti-tumorale CZT a été réalisée à l'aide de calculs DFT dans les phases aqueuse et gazeuse. Les calculs de chimie quantique ont été effectués pour comprendre la nature des interactions entre le médicament CZT et les nanotubes. Les résultats n'ont révélé aucun effet significatif sur la localisation des iso-surfaces HOMO et LUMO des NTC lors de l'adsorption du médicament, révélant ainsi que les caractéristiques électroniques des NTC sont préservées. Dans le cas du BNNT, les résultats ont indiqué que, avec une probabilité considérable, le nanotube pourrait subir une attaque électrophile. L'analyse des valeurs du moment dipolaire a mis en évidence que les complexes BNNT ont été convertis en une espèce dure tandis que ceux du NTC ont montré plus de stabilité lors de la solvation. Les calculs énergétiques ont montré qu'une faible interaction endothermique se produit entre le BNNT et la molécule de médicament, tandis que l'adsorption du CZT sur le CNT est exothermique. Les résultats des paramètres d'énergie de solvation ont démontré que le complexe CZT/CNT est plus soluble que le complexe CZT/BNNT en milieu aqueux. Par conséquent, dans l'ensemble, les CNT peuvent être considérés dans les systèmes biologiques comme un meilleur support pour les molécules CZT comparées à celles du BNNT.

De plus, les calculs de densité d'états effectués, ont montré que le NTC est métallique et corrobore les résultats obtenus pour les valeurs d'écart HOMO et LUMO. Les résultats des profils Sigma obtenus à partir de la méthode COSMO-RS ont montré que la conductivité électrique du BNNT pouvait considérablement changer lors de l'adsorption du médicament. L'analyse théorique globale suggère que les NTC sont un véhicule plus prometteur pour l'administration du médicament anticancéreux CZT dans les systèmes biologiques et leur potentiel peut être encore amélioré en adoptant un traitement de fonctionnalisation spécifique visant à insérer des groupes fonctionnels capables de modifier favorablement l'énergie d'interaction médicament-support et d'augmenter la solubilité du complexe dans le milieu aqueux. Enfin, les informations obtenues à partir des calculs de l'AIM ont confirmé la présence de l'interaction de covalence partielle entre le médicament CZT et le NTC.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale

La prise en charge avancée des maladies pulmonaires a été transformée ces dernières années par la personnalisation des traitements.

L'utilisation des nanoparticules, notamment dans le cadre de la médecine (discipline nommée nano-médecine) a ouvert un champ de potentialité important permettant une amélioration de la détection précoce de nombreuses pathologies et de leur traitement telles que les cancers.

Pour surmonter le problème d'administration des médicaments anticancéreux et leurs effets indésirables, il est primordial de développer des vecteurs de principes actifs pour une délivrance spécifique et sélective des médicaments vers leur site actif. A ce titre, les nanotubes se sont révélées posséder des propriétés exceptionnelles qui les caractérisent, notamment leur biocompatibilité. Ainsi, les possibilités illimitées des stratégies de traitement demeurent une des perspectives les plus excitantes. Pour tout cela, nous avons choisi les nanotubes de carbone (NTC) et ceux de nitrile de bore (BNNT), comme nano-vecteur de la molécule médicamenteuse **Crizotinib**.

Dans ce sens, notre travail a consisté à améliorer les propriétés physico-chimiques d'une molécule bioactive le **Crizotinib (CZT)** adsorbée à la surface d'un nano-support de carbone (NTC) et/ou de nitrile de bore (BNNT) utilisés comme transporteurs vectoriels du médicament pour optimiser son administration ciblée sur le tissu cellulaire infecté et établir ainsi et le diagnostic et l'effet thérapeutique de leurs complexes (CZT/NTC) et (CZT/BNNT), dans le cadre large des traitements à mettre en place contre les maladies respiratoires chroniques plus courantes, comme l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et particulièrement le cancer du poumon.

Pour cela, il a fallu prévoir la structure et la réactivité des molécules ou de leurs systèmes, en optant pour la modélisation moléculaire qui implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, mécanique quantique *ab-initio* ou semi-empirique,) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie et/ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer ses propriétés physico-chimiques.

Dans le présent travail, la molécule anti-tumorale **Crizotinib** a été choisie. En effet, une étude comparative entre le NTC et le BNNT, en tant que supports de cette molécule a été réalisée à l'aide des calculs DFT dans les phases aqueuse et gazeuse. Les calculs de chimie

quantique ont été effectués afin de comprendre la nature des interactions entre les complexes **nanotube-médicament CZT**. Les résultats ont révélé que les caractéristiques électroniques des NTC sont préservées. Dans le cas du BNNT, les résultats ont indiqué qu'avec une probabilité considérable, le nanotube pourrait subir une **attaque électrophile**. L'analyse des valeurs du moment dipolaire a mis en évidence que les complexes BNNT ont été convertis en une **espèce dure tandis que ceux du NTC ont montré plus de stabilité lors de la solvation**. Les calculs des paramètres d'énergie de solvation ont ainsi démontré que le complexe CZT/NTC est plus **soluble** que le complexe CZT/BNNT en milieu aqueux. Par conséquent, dans l'ensemble, les NTC peuvent être considérés comme meilleur support pour les molécules CZT (par rapport au BNNT) au sein des systèmes biologiques. Ces résultats sont adéquats avec ceux des profils Sigma obtenus à partir de la méthode COSMO-RS qui ont montré que **la conductivité électrique** du BNNT pouvait considérablement changer lors de l'adsorption du médicament. Enfin, les informations obtenues à partir des calculs de l'AIM ont confirmé la **présence de l'interaction de covalence partielle** entre le médicament CZT et le NTC.

Perspectives

Une fonctionnalisation des nanotubes de carbone donnerait des dérivés plus efficaces sur le plan diagnostique et thérapeutique avec un minimum d'effets indésirables lors de l'administration des médicaments dans les milieux biologiques et ouvrirait un avenir radieux non seulement pour le traitement du cancer mais pour du moins un bon nombre de pathologies inquiétantes.

Références bibliographiques

- [1] J.K. Patra, G. Das, L.F. Fraceto, E.V.R. Campos, M. del P. Rodriguez-Torres, L.S. Acosta-Torres, L.A. Diaz-Torres, R. Grillo, M.K. Swamy, S. Sharma, S. Habtemariam, H.-S. Shin, Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects, *J Nanobiotechnology*. 16 (2018) 71. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>.
- [2] J. Simon, E. Flahaut, M. Golzio, Overview of Carbon Nanotubes for Biomedical Applications, *Materials (Basel)*. 12 (2019) 624. <https://doi.org/10.3390/ma12040624>.
- [3] X. Chen, P. Wu, M. Rousseas, D. Okawa, Z. Gartner, A. Zettl, C.R. Bertozzi, Boron Nitride Nanotubes Are Noncytotoxic and Can Be Functionalized for Interaction with Proteins and Cells, *J Am Chem Soc*. 131 (2009) 890–891. <https://doi.org/10.1021/ja807334b>.
- [4] M. D’Amato, A. Molino, G. Calabrese, L. Cecchi, I. Annesi-Maesano, G. D’Amato, The impact of cold on the respiratory tract and its consequences to respiratory health, *Clinical and Translational Allergy*. 8 (2018) 20. <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0208-9>.
- [5] A.J. Alberg, M.V. Brock, J.G. Ford, J.M. Samet, S.D. Spivack, Epidemiology of Lung Cancer, *Chest*. 143 (2013) e1S-e29S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2345>.
- [6] H. Lemjabbar-Alaoui, O. Hassan, Y.-W. Yang, P. Buchanan, Lung cancer: biology and treatment options, *Biochim Biophys Acta*. 1856 (2015) 189–210. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.08.002>.
- [7] H.K. Reddel, E.D. Bateman, A. Becker, L.-P. Boulet, A.A. Cruz, J.M. Drazen, T. Haahtela, S.S. Hurd, H. Inoue, J.C. de Jongste, R.F. Lemanske, M.L. Levy, P.M. O’Byrne, P. Paggiaro, S.E. Pedersen, E. Pizzichini, M. Soto-Quiroz, S.J. Szefler, G.W.K. Wong, J.M. FitzGerald, A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control, *European Respiratory Journal*. 46 (2015) 622–639. <https://doi.org/10.1183/13993003.00853-2015>.
- [8] S.D. Shukla, K. Swaroop Vanka, A. Chavelier, M.D. Shastri, M.M. Tambuwala, H.A. Bakshi, K. Pabreja, M.Q. Mahmood, R.F. O’Toole, Chronic respiratory diseases: An introduction and need for novel drug delivery approaches, *Targeting Chronic Inflammatory Lung Diseases Using Advanced Drug Delivery Systems*. (2020) 1–31. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820658-4.00001-7>.
- [9] H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 71 (2021) 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [10] D. Stambolian, G. Ibay, L. Reider, D. Dana, C. Moy, M. Schlifka, T. Holmes, E. Ciner, J.E. Bailey-Wilson, Genomewide linkage scan for myopia susceptibility loci among Ashkenazi Jewish families shows evidence of linkage on chromosome 22q12, *Am J Hum Genet*. 75 (2004) 448–459. <https://doi.org/10.1086/423789>.
- [11] J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, C. Mathers, D.M. Parkin, M. Piñeros, A. Znaor, F. Bray, Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods, *Int J Cancer*. 144 (2019) 1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
- [12] A. Makino, M. Tsuruta, K. Okabayashi, T. Ishida, K. Shigeta, R. Seishima, A. Ikebata, K. Koishikawa, H. Hasegawa, M. Shimoda, K. Fukunaga, T. Betsuyaku, Y. Kitagawa, The Impact of Smoking on Pulmonary Metastasis in Colorectal Cancer, *Onco Targets Ther*. 13 (2020) 9623–9629. <https://doi.org/10.2147/OTT.S263250>.
- [13] A. Levi, Y. Kohn, K. Kanyas, D. Amann, C.-U. Pae, A. Hamdan, R.H. Segman, N. Avidan, O. Karni, M. Korner, T.-Y. Jun, J.S. Beckmann, F. Macciardi, B. Lerer, Fine mapping of a

- schizophrenia susceptibility locus at chromosome 6q23: increased evidence for linkage and reduced linkage interval, *Eur J Hum Genet.* 13 (2005) 763–771. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201406>.
- [14] R.W. Pettit, J. Byun, Y. Han, Q.T. Ostrom, J. Edelson, K.M. Walsh, M.L. Bondy, R.J. Hung, J.D. McKay, C.I. Amos, The shared genetic architecture between epidemiological and behavioral traits with lung cancer, *Sci Rep.* 11 (2021) 17559. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96685-x>.
- [15] M.N. Eakin, C.S. Rand, Improving Patient Adherence with Asthma Self-Management Practices: What Works?, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 109 (2012) 90–92. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.06.009>.
- [16] N.C. for B. Information, U.S.N.L. of M. 8600 R. Pike, B. MD, 20894 Usa, Medication for people with asthma, Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279519/> (accessed November 27, 2021).
- [17] B.C.P. van Dijk, H. Svedsater, A. Heddini, L. Nelsen, J.S. Balradj, C. Alleman, Relationship between the Asthma Control Test (ACT) and other outcomes: a targeted literature review, *BMC Pulmonary Medicine.* 20 (2020) 79. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1090-5>.
- [18] O. Enilari, S. Sinha, The Global Impact of Asthma in Adult Populations, *Ann Glob Health.* 85 (n.d.) 2. <https://doi.org/10.5334/aogh.2412>.
- [19] A.M. Musolf, C.L. Simpson, B.A. Moiz, C.W. Pikielny, C.D. Middlebrooks, D. Mandal, M. de Andrade, M.D. Cole, C. Gaba, P. Yang, M. You, Y. Li, E.Y. Kupert, M.W. Anderson, A.G. Schwartz, S.M. Pinney, C.I. Amos, J.E. Bailey-Wilson, Genetic Variation and Recurrent Haplotypes on Chromosome 6q23-25 Risk Locus in Familial Lung Cancer, *Cancer Res.* 81 (2021) 3162–3173. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3196>.
- [20] B.C.P. van Dijk, H. Svedsater, A. Heddini, L. Nelsen, J.S. Balradj, C. Alleman, Relationship between the Asthma Control Test (ACT) and other outcomes: a targeted literature review, *BMC Pulmonary Medicine.* 20 (2020) 79. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1090-5>.
- [21] H.K. Reddel, E.D. Bateman, A. Becker, L.-P. Boulet, A.A. Cruz, J.M. Drazen, T. Haahtela, S.S. Hurd, H. Inoue, J.C. de Jongste, R.F. Lemanske, M.L. Levy, P.M. O’Byrne, P. Paggiaro, S.E. Pedersen, E. Pizzichini, M. Soto-Quiroz, S.J. Szefler, G.W.K. Wong, J.M. FitzGerald, A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control, *Eur Respir J.* 46 (2015) 622–639. <https://doi.org/10.1183/13993003.00853-2015>.
- [22] M. Yahagi, M. Tsuruta, H. Hasegawa, K. Okabayashi, N. Toyoda, N. Iwama, S. Morita, Y. Kitagawa, Smoking is a risk factor for pulmonary metastasis in colorectal cancer, *Colorectal Dis.* 19 (2017) O322–O328. <https://doi.org/10.1111/codi.13833>.
- [23] S. Wang, L. Xiong, X. Deng, W. Ren, C. Zhu, C. Li, Q. Zhou, [Effects of simvastatin on airway inflammation and airway mucus hypersecretion in rats with chronic obstructive pulmonary disease], *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 95 (2015) 1726–1730.
- [24] S. Murin, K.E. Pinkerton, N.E. Hubbard, K. Erickson, The effect of cigarette smoke exposure on pulmonary metastatic disease in a murine model of metastatic breast cancer, *Chest.* 125 (2004) 1467–1471. <https://doi.org/10.1378/chest.125.4.1467>.
- [25] A.R. de Souza, M. Zago, D.H. Eidelman, Q. Hamid, C.J. Baglolle, Aryl hydrocarbon receptor (AhR) attenuation of subchronic cigarette smoke-induced pulmonary neutrophilia is associated with retention of nuclear RelB and suppression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), *Toxicol Sci.* 140 (2014) 204–223. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu068>.

- [26] D.P. Tashkin, C. Strange, Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy?, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 13 (2018) 2587–2601. <https://doi.org/10.2147/COPD.S172240>.
- [27] S. Mamlouk, T. Simon, L. Tomás, D.C. Wedge, A. Arnold, A. Menne, D. Horst, D. Capper, M. Morkel, D. Posada, C. Sers, H. Bläker, Malignant transformation and genetic alterations are uncoupled in early colorectal cancer progression, *BMC Biology.* 18 (2020) 116. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00844-x>.
- [28] N. Shahidi, J.M. FitzGerald, Current recommendations for the treatment of mild asthma, *J Asthma Allergy.* 3 (2010) 169–176. <https://doi.org/10.2147/JAA.S14420>.
- [29] T. Sandström, Effects of pharmacological and non-pharmacological interventions, *Clin Respir J.* 4 Suppl 1 (2010) 41–48. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2010.00196.x>.
- [28] B.L. Parsons, Multiclonal tumor origin: Evidence and implications, *Mutation Research/Reviews in Mutation Research.* 777 (2018) 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.05.001>.
- [29] L. Walcher, A.-K. Kistenmacher, H. Suo, R. Kitte, S. Dluczek, A. Strauß, A.-R. Blaudszun, T. Yevsa, S. Fricke, U. Kossatz-Boehlert, Cancer Stem Cells—Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies, *Frontiers in Immunology.* 11 (2020) 1280. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01280>.
- [30] L. van der Weyden, D.J. Adams, The Ras-association domain family (RASSF) members and their role in human tumorigenesis, *Biochim Biophys Acta.* 1776 (2007) 58–85. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2007.06.003>.
- [31] M.A. Lemmon, J. Schlessinger, Cell signaling by receptor-tyrosine kinases, *Cell.* 141 (2010) 1117–1134. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.011>.
- [32] X. Nan, C. Xie, X. Yu, J. Liu, EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer, *Oncotarget.* 8 (2017) 75712–75726. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20095>.
- [33] J. Colicelli, Human RAS Superfamily Proteins and Related GTPases, *Sci STKE.* 2004 (2004) RE13. <https://doi.org/10.1126/stke.2502004re13>.
- [34] J. Karar, A. Maity, PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis, *Front Mol Neurosci.* 4 (2011) 51. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2011.00051>.
- [35] M.M. Nau, B.J. Brooks, J. Battey, E. Sausville, A.F. Gazdar, I.R. Kirsch, O.W. McBride, V. Bertness, G.F. Hollis, J.D. Minna, L-myc, a new myc-related gene amplified and expressed in human small cell lung cancer, *Nature.* 318 (1985) 69–73. <https://doi.org/10.1038/318069a0>.
- [36] Y. Zhang, M. Xia, K. Jin, S. Wang, H. Wei, C. Fan, Y. Wu, X. Li, X. Li, G. Li, Z. Zeng, W. Xiong, Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities, *Mol Cancer.* 17 (2018) 45. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0796-y>.
- [37] S.R. Sabir, S. Yeoh, G. Jackson, R. Bayliss, EML4-ALK Variants: Biological and Molecular Properties, and the Implications for Patients, *Cancers (Basel).* 9 (2017) 118. <https://doi.org/10.3390/cancers9090118>.
- [48] S.P. Ducray, K. Natarajan, G.D. Garland, S.D. Turner, G. Egger, The Transcriptional Roles of ALK Fusion Proteins in Tumorigenesis, *Cancers (Basel).* 11 (2019) 1074. <https://doi.org/10.3390/cancers11081074>.

- [39] S.B. Baylin, P.A. Jones, Epigenetic Determinants of Cancer, *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 8 (2016) a019505. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019505>.
- [40] B. Laderian, P. Mundi, T. Fojo, S. E Bates, Emerging Therapeutic Implications of STK11 Mutation: Case Series, *Oncologist.* 25 (2020) 733–737. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0846>.
- [41] N. Rivlin, R. Brosh, M. Oren, V. Rotter, Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene, *Genes Cancer.* 2 (2011) 466–474. <https://doi.org/10.1177/1947601911408889>.
- [42] A. Mogi, H. Kuwano, TP53 Mutations in Nonsmall Cell Lung Cancer, *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2011 (2011) e583929. <https://doi.org/10.1155/2011/583929>.
- [52] S. Zienolddiny, D. Ryberg, M.O. Arab, V. Skaug, A. Haugen, Loss of heterozygosity is related to p53 mutations and smoking in lung cancer, *Br J Cancer.* 84 (2001) 226–231. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1528>.
- [43] K. Husgafvel-Pursiainen, P. Boffetta, A. Kannio, F. Nyberg, G. Pershagen, A. Mukeria, V. Constantinescu, C. Fortes, S. Benhamou, p53 mutations and exposure to environmental tobacco smoke in a multicenter study on lung cancer, *Cancer Res.* 60 (2000) 2906–2911.
- [45] V.G. Gorgoulis, P. Zacharatos, A. Kotsinas, T. Liloglou, A. Kyroudi, M. Veslemes, A. Rassidakis, T.D. Halazonetis, J.K. Field, C. Kittas, Alterations of the p16-pRb Pathway and the Chromosome Locus 9p21–22 in Non-Small-Cell Lung Carcinomas, *Am J Pathol.* 153 (1998) 1749–1765.
- [46] R. Shandilya, N. Pathak, N.K. Lohiya, R.S. Sharma, P.K. Mishra, Nanotechnology in reproductive medicine: Opportunities for clinical translation, *Clin Exp Reprod Med.* 47 (2020) 245–262. <https://doi.org/10.5653/cerm.2020.03650>.
- [47] J.K. Patra, G. Das, L.F. Fraceto, E.V.R. Campos, M. del P. Rodriguez-Torres, L.S. Acosta-Torres, L.A. Diaz-Torres, R. Grillo, M.K. Swamy, S. Sharma, S. Habtemariam, H.-S. Shin, Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects, *J Nanobiotechnology.* 16 (2018) 71. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>.
- [48] I. Khan, K. Saeed, I. Khan, Nanoparticles: Properties, applications and toxicities, *Arabian Journal of Chemistry.* 12 (2019) 908–931. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>.
- [49] J.K. Patra, G. Das, L.F. Fraceto, E.V.R. Campos, M. del P. Rodriguez-Torres, L.S. Acosta-Torres, L.A. Diaz-Torres, R. Grillo, M.K. Swamy, S. Sharma, S. Habtemariam, H.-S. Shin, Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects, *J Nanobiotechnology.* 16 (2018) 71. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>.
- [50] A. Zaid Alkilani, M.T.C. McCrudden, R.F. Donnelly, Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum, *Pharmaceutics.* 7 (2015) 438–470. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>.
- [51] D. Chenthamara, S. Subramaniam, S.G. Ramakrishnan, S. Krishnaswamy, M.M. Essa, F.-H. Lin, M.W. Qoronfleh, Therapeutic efficacy of nanoparticles and routes of administration, *Biomater Res.* 23 (2019) 20. <https://doi.org/10.1186/s40824-019-0166-x>.
- [52] S. Mourdikoudis, R. M. Pallares, N.T. K. Thanh, Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties, *Nanoscale.* 10 (2018) 12871–12934. <https://doi.org/10.1039/C8NR02278J>.
- [53] J.S. Suk, Q. Xu, N. Kim, J. Hanes, L.M. Ensign, PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery, *Adv Drug Deliv Rev.* 99 (2016) 28–51. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.012>.

- [55] G. Bao, S. Mitragotri, S. Tong, Multifunctional Nanoparticles for Drug Delivery and Molecular Imaging, *Annu Rev Biomed Eng.* 15 (2013) 253–282. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071812-152409>.
- [56] S. Iijima, Helical microtubules of graphitic carbon, *Nature.* 354 (1991) 56–58. <https://doi.org/10.1038/354056a0>.
- [56] L. Li, C.A. Wartchow, S.N. Danthi, Z. Shen, N. Dechene, J. Pease, H.S. Choi, T. Doede, P. Chu, S. Ning, D.Y. Lee, M.D. Bednarski, S.J. Knox, A novel antiangiogenesis therapy using an integrin antagonist or anti-Flk-1 antibody coated 90Y-labeled nanoparticles, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58 (2004) 1215–1227. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.10.057>.
- [57] A.B. Zakaria, F. Picaud, T. Rattier, M. Pudlo, F. Dufour, L. Saviot, R. Chassagnon, J. Lherminier, T. Gharbi, O. Micheau, G. Herlem, Nanovectorization of TRAIL with single wall carbon nanotubes enhances tumor cell killing, *Nano Lett.* 15 (2015) 891–895. <https://doi.org/10.1021/nl503565t>.
- [58] P.M. Ajayan, Nanotubes from Carbon, *Chem. Rev.* 99 (1999) 1787–1800. <https://doi.org/10.1021/cr970102g>.
- [59] D.S. Bethune, C.H. Kiang, M.S. de Vries, G. Gorman, R. Savoy, J. Vazquez, R. Beyers, Cobalt-catalysed growth of carbon nanotubes with single-atomic-layer walls, *Nature.* 363 (1993) 605–607. <https://doi.org/10.1038/363605a0>.
- [60] A. Aqel, K.M.M.A. El-Nour, R.A.A. Ammar, A. Al-Warthan, Carbon nanotubes, science and technology part (I) structure, synthesis and characterisation, *Arabian Journal of Chemistry.* 5 (2012) 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.08.022>.
- [61] Y. Huh, J.Y. Lee, J. Cheon, Y.K. Hong, J.Y. Koo, T.J. Lee, C.J. Lee, Controlled growth of carbon nanotubes over cobalt nanoparticles by thermal chemical vapor deposition, *J. Mater. Chem.* 13 (2003) 2297–2300. <https://doi.org/10.1039/B304582J>.
- [62] Yacamán et al.; 1993] Yacamán, M. J.; Yoshida, M. M.; Rendon, L.; Santiesteban, J. G., Catalytic growth of carbon microtubules with fullerene structure. *Applied Physics Letters* 1993, 62 (2), 202-204.)
- [63] Ren, null Huang, null Xu, null Wang, null Bush, null Siegal, null Provencio, Synthesis of large arrays of well-aligned carbon nanotubes on glass, *Science.* 282 (1998) 1105–1107. <https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1105>.
- [64] P. Nikolaev, M.J. Bronikowski, R.K. Bradley, F. Rohmund, D.T. Colbert, K.A. Smith, R.E. Smalley, Gas-phase catalytic growth of single-walled carbon nanotubes from carbon monoxide, *Chemical Physics Letters.* 313 (1999) 91–97. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)01029-5](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)01029-5).
- [65] G. Raniszewski, M. Pyc, Z. Kolacinski, Optimization of Magnetic Field-Assisted Synthesis of Carbon Nanotubes for Sensing Applications, *Sensors (Basel).* 14 (2014) 18474–18483. <https://doi.org/10.3390/s141018474>.
- [66] H.L. Wong, R. Bendayan, A.M. Rauth, Y. Li, X.Y. Wu, Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles, *Adv Drug Deliv Rev.* 59 (2007) 491–504. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.04.008>.
- [67] M. Ferrier, A. Kasumov, R. Deblock, S. Guéron, H. Bouchiat, Superconducting properties of carbon nanotubes, *Comptes Rendus Physique.* 10 (2009) 252–267. <https://doi.org/10.1016/j.crhy.2009.04.004>.

- [68] D. Tasis, N. Tagmatarchis, A. Bianco, M. Prato, Chemistry of Carbon Nanotubes, *Chem. Rev.* 106 (2006) 1105–1136. <https://doi.org/10.1021/cr050569o>.
- [69] A. Hirsch, Functionalization of Single-Walled Carbon Nanotubes, *Angewandte Chemie International Edition*. 41 (2002) 1853–1859. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020603\)41:11<1853::AID-ANIE1853>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020603)41:11<1853::AID-ANIE1853>3.0.CO;2-N).
- [70] H. Haniu, N. Saito, Y. Matsuda, T. Tsukahara, Y. Usui, N. Narita, K. Hara, K. Aoki, M. Shimizu, N. Ogihara, S. Takanashi, M. Okamoto, S. Kobayashi, N. Ishigaki, K. Nakamura, H. Kato, Basic Potential of Carbon Nanotubes in Tissue Engineering Applications, *Journal of Nanomaterials*. 2012 (2012) e343747. <https://doi.org/10.1155/2012/343747>.
- [71] N. Narita, Y. Kobayashi, H. Nakamura, K. Maeda, A. Ishihara, T. Mizoguchi, Y. Usui, K. Aoki, M. Simizu, H. Kato, H. Ozawa, N. Udagawa, M. Endo, N. Takahashi, N. Saito, Multiwalled Carbon Nanotubes Specifically Inhibit Osteoclast Differentiation and Function, *Nano Lett.* 9 (2009) 1406–1413. <https://doi.org/10.1021/nl8030746>.
- [72] D. Lee, Y. Chander, S.M. Goyal, T. Cui, Carbon nanotube electric immunoassay for the detection of swine influenza virus H1N1, *Biosens Bioelectron.* 26 (2011) 3482–3487. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2011.01.029>.
- [73] A. De La Zerda, C. Zavaleta, S. Keren, S. Vaithilingam, S. Bodapati, Z. Liu, J. Levi, B.R. Smith, T.-J. Ma, O. Oralkan, Z. Cheng, X. Chen, H. Dai, B.T. Khuri-Yakub, S.S. Gambhir, Carbon nanotubes as photoacoustic molecular imaging agents in living mice, *Nature Nanotech.* 3 (2008) 557–562. <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.231>.
- [74] A. Bianco, K. Kostarelos, M. Prato, Applications of carbon nanotubes in drug delivery, *Curr Opin Chem Biol.* 9 (2005) 674–679. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.10.005>.
- [75] H.A.F.M. Hassan, L. Smyth, N. Rubio, K. Ratnasothy, J.T.-W. Wang, S.S. Bansal, H.D. Summers, S.S. Diebold, G. Lombardi, K.T. Al-Jamal, Carbon nanotubes' surface chemistry determines their potency as vaccine nanocarriers in vitro and in vivo, *Journal of Controlled Release*. 225 (2016) 205–216. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.01.030>.
- [76] B. Kateb, M. Van Handel, L. Zhang, M.J. Bronikowski, H. Manohara, B. Badie, Internalization of MWCNTs by microglia: possible application in immunotherapy of brain tumors, *Neuroimage*. 37 Suppl 1 (2007) S9-17. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.078>.
- [77] X. Zhang, L. Meng, Q. Lu, Z. Fei, P.J. Dyson, Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single wall carbon nanotubes, *Biomaterials*. 30 (2009) 6041–6047. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.07.025>.
- [78] Y. Lin, S. Taylor, H. Li, K.A.S. Fernando, L. Qu, W. Wang, L. Gu, B. Zhou, Y.-P. Sun, Advances toward bioapplications of carbon nanotubes, *J. Mater. Chem.* 14 (2004) 527–541. <https://doi.org/10.1039/B314481J>.
- [89] J.E. Podesta, K.T. Al-Jamal, M.A. Herrero, B. Tian, H. Ali-Boucetta, V. Hegde, A. Bianco, M. Prato, K. Kostarelos, Antitumor activity and prolonged survival by carbon-nanotube-mediated therapeutic siRNA silencing in a human lung xenograft model, *Small*. 5 (2009) 1176–1185. <https://doi.org/10.1002/sml.200801572>.
- [80] M.R. McDevitt, D. Chattopadhyay, B.J. Kappel, J.S. Jaggi, S.R. Schiffman, C. Antczak, J.T. Njardarson, R. Brentjens, D.A. Scheinberg, Tumor targeting with antibody-functionalized, radiolabeled carbon nanotubes, *J Nucl Med.* 48 (2007) 1180–1189. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039131>.

- [81] A. Ashkenazi, R.C. Pai, S. Fong, S. Leung, D.A. Lawrence, S.A. Marsters, C. Blackie, L. Chang, A.E. McMurtrey, A. Hebert, L. DeForge, I.L. Koumenis, D. Lewis, L. Harris, J. Bussiere, H. Koeppen, Z. Shahrokh, R.H. Schwall, Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand, *J Clin Invest.* 104 (1999) 155–162. <https://doi.org/10.1172/JCI6926>.
- [82] N.C. Mueller, B. Nowack, Exposure modeling of engineered nanoparticles in the environment, *Environ Sci Technol.* 42 (2008) 4447–4453. <https://doi.org/10.1021/es7029637>.
- [83] D.B. Warheit, B.R. Laurence, K.L. Reed, D.H. Roach, G.A.M. Reynolds, T.R. Webb, Comparative Pulmonary Toxicity Assessment of Single-wall Carbon Nanotubes in Rats, *Toxicological Sciences.* 77 (2004) 117–125. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg228>.
- [84] P. Wick, P. Manser, L.K. Limbach, U. Dettlaff-Weglikowska, F. Krumeich, S. Roth, W.J. Stark, A. Bruinink, The degree and kind of agglomeration affect carbon nanotube cytotoxicity, *Toxicol Lett.* 168 (2007) 121–131. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.08.019>.
- [85] R. Kopelman, Y.-E. Lee Koo, M. Philbert, B.A. Moffat, G. Ramachandra Reddy, P. McConville, D.E. Hall, T.L. Chenevert, M.S. Bhojani, S.M. Buck, A. Rehemtulla, B.D. Ross, Multifunctional nanoparticle platforms for in vivo MRI enhancement and photodynamic therapy of a rat brain cancer, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 293 (2005) 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2005.02.061>.
- [86] G. Jia, H. Wang, L. Yan, X. Wang, R. Pei, T. Yan, Y. Zhao, X. Guo, Cytotoxicity of carbon nanomaterials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene, *Environ Sci Technol.* 39 (2005) 1378–1383. <https://doi.org/10.1021/es048729l>.
- [87] M. van der Zande, R. Junker, X.F. Walboomers, J.A. Jansen, Carbon nanotubes in animal models: a systematic review on toxic potential, *Tissue Eng Part B Rev.* 17 (2011) 57–69. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2010.0472>.
- [88] R.M. Steinman, I.S. Mellman, W.A. Muller, Z.A. Cohn, Endocytosis and the recycling of plasma membrane, *J Cell Biol.* 96 (1983) 1–27. <https://doi.org/10.1083/jcb.96.1.1>.
- [89] L. Lacerda, J. Russier, G. Pastorin, M.A. Herrero, E. Venturelli, H. Dumortier, K.T. Al-Jamal, M. Prato, K. Kostarelos, A. Bianco, Translocation mechanisms of chemically functionalised carbon nanotubes across plasma membranes, *Biomaterials.* 33 (2012) 3334–3343. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.024>.
- [90] K.T. Al-Jamal, H. Nerl, K.H. Müller, H. Ali-Boucetta, S. Li, P.D. Haynes, J.R. Jinschek, M. Prato, A. Bianco, K. Kostarelos, A.E. Porter, Cellular uptake mechanisms of functionalised multi-walled carbon nanotubes by 3D electron tomography imaging, *Nanoscale.* 3 (2011) 2627–2635. <https://doi.org/10.1039/C1NR10080G>.
- [91] Q.-S. Mi, D. Ly, S.-E. Lamhamedi-Cherradi, K.V. Salojin, L. Zhou, M. Grattan, C. Meagher, P. Zucker, Y.H. Chen, J. Nagle, D. Taub, T.L. Delovitch, Blockade of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand exacerbates type 1 diabetes in NOD mice, *Diabetes.* 52 (2003) 1967–1975. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.8.1967>.
- [92] B. Kang, S. Chang, Y. Dai, D. Yu, D. Chen, Cell response to carbon nanotubes: size-dependent intracellular uptake mechanism and subcellular fate, *Small.* 6 (2010) 2362–2366. <https://doi.org/10.1002/sml.201001260>.
- [93] Chapitre 2 : Méthodes de La modélisation moléculaire, (n.d.) 20.
- [94] Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Methods 9780841235908, 9780841216952, Dokumen.Pub. (n.d.). <https://dokumen.pub/combined-quantum-mechanical-and->

- molecular-mechanical-methods-9780841235908-9780841216952.html (accessed November 27, 2021).
- [95] An Introduction to Molecular Orbitals, Oxford University Press, Oxford, New York, 1993.
- [96] 10.1: The Born-Oppenheimer Approximation, Chemistry LibreTexts. (2013). [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Book%3A_Quantum_States_of_Atoms_and_Molecules_\(Zielinski_et_al\)/10%3A_Theories_of_Electronic_Molecular_Structure/10.01%3A_The_Born-Oppenheimer_Approximation](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Book%3A_Quantum_States_of_Atoms_and_Molecules_(Zielinski_et_al)/10%3A_Theories_of_Electronic_Molecular_Structure/10.01%3A_The_Born-Oppenheimer_Approximation) (accessed November 27, 2021).
- [97] T. Clark, M.G. Hicks, Models of necessity, *Beilstein J Org Chem.* 16 (2020) 1649–1661. <https://doi.org/10.3762/bjoc.16.137>.
- [98] J. Kohanoff, *Electronic structure calculations for solids and molecules: theory and computational methods*, Cambridge university press, 2006.
- [99] D. Bagayoko, Understanding density functional theory (DFT) and completing it in practice, *AIP Advances.* 4 (2014) 127104.
- [100] K. Vanommeslaeghe, O. Guvench, Molecular mechanics, *Current Pharmaceutical Design.* 20 (2014) 3281–3292.
- [101] N.L. Allinger, X. Zhou, J. Bergsma, Molecular mechanics parameters, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM.* 312 (1994) 69–83.
- [102] N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J.H. Lii, Molecular mechanics. The MM3 force field for hydrocarbons. 1, *Journal of the American Chemical Society.* 111 (1989) 8551–8566.
- [103] S.C. Hoops, K.W. Anderson, K.M. Merz Jr, Force field design for metalloproteins, *Journal of the American Chemical Society.* 113 (1991) 8262–8270.
- [104] J. Wang, R.M. Wolf, J.W. Caldwell, P.A. Kollman, D.A. Case, Development and testing of a general amber force field, *Journal of Computational Chemistry.* 25 (2004) 1157–1174.
- [105] W.A. Pridemore, A Methodological Addition to the Cross-National Empirical Literature on Social Structure and Homicide: A First Test of the Poverty-Homicide Thesis*, *Criminology.* 46 (2008) 133–154. <https://doi.org/10.1111/j.1745-9125.2008.00106.x>.
- [106] A.Y. Meyer and R.F. Forrest, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4664
- [107] A.J. Hopfinger, R.A. Pearlstein, Molecular mechanics force-field parameterization procedures, *Journal of Computational Chemistry.* 5 (1984) 486–499. <https://doi.org/10.1002/jcc.540050510>.
- [108] G. Velraj, K. Janaki, A.M. Musthafa, R. Palanivel, Spectroscopic and porosimetry studies to estimate the firing temperature of some archaeological pottery shreds from India, *Applied Clay Science.* 43 (2009) 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2008.09.005>.
- [109] W.L. Jorgensen, P. Schyman, Treatment of Halogen Bonding in the OPLS-AA Force Field: Application to Potent Anti-HIV Agents, *J. Chem. Theory Comput.* 8 (2012) 3895–3901. <https://doi.org/10.1021/ct300180w>.
- [110] A.K. Rappe, C.J. Casewit, K.S. Colwell, W.A. Goddard, W.M. Skiff, UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10024–10035. <https://doi.org/10.1021/ja00051a040>.

- [111] A. Pérez, I. Marchán, D. Svozil, J. Spöner, T.E. Cheatham, C.A. Laughton, M. Orozco, Refinement of the AMBER Force Field for Nucleic Acids: Improving the Description of α/γ Conformers, *Biophysical Journal*. 92 (2007) 3817–3829. <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.097782>.
- [112] Adcock, S.A., McCammon, J.A. Molecular dynamics: survey of methods for simulating the activity of proteins. *Chemical Reviews*, 106, 1589-1615. 2006.
- [113] Ungerer, P., et al. Molecular simulation of the thermophysical properties of fluids: from understanding toward quantitative predictions. *Journal of Molecular Liquids*, 134 (1-3), 71- 89. 2007.
- [114] Ungerer, P., Lachet, V., Tavittian, B. Applications of molecular simulation in oil and gas production and processing. *Oil & Gas Science and Technology*, 63 (3), 387–403. 2006. Verlet L. *Phys. Rev.*, 159,98 (1967).
- [115] Ebrahimi, D. *Multiscale Modeling of Clay-Water Systems*. Massachusetts Institute of Technology. 2014.
- [116] P.T. Cummings, J.B. Gilmer, Open-source molecular modeling software in chemical engineering, *Current Opinion in Chemical Engineering*. 23 (2019) 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.coche.2019.03.008>.
- [117] R.M. Hathout, A.A. Metwally, Towards better modelling of drug-loading in solid lipid nanoparticles: Molecular dynamics, docking experiments and Gaussian Processes machine learning, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 108 (2016) 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.07.019>.
- [118] S. Pirhadi, J. Sunseri, D.R. Koes, Open source molecular modeling, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 69 (2016) 127–143. <https://doi.org/10.1016/j.jm gm.2016.07.008>.
- [119] T. Aissaoui, Y. Benguerba, I.M. AlNashef, Theoretical investigation on the microstructure of triethylene glycol based deep eutectic solvents: COSMO-RS and TURBOMOLE prediction, *Journal of Molecular Structure*. 1141 (2017) 451–456. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.04.009>.
- [120] E.C. Brace, A.S. Engelberth, Enhancing silymarin fractionation using the conductor-like screening model for real solvents, *Journal of Chromatography A*. 1487 (2017) 187–193. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.01.058>.
- [121] A. Klamt, F. Eckert, Prediction of vapor liquid equilibria using COSMOtherm, *Fluid Phase Equilibria*. 217 (2004) 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2003.08.018>.
- [122] M. Turchi, G. Lian, Q. Cai, I. Wood, J. Rabone, M. Noro, Multi-scale modelling of solute partition equilibria of micelle-water and microemulsion-water systems using molecular dynamics and COSMOtherm, in: A. Espuña, M. Graells, L. Puigjaner (Eds.), *Computer Aided Chemical Engineering*, Elsevier, 2017: pp. 2773–2778. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63965-3.50464-5>.
- [123] Z.-W. Wang, B. Li, Q.-B. Lin, C.-Y. Hu, Two-phase molecular dynamics model to simulate the migration of additives from polypropylene material to food, *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 122 (2018) 694–706. <https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2018.02.004>.
- [124] M. Rezakazemi, T.A. Kurniawan, A.B. Albadarin, S. Shirazian, Molecular modeling investigation on mechanism of phenol removal from aqueous media by single- and multi-walled

- carbon nanotubes, *Journal of Molecular Liquids*. 271 (2018) 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.08.132>.
- [125] S. Benabid, A.F.M. Streit, Y. Benguerba, G.L. Dotto, A. Erto, B. Ernst, Molecular modeling of anionic and cationic dyes adsorption on sludge derived activated carbon, *Journal of Molecular Liquids*. 289 (2019) 111119. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111119>.
- [126] Z. Lei, D. Yang, Y. Zhang, P. Cui, Constructions of coal and char molecular models based on the molecular simulation technology, *Journal of Fuel Chemistry and Technology*. 45 (2017) 769–779. [https://doi.org/10.1016/S1872-5813\(17\)30038-5](https://doi.org/10.1016/S1872-5813(17)30038-5).
- [127] Cadelis, G., Kaddah, S., Bhakkan, B., Quellery, M., Deloumeaux, J., 2013. Épidémiologie et incidence du cancer bronchique primitif dans une région à faible consommation tabagique : la Guadeloupe. Données 2008–2009 du registre des cancers. *Revue des Maladies Respiratoires* 30, 537–548. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2013.01.010>
- [128] Legodec, J., Bérard, H., 2013. L’analyse de la qualité de vie en oncologie thoracique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités, Cours du Groupe d’Oncologie thoracique de Langue Française GOLF 2013* 5, e1–e4. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(13\)70494-4](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(13)70494-4)
- [129] Marchand, A., 2018. Reconnaissance et occultation des cancers professionnels : le droit à réparation à l’épreuve de la pratique (Seine-Saint-Denis) (phdthesis). Université Evry-Val d’Essonne/Université Paris Saclay.
- [130] Zriyra, N., 2013. Profil épidémiologique des bactéries responsables des infections respiratoires basses à l’exception des mycobactéries diagnostiquées au CHU de Rabat. (Thesis).
- [131] D. Waterhouse, J. Lam, K.A. Betts, L. Yin, S. Gao, Y. Yuan, J. Hartman, S. Rao, S. Lubinga, D. Stenehjem, Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*. 156 (2021) 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.04.007>.
- [132] D.F. Heigener, M. Reck, Crizotinib, in: U.M. Martens (Ed.), *Small Molecules in Oncology*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2014: pp. 197–205. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54490-3_11.
- [133] H. Sun, P. Chen, D. Li, Y. Li, T. Hou, Directly Binding Rather than Induced-Fit Dominated Binding Affinity Difference in (S)- and (R)-Crizotinib Bound MTH1, *J. Chem. Theory Comput.* 12 (2016) 851–860. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00973>.
- [134] J.G. Marques, V.M. Gaspar, D. Markl, E.C. Costa, E. Gallardo, I.J. Correia, Co-delivery of Sildenafil (Viagra®) and Crizotinib for Synergistic and Improved Anti-tumoral Therapy, *Pharm Res.* 31 (2014) 2516–2528. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1347-x>.
- [135] C. Zhou, S.-W. Kim, T. Reungwetwattana, J. Zhou, Y. Zhang, J. He, J.-J. Yang, Y. Cheng, S.-H. Lee, L. Bu, T. Xu, L. Yang, C. Wang, T. Liu, P.N. Morcos, Y. Lu, L. Zhang, Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study, *The Lancet Respiratory Medicine*. 7 (2019) 437–446. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30053-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30053-0).
- [136] Z.-M. Jiang, S.-P. Dai, Y.-Q. Xu, T. Li, J. Xie, C. Li, Z.-H. Zhang, Crizotinib-loaded polymeric nanoparticles in lung cancer chemotherapy, *Med Oncol.* 32 (2015) 193. <https://doi.org/10.1007/s12032-015-0636-5>.
- [137] S. Hossen, M.K. Hossain, M.K. Basher, M.N.H. Mia, M.T. Rahman, M.J. Uddin, Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review, *Journal of Advanced Research*. 15 (2019) 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.06.005>.

- [138] M. Kaur, P. Singh, K. Singh, U.S. Gaharwar, R. Meena, M. Kumar, F. Nakagawa, S. Wu, M. Suzuki, H. Nakamura, A. Kumar, Boron nitride (10BN) a prospective material for treatment of cancer by boron neutron capture therapy (BNCT), *Materials Letters*. 259 (2020) 126832. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126832>.
- [139] A. Mortazavifar, H. Raissi, A. Akbari, DFT and MD investigations on the functionalized boron nitride nanotube as an effective drug delivery carrier for Carmustine anticancer drug, *Journal of Molecular Liquids*. 276 (2019) 577–587. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.12.028>.
- [140] N. Saikia, R.C. Deka, Density functional study on noncovalent functionalization of pyrazinamide chemotherapeutic with graphene and its prototypes, *New J. Chem.* 38 (2014) 1116–1128. <https://doi.org/10.1039/C3NJ00735A>.
- [141] R.J. Chen, S. Bangsaruntip, K.A. Drouvalakis, N.W.S. Kam, M. Shim, Y. Li, W. Kim, P.J. Utz, H. Dai, Noncovalent functionalization of carbon nanotubes for highly specific electronic biosensors, *PNAS*. 100 (2003) 4984–4989. <https://doi.org/10.1073/pnas.0837064100>.
- [142] J. Li, J.-J. Zhu, Quantum dots for fluorescent biosensing and bio-imaging applications, *Analyst*. 138 (2013) 2506–2515. <https://doi.org/10.1039/C3AN36705C>.
- [143] R. Hong, N.O. Fischer, A. Verma, C.M. Goodman, T. Emrick, V.M. Rotello, Control of Protein Structure and Function through Surface Recognition by Tailored Nanoparticle Scaffolds, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 739–743. <https://doi.org/10.1021/ja037470o>.
- [144] R.J. Chen, Y. Zhang, D. Wang, H. Dai, Noncovalent Sidewall Functionalization of Single-Walled Carbon Nanotubes for Protein Immobilization, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 3838–3839. <https://doi.org/10.1021/ja010172b>.
- [145] Y. Cui, Q. Wei, H. Park, C.M. Lieber, Nanowire Nanosensors for Highly Sensitive and Selective Detection of Biological and Chemical Species, *Science*. 293 (2001) 1289–1292. <https://doi.org/10.1126/science.1062711>.
- [146] A. Singh, G. Sinsinbar, M. Choudhary, V. Kumar, R. Pasricha, H.N. Verma, S.P. Singh, K. Arora, Graphene oxide-chitosan nanocomposite based electrochemical DNA biosensor for detection of typhoid, *Sensors and Actuators B: Chemical*. 185 (2013) 675–684. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2013.05.014>.
- [147] J. Cao, T. Sun, K.T.V. Grattan, Gold nanorod-based localized surface plasmon resonance biosensors: A review, *Sensors and Actuators B: Chemical*. 195 (2014) 332–351. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.01.056>.
- [148] J.K. Patra, G. Das, L.F. Fraceto, E.V.R. Campos, M. del P. Rodriguez-Torres, L.S. Acosta-Torres, L.A. Diaz-Torres, R. Grillo, M.K. Swamy, S. Sharma, S. Habtemariam, H.-S. Shin, Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects, *J Nanobiotechnology*. 16 (2018) 71. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>.
- [149] V.K. Kayastha, S. Wu, J. Moscatello, Y.K. Yap, Synthesis of Vertically Aligned Single- and Double-Walled Carbon Nanotubes without Etching Agents, *J. Phys. Chem. C*. 111 (2007) 10158–10161. <https://doi.org/10.1021/jp073551l>.
- [150] Jiang, Z.-M.; Dai, S.-P.; Xu, Y.-Q.; Li, T.; Xie, J.; Li, C.; Zhang, Z.-H. Crizotinib-Loaded Polymeric Nanoparticles in Lung Cancer Chemotherapy. *Med Oncol* 2015, 32 (7), 193. <https://doi.org/10.1007/s12032-015-0636-5>

- [151] Z. Tu, Z. Ou-Yang, Single-walled and multiwalled carbon nanotubes viewed as elastic tubes with the effective Young's moduli dependent on layer number, *Phys. Rev. B.* 65 (2002) 233407. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.65.233407>.
- [152] S.K. Prajapati, A. Malaiya, P. Kesharwani, D. Soni, A. Jain, Biomedical applications and toxicities of carbon nanotubes, *Drug and Chemical Toxicology.* 0 (2020) 1–16. <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1709492>.
- [153] S.M. Sharker, <p>Hexagonal Boron Nitrides (White Graphene): A Promising Method for Cancer Drug Delivery</p>, *IJN.* 14 (2019) 9983–9993. <https://doi.org/10.2147/IJN.S205095>.
- [154] M. Sheikhi, S. Shahab, R. Alnajjar, M. Ahmadianarog, Adsorption Properties of the New Anti-Cancer Drug Alectinib on CNT(6,6-6) Nanotube: Geometry Optimization, Molecular Structure, Spectroscopic (NMR, UV/Vis, Excited State), FMO, MEP and HOMO–LUMO Investigations, *J Clust Sci.* 30 (2019) 83–96. <https://doi.org/10.1007/s10876-018-1460-9>.
- [155] K.N.H. Nudelman, B.C. McDonald, D.K. Lahiri, A.J. Saykin, Biological Hallmarks of Cancer in Alzheimer's Disease, *Mol Neurobiol.* 56 (2019) 7173–7187. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1591-5>.
- [156] H. Xu, Q. Wang, G. Fan, X. Chu, Theoretical study of boron nitride nanotubes as drug delivery vehicles of some anticancer drugs, *Theor Chem Acc.* 137 (2018) 104. <https://doi.org/10.1007/s00214-018-2284-2>.
- [157] S.U.D. Shamim, M.H. Miah, M.R. Hossain, M.M. Hasan, M.K. Hossain, M.A. Hossain, F. Ahmed, Theoretical investigation of emodin conjugated doped B12N12 nanocage by means of DFT, QTAIM and PCM analysis, *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures.* 136 (2022) 115027. <https://doi.org/10.1016/j.physe.2021.115027>.
- [158] H. Xu, L. Li, G. Fan, X. Chu, DFT study of nanotubes as the drug delivery vehicles of Efavirenz, *Computational and Theoretical Chemistry.* 1131 (2018) 57–68. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2018.03.032>.
- [159] V.A. Basiuk, L.V. Henao-Holguín, Effects of Orbital Cutoff in DMol3 DFT Calculations: A Case Study of meso-Tetraphenylporphine–C60 Complex, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience.* 10 (2013) 1266–1272. <https://doi.org/10.1166/jctn.2013.2840>.
- [160] Density of State - an overview | ScienceDirect Topics, (n.d.). <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/density-of-state> (accessed November 26, 2021).
- [161] J.M. Smith, S.P. Jones, L.D. White, Rapid Communication, *Gastroenterology.* 68 (1975) 1339–1343. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(75\)80263-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(75)80263-0).
- [162] A.-R. Allouche, Gabedit—A graphical user interface for computational chemistry softwares, *Journal of Computational Chemistry.* 32 (2011) 174–182. <https://doi.org/10.1002/jcc.21600>.
- [163] Y. Luo, S. Yin, W. Lai, Y. Wang, Effects of global orbital cutoff value and numerical basis set size on accuracies of theoretical atomization energies, *Theor Chem Acc.* 133 (2014) 1580. <https://doi.org/10.1007/s00214-014-1580-8>.
- [164] S.E.E. Warrag, A.S. Darwish, F.O.S. Abuhatab, I.A. Adeyemi, M.C. Kroon, I.M. AlNashef, Combined Extractive Dearomatization, Desulfurization, and Denitrogenation of Oil Fuels Using Deep Eutectic Solvents: A Parametric Study, *Ind. Eng. Chem. Res.* 59 (2020) 11723–11733. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c01360>.

- [165] F.A. Hatab, A.S. Darwish, T. Lemaoui, S.E.E. Warrag, Y. Benguerba, M.C. Kroon, I.M. AlNashef, Extraction of Thiophene, Pyridine, and Toluene from n-Decane as a Diesel Model Using Betaine-Based Natural Deep Eutectic Solvents, *J. Chem. Eng. Data.* 65 (2020) 5443–5457. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.0c00579>.
- [166] T. Lemaoui, Y. Benguerba, A.S. Darwish, F.A. Hatab, S.E.E. Warrag, M.C. Kroon, I.M. Alnashef, Simultaneous dearomatization, desulfurization, and denitrogenation of diesel fuels using acidic deep eutectic solvents as extractive agents: A parametric study, *Separation and Purification Technology.* 256 (2021) 117861. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.117861>.
- [167] R.G. Pearson, The electronic chemical potential and chemical hardness, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM.* 255 (1992) 261–270. [https://doi.org/10.1016/0166-1280\(92\)85014-C](https://doi.org/10.1016/0166-1280(92)85014-C).
- [168] Z. Demircioğlu, Ç.A. Kaştaş, O. Büyükgüngör, Theoretical analysis (NBO, NPA, Mulliken Population Method) and molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity and Fukui function analysis) of (E)-2-((4-hydroxy-2-methylphenylimino)methyl)-3-methoxyphenol, *Journal of Molecular Structure.* 1091 (2015) 183–195. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.02.076>.
- [169] N.R. Sheela, S. Muthu, S. Sampathkrishnan, Molecular orbital studies (hardness, chemical potential and electrophilicity), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 4-4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl methylene) dibenzonitrile based on abinitio and DFT methods, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 120 (2014) 237–251. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.10.007>.
- [170] S. Alareeqi, D. Bahamon, R.P. Nogueira, L.F. Vega, Understanding the relationship between the structural properties of three corrosion inhibitors and their surface protectiveness ability in different environments, *Applied Surface Science.* 542 (2021) 148600. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2020.148600>.
- [171] A. Klamt, G. Schüürmann, COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* (1993) 799–805. <https://doi.org/10.1039/P29930000799>.
- [172] T. Lemaoui, F. Abu Hatab, A.S. Darwish, A. Attoui, N.E.H. Hammoudi, G. Almustafa, M. Benaicha, Y. Benguerba, I.M. Alnashef, Molecular-Based Guide to Predict the pH of Eutectic Solvents: Promoting an Efficient Design Approach for New Green Solvents, *ACS Sustainable Chem. Eng.* 9 (2021) 5783–5808. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c07367>.
- [173] T. Lemaoui, A.S. Darwish, N.E.H. Hammoudi, F. Abu Hatab, A. Attoui, I.M. Alnashef, Y. Benguerba, Prediction of Electrical Conductivity of Deep Eutectic Solvents Using COSMO-RS Sigma Profiles as Molecular Descriptors: A Quantitative Structure–Property Relationship Study, *Ind. Eng. Chem. Res.* 59 (2020) 13343–13354. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c02542>.
- [174] T. Lemaoui, A.S. Darwish, A. Attoui, F.A. Hatab, N.E.H. Hammoudi, Y. Benguerba, L.F. Vega, I.M. Alnashef, Predicting the density and viscosity of hydrophobic eutectic solvents: towards the development of sustainable solvents, *Green Chem.* 22 (2020) 8511–8530. <https://doi.org/10.1039/D0GC03077E>.
- [175] T. Lemaoui, N.E.H. Hammoudi, I.M. Alnashef, M. Balsamo, A. Erto, B. Ernst, Y. Benguerba, Quantitative structure properties relationship for deep eutectic solvents using $S\sigma$ -profile as molecular descriptors, *Journal of Molecular Liquids.* 309 (2020) 113165. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113165>.

- [176] K.A. Kurnia, F. Lima, A.F.M. Cláudio, J.A.P. Coutinho, M.G. Freire, Hydrogen-bond acidity of ionic liquids: an extended scale, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17 (2015) 18980–18990. <https://doi.org/10.1039/C5CP03094C>.
- [177] S.J. Grabowski, J.M. Ugalde, Bond Paths Show Preferable Interactions: Ab Initio and QTAIM Studies on the X–H··· π Hydrogen Bond, *J. Phys. Chem. A.* 114 (2010) 7223–7229. <https://doi.org/10.1021/jp103047p>.
- [178] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, Behavior of Ylides Containing N, O, and C Atoms as Hydrogen Bond Acceptors, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154–11161. <https://doi.org/10.1021/ja0017864>.
- [179] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, From weak to strong interactions: A comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X–H···F–Y systems, *J. Chem. Phys.* 117 (2002) 5529–5542. <https://doi.org/10.1063/1.1501133>.
- [180] G. te Velde, F.M. Bickelhaupt, E.J. Baerends, C. Fonseca Guerra, S.J.A. van Gisbergen, J.G. Snijders, T. Ziegler, Chemistry with ADF, *Journal of Computational Chemistry.* 22 (2001) 931–967. <https://doi.org/10.1002/jcc.1056>.
- [181] L. Chen, D. Süß, I. Sukuba, M. Schauerl, M. Probst, T. Maihom, A. Kaiser, Performance of DFT functionals for properties of small molecules containing beryllium, tungsten and hydrogen, *Nuclear Materials and Energy.* 22 (2020) 100731. <https://doi.org/10.1016/j.nme.2020.100731>.
- [182] M. Khodam Hazrati, N. L. Hadipour, A DFT study on the functionalization of C60 fullerene with 1,2-benzoquinone, *Computational and Theoretical Chemistry.* 1098 (2016) 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2016.11.007>.
- [183] A. Streitwieser, *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*, in: *Pioneers of Quantum Chemistry*, American Chemical Society, 2013: pp. 275–300. <https://doi.org/10.1021/bk-2013-1122.ch009>.
- [184] R. Khorram, H. Raissi, A. Morsali, Assessment of solvent effects on the interaction of Carmustine drug with the pristine and COOH-functionalized single-walled carbon nanotubes: A DFT perspective, *Journal of Molecular Liquids.* 240 (2017) 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.05.035>.
- [185] J. F. Khoury, J. C. Vitale, T. L. Larson, G. Ao, Boron nitride nanotubes enhance mechanical properties of fibers from nanotube/polyvinyl alcohol dispersions, *Nanoscale Advances.* (2021). <https://doi.org/10.1039/D1NA00677K>.
- [186] A. Rubio, J.L. Corkill, M.L. Cohen, Theory of graphitic boron nitride nanotubes, *Phys. Rev. B.* 49 (1994) 5081–5084. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.49.5081>.
- [187] N. Hamada, S. Sawada, A. Oshiyama, New one-dimensional conductors: Graphitic microtubules, *Phys. Rev. Lett.* 68 (1992) 1579–1581. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.68.1579>.
- [188] C.-W. Chen, M.-H. Lee, S.J. Clark, Band gap modification of single-walled carbon nanotube and boron nitride nanotube under a transverse electric field, *Nanotechnology.* 15 (2004) 1837–1843. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/15/12/025>.
- [189] O.E. Babiker, M. Shuhaimi, M.I.A. Mutalib, Molecular Simulation for Piperazinium Based ILs: Effects of Alkyl Chain, Concentration and Anions on Henry’s Constants, *Applied Mechanics and Materials.* 625 (2014) 448–453. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.625.448>.

- [190] S. Benabid, Y. Benguerba, I.M. AlNashef, N. Haddaoui, Theoretical study of physicochemical properties of selected ammonium salt-based deep eutectic solvents, *Journal of Molecular Liquids*. 285 (2019) 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.04.052>.
- [191] T. Aissaoui, Y. Benguerba, I.M. AlNashef, Theoretical investigation on the microstructure of triethylene glycol based deep eutectic solvents: COSMO-RS and TURBOMOLE prediction, *Journal of Molecular Structure*. 1141 (2017) 451–456. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.04.009>.
- [192] P. Jayasudha, R. Manivannan, S. Ciattini, L. Chelazzi, K.P. Elango, Selective sensing of cyanide in aqueous solution by quinone-indole ensembles – quantitative effect of substituents on the HBD property of the receptor moiety, *Sensors and Actuators B: Chemical*. 242 (2017) 736–745. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.11.117>.
- [193] O. Banjoko, I.A. Babatunde, Catalytic effects of hydrogen-bond acceptor solvent on nucleophilic aromatic substitution reactions in non-polar aprotic solvent: reactions of phenyl 2,4,6-trinitrophenyl ether with amines in benzene–acetonitrile mixtures, *Tetrahedron*. 61 (2005) 8035–8040. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.06.009>.
- [194] S.E.E. Warrag, A.S. Darwish, I.A. Adeyemi, M.K. Hadj-Kali, M.C. Kroon, I.M. AlNashef, Extraction of pyridine from n-alkane mixtures using methyltriphenylphosphonium bromide-based deep eutectic solvents as extractive denitrogenation agents, *Fluid Phase Equilibria*. 517 (2020) 112622. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2020.112622>.
- [195] A.S. Darwish, F. Abu Hatab, T. Lemaoui, O. A. Z. Ibrahim, G. Almustafa, B. Zhuman, S. E. E. Warrag, M.K. Hadj-Kali, Y. Benguerba, I.M. Alnashef, Multicomponent extraction of aromatics and heteroaromatics from diesel using acidic eutectic solvents: Experimental and COSMO-RS predictions, *Journal of Molecular Liquids*. 336 (2021) 116575. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116575>.

Annexes

A-1**Tableau A.1.** Les écarts, la liaison hydrogène, van der Waals et les énergies moyennes totales en kcal/mol des configurations les plus stables dans les complexes BNNT et CNT.

Energie d'interaction (kcal/mol)	Misfit	H-Bond	VdW	Total mean
Complex B				
B1	4.96511	-1.04885	-46.20957	-42.29331
B2	6.43456	-2.64330	-56.22420	-52.43294
B3	6.24787	-1.74375	-53.06803	-48.56391
B4	6.76943	-3.38213	-54.85999	-51.47269
Complex C				
C1	8.22412	-0.52635	-40.83276	-33.13499
C2	10.18489	-1.81566	-48.00008	-39.63085
C3	10.09580	-0.59334	-48.81073	-39.30827
C4	11.01578	-1.07416	-51.06660	-41.12498

A-2**Tableau A.2.** Numérotation des atomes qui composent les complexes de nanotube de carbone avec le Crizotinib obtenus par analyse AIM.

N°	Atome	N°	Atome
1	C	83	C
2	C	84	C
3	C	85	H
4	C	86	H
5	C	87	H
6	C	88	H
7	C	89	H
8	C	90	H
9	C	91	H
10	C	92	H
11	C	93	H
12	C	94	H
13	C	95	H
14	C	96	H
15	C	97	H
16	C	98	H
17	C	99	H
18	C	100	H
19	C	101	H
20	C	102	H
21	C	103	H
22	C	104	H
23	C	105	H
24	C	106	H
25	C	107	H
26	C	108	H
27	C	109	H
28	C	110	H
29	C	111	H
30	C	112	H
31	C	113	Cl
32	C	114	Cl
33	C	115	F
34	C	116	O
35	C	117	N
36	C	118	N
37	C	119	N
38	C	120	N
39	C	121	N
40	C	122	C
41	C	123	C
42	C	124	C
43	C	125	C
44	C	126	C
45	C	127	C
46	C	128	C
47	C	129	C
48	C	130	C
49	C	131	C
50	C	132	C
51	C	133	C
52	C	134	C
53	C	135	C
54	C	136	C
55	C	137	C
56	C	138	C
57	C	139	C
58	C	140	C
59	C	141	C
60	C	142	C
61	C	143	H
62	C	144	H
63	C	145	H
64	C	146	H
65	C	147	H
66	C	148	H

67	C	149	H
68	C	150	H
69	C	151	H
70	C	152	H
71	C	153	H
72	C	154	H
73	C	155	H
74	C	156	H
75	C	157	H
76	C	158	H
77	C	159	H
78	C	160	H
79	C	161	H
80	C	162	H
81	C	163	H
82	C	164	H

A-3**Tableau A.1.** Le point critique de liaison (BCP) pour les complexes CNTs/CZT

BCP	Atome1 CNTs	Atome2 CZT
C1		
186	45	153
195	70	156
225	19	151
230	8	148
244	9	145
251	18	151
253	23	146
256	56	119
293	5	148
294	22	146
297	81	155
342	57	154
343	85	159
353	110	114
372	108	114
C2		
178	99	144
190	98	130
209	99	129
242	101	120
254	104	121
279	107	121
284	93	114
286	21	160
279	107	121
334	90	114
339	109	113
346	24	160
350	88	141
379	112	140
425	91	161
C3		
209	10	148
232	11	148
238	39	152
254	9	118
283	106	119
301	27	146
314	109	129
318	3	143
322	25	146
333	112	153
354	111	127
C4		
233	36	113
286	33	131
292	5	159
306	34	133
326	7	129
334	58	130
348	35	128
365	31	145

A-4

===== BADER ATOMIC PROPERTIES =====

Atom	Density	Net charge	Laplacian
1 6	6.0110	-0.0110	-7.8199E-04
2 6	6.0144	-0.0144	3.0639E-03
3 6	6.0165	-0.0165	-2.6283E-03
4 6	5.9947	0.0053	2.0170E-03
5 6	6.0096	-0.0096	-3.6664E-03
6 6	6.0013	-0.0013	-1.7234E-03
7 6	5.9970	0.0030	-5.7843E-03
8 6	6.0181	-0.0181	-2.1172E-03
9 6	5.9967	0.0033	-2.2991E-03
10 6	6.0040	-0.0040	1.3703E-03
11 6	6.0061	-0.0061	2.4871E-03
12 6	5.9992	0.0008	-9.5214E-03
13 6	6.0067	-0.0067	-3.9029E-03
14 6	5.9951	0.0049	-4.9753E-03
15 6	5.9976	0.0024	1.4713E-04
16 6	6.0103	-0.0103	-2.5946E-04
17 6	6.0019	-0.0019	-3.2419E-03
18 6	6.0202	-0.0202	-2.1414E-03
19 6	6.0115	-0.0115	-9.4904E-04
20 6	5.9998	0.0002	-1.2039E-03
21 6	6.0105	-0.0105	3.3866E-04
22 6	6.0065	-0.0065	-1.6167E-03
23 6	5.9909	0.0091	5.2041E-03
24 6	6.0127	-0.0127	-9.2268E-04
25 6	5.9952	0.0048	5.9661E-05
26 6	6.0139	-0.0139	-5.5144E-04
27 6	5.9931	0.0069	-1.5188E-05
28 6	6.0021	-0.0021	-9.6263E-03
29 6	5.9819	0.0181	9.2235E-03
30 6	5.9950	0.0050	6.3009E-03
31 6	5.9882	0.0118	-2.1790E-03
32 6	5.9917	0.0083	9.1109E-04
33 6	5.9908	0.0092	5.4177E-03
34 6	6.0049	-0.0049	-6.6629E-03
35 6	5.9935	0.0065	-3.6289E-03
36 6	5.9923	0.0077	5.3418E-03
37 6	5.9931	0.0069	-1.2712E-03
38 6	5.9963	0.0037	-1.2120E-03
39 6	6.0069	-0.0069	3.9440E-03
40 6	5.9840	0.0160	-1.3671E-03
41 6	6.0089	-0.0089	2.9638E-03
42 6	6.0011	-0.0011	9.2774E-03
43 6	6.0108	-0.0108	3.3976E-03
44 6	6.0002	-0.0002	2.7284E-03
45 6	6.0058	-0.0058	-2.1212E-03
46 6	6.0133	-0.0133	-7.1215E-03
47 6	6.0024	-0.0024	-3.8242E-03
48 6	5.9944	0.0056	5.2682E-03
49 6	6.0002	-0.0002	-3.0126E-03
50 6	5.9826	0.0174	5.2065E-03
51 6	5.9930	0.0070	4.7434E-03
52 6	5.9929	0.0071	5.9726E-03
53 6	5.9972	0.0028	2.7530E-03
54 6	5.9862	0.0138	-5.0634E-03
55 6	5.9873	0.0127	-1.5961E-03
56 6	5.9853	0.0147	2.3025E-03
57 6	6.0033	-0.0033	-3.1623E-03
58 6	5.9933	0.0067	-1.1060E-03
59 6	5.9998	0.0002	-2.7036E-03
60 6	6.0205	-0.0205	-2.9903E-03
61 6	5.9802	0.0198	4.6360E-03
62 6	6.0140	-0.0140	-2.3467E-03
63 6	6.0015	-0.0015	8.8176E-04
64 6	6.0009	-0.0009	-8.2529E-04
65 6	6.0018	-0.0018	6.5423E-04
66 6	6.0020	-0.0020	-7.4918E-05
67 6	5.9970	0.0030	-3.3503E-03
68 6	6.0051	-0.0051	-1.1012E-03

69	6	6.0247	-0.0247	-3.8959E-03
70	6	6.0015	-0.0015	-4.4498E-03
71	6	6.0192	-0.0192	-2.9418E-03
72	6	6.0008	-0.0008	3.1284E-03
73	6	6.0152	-0.0152	-5.3153E-03
74	6	5.9946	0.0054	8.2629E-04
75	6	5.9917	0.0083	-6.7922E-03
76	6	6.0071	-0.0071	4.4329E-03
77	6	5.9896	0.0104	-3.6960E-03
78	6	6.0079	-0.0079	2.2451E-03
79	6	5.9941	0.0059	-6.4723E-03
80	6	5.9939	0.0061	-8.3676E-03
81	6	6.0203	-0.0203	5.1418E-04
82	6	5.9972	0.0028	1.5272E-03
83	6	6.0318	-0.0318	3.6752E-04
84	6	6.0314	-0.0314	-4.7094E-03
85	1	0.9963	0.0037	3.2858E-03
86	1	0.9988	0.0012	2.7962E-03
87	1	0.9988	0.0012	2.0145E-03
88	1	0.9970	0.0030	1.2549E-03
89	1	0.9933	0.0067	1.4849E-03
90	1	1.0047	-0.0047	2.2265E-03
91	1	0.9978	0.0022	-7.0021E-04
92	1	0.9951	0.0049	-3.0459E-04
93	1	1.0043	-0.0043	1.0171E-03
94	1	0.9874	0.0126	2.0583E-03
95	1	0.9940	0.0060	3.3306E-03
96	1	0.9953	0.0047	9.5043E-04
97	1	0.9846	0.0154	2.0519E-03
98	1	0.9928	0.0072	3.4485E-03
99	1	0.9959	0.0041	1.5211E-04
100	1	0.9785	0.0215	3.0623E-03
101	1	0.9943	0.0057	2.8329E-03
102	1	0.9929	0.0071	2.5296E-03
103	1	0.9844	0.0156	-4.9188E-04
104	1	1.0018	-0.0018	2.3064E-03
105	1	0.9937	0.0063	-7.5917E-05
106	1	0.9987	0.0013	6.7039E-04
107	1	0.9979	0.0021	7.6902E-04
108	1	0.9980	0.0020	2.0104E-03
109	1	1.0012	-0.0012	2.6851E-03
110	1	0.9964	0.0036	1.3902E-04
111	1	1.0020	-0.0020	1.3502E-04
112	1	0.9994	0.0006	2.3076E-03
113	17	17.1496	-0.1496	3.6916E-03
114	17	17.2254	-0.2254	-5.3507E-03
115	9	9.5922	-0.5922	2.6081E-03
116	8	8.9404	-0.9404	1.6988E-03
117	7	7.6302	-0.6302	-6.9666E-03
118	7	7.8550	-0.8550	9.7570E-05
119	7	7.5417	-0.5417	7.7950E-03
120	7	7.9710	-0.9710	-6.1608E-03
121	7	7.9882	-0.9882	5.8752E-03
122	6	5.6977	0.3023	-9.0134E-03
123	6	5.9451	0.0549	7.8958E-03
124	6	5.9731	0.0269	-3.7567E-03
125	6	5.7065	0.2935	-1.8408E-03
126	6	5.7049	0.2951	-2.0233E-03
127	6	5.6375	0.3625	5.5246E-03
128	6	6.0201	-0.0201	1.5309E-03
129	6	5.6060	0.3940	-1.0806E-02
130	6	5.9662	0.0338	-1.2289E-03
131	6	6.0146	-0.0146	-1.8506E-03
132	6	5.5869	0.4131	-1.8564E-03
133	6	5.6114	0.3886	6.1821E-04
134	6	5.5487	0.4513	-3.9138E-03
135	6	5.2702	0.7298	3.7789E-03
136	6	5.9472	0.0528	-1.7298E-04
137	6	6.0120	-0.0120	2.3732E-03
138	6	5.9080	0.0920	-1.0730E-02
139	6	5.9237	0.0763	1.1364E-02
140	6	5.4715	0.5285	3.6847E-03
141	6	5.9509	0.0491	-3.2003E-03
142	6	5.9880	0.0120	-7.2809E-03
143	1	0.9537	0.0463	-7.5112E-04
144	1	0.9584	0.0416	-2.5665E-04

145	1	0.9911	0.0089	6.5449E-04
146	1	0.9780	0.0220	2.3228E-03
147	1	0.9703	0.0297	5.0333E-04
148	1	1.0108	-0.0108	-2.4071E-04
149	1	1.0344	-0.0344	2.7593E-03
150	1	1.0454	-0.0454	1.5529E-03
151	1	1.0108	-0.0108	3.8916E-04
152	1	0.7123	0.2877	-8.4682E-04
153	1	0.9501	0.0499	1.4653E-03
154	1	0.9761	0.0239	5.0877E-03
155	1	0.9823	0.0177	2.0427E-03
156	1	0.9644	0.0356	2.4954E-03
157	1	0.9861	0.0139	2.5134E-05
158	1	0.9970	0.0030	4.0047E-04
159	1	0.9766	0.0234	-1.7559E-03
160	1	0.9538	0.0462	2.7262E-03
161	1	0.9521	0.0479	1.0567E-03
162	1	0.6257	0.3743	1.3612E-03
163	1	0.6113	0.3887	-2.4532E-03
164	1	0.9431	0.0569	3.8338E-03

Total 765.9999 0.0001 -2.9315E-03

Total rho: 765.9999

A-5=====

BADER ATOMIC PROPERTIES

=====

Atom	Density	Net charge	Laplacian
1 6	6.0113	-0.0113	-1.7962E-03
2 6	6.0112	-0.0112	2.4123E-03
3 6	6.0138	-0.0138	-2.5876E-03
4 6	5.9928	0.0072	2.9144E-03
5 6	6.0067	-0.0067	-4.4872E-03
6 6	5.9994	0.0006	-1.4073E-03
7 6	5.9943	0.0057	-5.4580E-03
8 6	6.0199	-0.0199	-6.2513E-04
9 6	5.9949	0.0051	-2.6926E-03
10 6	6.0194	-0.0194	2.3044E-03
11 6	6.0104	-0.0104	1.6752E-03
12 6	5.9949	0.0051	-8.4108E-03
13 6	6.0119	-0.0119	-2.3425E-03
14 6	5.9961	0.0039	-6.1457E-03
15 6	6.0033	-0.0033	-2.5094E-03
16 6	6.0066	-0.0066	-4.7461E-04
17 6	6.0018	-0.0018	-9.2461E-04
18 6	6.0215	-0.0215	-1.2166E-03
19 6	6.0117	-0.0117	-7.5332E-03
20 6	6.0105	-0.0105	2.0202E-03
21 6	6.0112	-0.0112	6.3293E-04
22 6	6.0085	-0.0085	-3.3506E-03
23 6	5.9864	0.0136	5.2366E-03
24 6	6.0179	-0.0179	-1.7577E-03
25 6	5.9939	0.0061	-4.9972E-04
26 6	6.0103	-0.0103	-3.2371E-04
27 6	5.9948	0.0052	-3.0692E-04
28 6	6.0021	-0.0021	-8.6610E-03
29 6	5.9907	0.0093	8.9149E-03
30 6	5.9949	0.0051	5.1538E-03
31 6	5.9952	0.0048	-2.2080E-03
32 6	5.9952	0.0048	1.6876E-03
33 6	5.9903	0.0097	5.4751E-03
34 6	6.0036	-0.0036	-6.2297E-03
35 6	5.9964	0.0036	-3.3003E-03
36 6	5.9909	0.0091	6.5336E-03
37 6	5.9969	0.0031	-1.5825E-03
38 6	5.9935	0.0065	-5.8978E-04
39 6	6.0001	-0.0001	2.1523E-03
40 6	5.9965	0.0035	6.5785E-03
41 6	6.0035	-0.0035	3.3658E-03
42 6	5.9880	0.0120	9.7470E-03
43 6	5.9904	0.0096	-4.2095E-03
44 6	5.9963	0.0037	1.1945E-03
45 6	5.9958	0.0042	-2.4602E-03
46 6	6.0073	-0.0073	-6.2248E-03
47 6	5.9980	0.0020	-3.4301E-03
48 6	5.9949	0.0051	4.9709E-03
49 6	5.9952	0.0048	-1.8868E-03
50 6	5.9906	0.0094	4.8168E-03
51 6	5.9909	0.0091	5.5833E-03
52 6	5.9935	0.0065	3.4008E-03
53 6	6.0041	-0.0041	2.2418E-03
54 6	5.9979	0.0021	-1.2590E-03
55 6	5.9921	0.0079	-9.4858E-04
56 6	5.9983	0.0017	4.4653E-03
57 6	5.9969	0.0031	-8.6441E-03
58 6	5.9967	0.0033	-1.0908E-03
59 6	5.9981	0.0019	-2.7065E-03
60 6	6.0149	-0.0149	-1.4559E-03
61 6	5.9868	0.0132	4.5424E-03
62 6	6.0174	-0.0174	-2.0489E-03
63 6	6.0076	-0.0076	-6.9783E-04
64 6	6.0023	-0.0023	-1.9577E-03
65 6	6.0085	-0.0085	3.9437E-04
66 6	5.9945	0.0055	-4.8540E-04
67 6	5.9977	0.0023	-2.1467E-03

68	6	6.0127	-0.0127	-1.0957E-03
69	6	6.0050	-0.0050	-1.0360E-02
70	6	6.0106	-0.0106	-5.2790E-04
71	6	6.0117	-0.0117	-2.4019E-04
72	6	5.9910	0.0090	3.0889E-03
73	6	6.0162	-0.0162	-2.5945E-03
74	6	5.9985	0.0015	-1.2498E-03
75	6	5.9973	0.0027	-6.3116E-03
76	6	6.0118	-0.0118	4.6268E-03
77	6	5.9951	0.0049	-3.9057E-03
78	6	6.0133	-0.0133	1.1245E-03
79	6	6.0078	-0.0078	-3.6311E-03
80	6	5.9934	0.0066	-7.1933E-03
81	6	6.0091	-0.0091	9.6038E-04
82	6	5.9955	0.0045	7.7072E-04
83	6	6.0116	-0.0116	1.1156E-03
84	6	6.0115	-0.0115	-1.6855E-03
85	1	0.9955	0.0045	3.3598E-03
86	1	1.0011	-0.0011	2.4726E-03
87	1	0.9961	0.0039	2.6842E-03
88	1	0.9964	0.0036	2.1071E-03
89	1	0.9964	0.0036	1.1866E-03
90	1	1.0044	-0.0044	2.7788E-03
91	1	1.0072	-0.0072	2.4677E-04
92	1	0.9991	0.0009	4.2860E-04
93	1	1.0068	-0.0068	-1.2441E-04
94	1	1.0016	-0.0016	1.5850E-04
95	1	0.9996	0.0004	3.1905E-03
96	1	0.9820	0.0180	1.9260E-03
97	1	0.9994	0.0006	2.3213E-03
98	1	0.9795	0.0205	2.5574E-03
99	1	0.9733	0.0267	1.9388E-03
100	1	0.9967	0.0033	1.1231E-03
101	1	0.9783	0.0217	1.3189E-03
102	1	1.0034	-0.0034	2.3654E-03
103	1	0.9981	0.0019	-7.7818E-04
104	1	0.9783	0.0217	3.9447E-03
105	1	1.0001	-0.0001	3.2255E-04
106	1	1.0017	-0.0017	4.6701E-04
107	1	0.9937	0.0063	1.5505E-04
108	1	0.9968	0.0032	1.0710E-03
109	1	0.9963	0.0037	3.4747E-03
110	1	0.9977	0.0023	1.6583E-04
111	1	0.9931	0.0069	5.8105E-04
112	1	0.9925	0.0075	2.5107E-03
113	17	17.1770	-0.1770	2.7036E-03
114	17	17.2008	-0.2008	4.0596E-04
115	9	9.6109	-0.6109	-6.8736E-03
116	8	8.9387	-0.9387	1.7129E-04
117	7	7.6187	-0.6187	6.7214E-03
118	7	7.8550	-0.8550	3.5302E-03
119	7	7.5612	-0.5612	-5.0485E-03
120	7	7.9417	-0.9417	4.2262E-05
121	7	7.9856	-0.9856	3.5901E-03
122	6	5.6913	0.3087	2.0522E-05
123	6	5.9811	0.0189	-1.5948E-03
124	6	5.9854	0.0146	-2.5352E-03
125	6	5.7067	0.2933	-2.4126E-03
126	6	5.7067	0.2933	5.6178E-03
127	6	5.6641	0.3359	2.0691E-03
128	6	6.0208	-0.0208	-7.4146E-03
129	6	5.6455	0.3545	1.5780E-03
130	6	6.0017	-0.0017	8.1299E-04
131	6	6.0093	-0.0093	-7.4827E-03
132	6	5.6161	0.3839	-2.5855E-04
133	6	5.5767	0.4233	1.7159E-03
134	6	5.5847	0.4153	4.0468E-03
135	6	5.2632	0.7368	-5.7551E-03
136	6	5.9165	0.0835	-9.7188E-04
137	6	5.9789	0.0211	6.6676E-03
138	6	5.8974	0.1026	-8.4702E-03
139	6	5.9291	0.0709	5.0851E-03
140	6	5.4658	0.5342	1.5304E-02
141	6	5.9560	0.0440	-1.0110E-02
142	6	6.0022	-0.0022	-3.5171E-03
143	1	0.9584	0.0416	-1.0671E-03

144	1	0.9786	0.0214	-4.9048E-04
145	1	1.0070	-0.0070	-8.9866E-04
146	1	0.9810	0.0190	-3.3007E-05
147	1	0.9760	0.0240	-3.4108E-03
148	1	0.9899	0.0101	1.7959E-03
149	1	1.0231	-0.0231	1.5509E-03
150	1	1.0197	-0.0197	-4.6509E-03
151	1	0.9988	0.0012	1.1831E-03
152	1	0.6885	0.3115	-6.9272E-04
153	1	0.9697	0.0303	3.6322E-03
154	1	0.9672	0.0328	2.7206E-03
155	1	0.9700	0.0300	-8.2280E-04
156	1	0.9723	0.0277	3.6868E-03
157	1	0.9464	0.0536	2.0023E-04
158	1	0.9599	0.0401	-6.0877E-04
159	1	0.9566	0.0434	-5.2903E-03
160	1	0.9826	0.0174	1.7532E-03
161	1	0.9696	0.0304	1.6839E-03
162	1	0.6115	0.3885	4.9771E-05
163	1	0.6149	0.3851	2.8198E-03
164	1	0.9532	0.0468	7.2391E-04

Total		766.0001	-0.0001	-2.3402E-03
-------	--	----------	---------	-------------

Total rho: 766.0001

A-6

===== BADER ATOMIC PROPERTIES =====

Atom	Density	Net charge	Laplacian
1 6	6.0148	-0.0148	-4.4542E-04
2 6	6.0112	-0.0112	4.0615E-03
3 6	6.0202	-0.0202	-1.5956E-03
4 6	5.9944	0.0056	3.9286E-03
5 6	6.0028	-0.0028	-3.7438E-03
6 6	5.9920	0.0080	-1.5022E-03
7 6	5.9949	0.0051	-8.0112E-03
8 6	6.0063	-0.0063	1.0785E-03
9 6	5.9879	0.0121	-3.3994E-03
10 6	6.0152	-0.0152	1.5699E-03
11 6	6.0144	-0.0144	5.1285E-04
12 6	5.9998	0.0002	-7.5864E-03
13 6	6.0081	-0.0081	-3.2465E-03
14 6	5.9959	0.0041	-6.0800E-03
15 6	6.0019	-0.0019	9.3936E-04
16 6	6.0165	-0.0165	-2.2744E-03
17 6	6.0031	-0.0031	-3.0256E-03
18 6	6.0120	-0.0120	-1.1179E-03
19 6	6.0021	-0.0021	1.3312E-03
20 6	5.9974	0.0026	-1.7027E-03
21 6	5.9961	0.0039	3.7615E-04
22 6	6.0087	-0.0087	-5.4066E-03
23 6	5.9907	0.0093	3.7555E-03
24 6	5.9969	0.0031	-2.7097E-03
25 6	5.9992	0.0008	1.2302E-03
26 6	6.0145	-0.0145	6.7753E-05
27 6	5.9909	0.0091	-1.8855E-03
28 6	6.0154	-0.0154	-7.6282E-03
29 6	5.9928	0.0072	8.6293E-03
30 6	5.9927	0.0073	6.5947E-03
31 6	5.9947	0.0053	-2.0788E-03
32 6	5.9965	0.0035	2.1514E-03
33 6	5.9881	0.0119	4.6952E-03
34 6	6.0028	-0.0028	-5.8759E-03
35 6	5.9967	0.0033	-3.4260E-03
36 6	5.9822	0.0178	1.3146E-03
37 6	5.9979	0.0021	-1.4220E-03
38 6	5.9967	0.0033	-1.2068E-03
39 6	6.0177	-0.0177	6.8065E-03
40 6	5.9973	0.0027	2.7633E-03
41 6	6.0031	-0.0031	4.2669E-03
42 6	5.9916	0.0084	8.7538E-03
43 6	5.9998	0.0002	-5.9654E-04
44 6	5.9970	0.0030	1.7251E-03
45 6	5.9969	0.0031	-3.2155E-03
46 6	6.0093	-0.0093	-6.8450E-03
47 6	5.9985	0.0015	-3.5233E-03
48 6	5.9961	0.0039	5.0688E-03
49 6	5.9995	0.0005	7.2543E-05
50 6	5.9905	0.0095	4.7753E-03
51 6	5.9910	0.0090	5.6425E-03
52 6	5.9892	0.0108	-2.7159E-03
53 6	6.0035	-0.0035	2.9913E-03
54 6	6.0144	-0.0144	2.1847E-03
55 6	5.9922	0.0078	-8.1293E-04
56 6	5.9998	0.0002	4.5749E-03
57 6	5.9969	0.0031	-8.2489E-03
58 6	5.9973	0.0027	-1.0040E-03
59 6	5.9978	0.0022	-2.8559E-03
60 6	6.0154	-0.0154	-1.8045E-03
61 6	5.9861	0.0139	4.5554E-03
62 6	6.0170	-0.0170	-2.0421E-03
63 6	6.0069	-0.0069	-7.5726E-04
64 6	6.0043	-0.0043	-9.2047E-04
65 6	6.0056	-0.0056	2.5272E-04
66 6	5.9942	0.0058	-3.9986E-04
67 6	5.9959	0.0041	-3.0005E-03
68 6	6.0115	-0.0115	-1.4736E-03

69	6	6.0027	-0.0027	-9.3872E-03
70	6	6.0129	-0.0129	-1.3539E-03
71	6	6.0119	-0.0119	-4.8797E-04
72	6	5.9933	0.0067	4.1458E-03
73	6	6.0149	-0.0149	-2.3523E-03
74	6	5.9992	0.0008	-2.4786E-03
75	6	5.9935	0.0065	-7.1200E-03
76	6	6.0124	-0.0124	4.6714E-03
77	6	5.9958	0.0042	-3.5210E-03
78	6	6.0119	-0.0119	9.5309E-04
79	6	6.0074	-0.0074	-2.8228E-03
80	6	5.9935	0.0065	-7.1965E-03
81	6	6.0098	-0.0098	9.3782E-04
82	6	5.9953	0.0047	8.1871E-04
83	6	6.0110	-0.0110	1.0660E-03
84	6	6.0125	-0.0125	-2.5253E-03
85	1	0.9948	0.0052	3.7835E-03
86	1	1.0007	-0.0007	2.4594E-03
87	1	0.9951	0.0049	3.0214E-03
88	1	1.0029	-0.0029	1.6699E-04
89	1	0.9959	0.0041	1.1422E-03
90	1	1.0029	-0.0029	2.3967E-03
91	1	1.0018	-0.0018	-6.6089E-04
92	1	0.9989	0.0011	3.2926E-04
93	1	1.0012	-0.0012	5.2192E-04
94	1	0.9994	0.0006	3.3652E-04
95	1	0.9977	0.0023	3.7331E-03
96	1	0.9966	0.0034	1.0182E-03
97	1	0.9948	0.0052	3.0100E-03
98	1	0.9925	0.0075	4.1995E-03
99	1	0.9974	0.0026	1.6957E-04
100	1	0.9953	0.0047	1.2262E-03
101	1	0.9952	0.0048	2.3432E-03
102	1	1.0018	-0.0018	2.6819E-03
103	1	0.9983	0.0017	-1.0479E-03
104	1	0.9976	0.0024	2.0749E-03
105	1	1.0024	-0.0024	4.9722E-04
106	1	0.9857	0.0143	9.6282E-04
107	1	0.9903	0.0097	1.0806E-03
108	1	0.9970	0.0030	1.1101E-03
109	1	0.9836	0.0164	3.8157E-03
110	1	0.9974	0.0026	1.5037E-04
111	1	0.9753	0.0247	1.3985E-03
112	1	0.9931	0.0069	2.2532E-03
113	17	17.1648	-0.1648	-5.0472E-03
114	17	17.2086	-0.2086	2.9385E-04
115	9	9.6046	-0.6046	-2.8614E-03
116	8	8.9238	-0.9238	-2.7879E-03
117	7	7.6274	-0.6274	-1.5543E-03
118	7	7.8664	-0.8664	-5.1913E-03
119	7	7.5320	-0.5320	-3.1668E-03
120	7	7.9406	-0.9406	-3.5368E-03
121	7	7.9791	-0.9791	-9.9260E-04
122	6	5.6980	0.3020	2.3771E-03
123	6	5.9802	0.0198	-7.9555E-03
124	6	5.9782	0.0218	-5.8566E-03
125	6	5.6667	0.3333	1.1211E-02
126	6	5.6971	0.3029	5.9404E-03
127	6	5.6490	0.3510	2.8274E-03
128	6	6.0312	-0.0312	-6.7750E-03
129	6	5.6592	0.3408	5.8924E-06
130	6	5.9924	0.0076	3.0272E-03
131	6	6.0187	-0.0187	-1.0972E-02
132	6	5.5953	0.4047	-5.4042E-03
133	6	5.5879	0.4121	8.8576E-03
134	6	5.5403	0.4597	4.1942E-03
135	6	5.2507	0.7493	9.1603E-04
136	6	5.9448	0.0552	-5.3754E-04
137	6	5.9985	0.0015	7.0429E-03
138	6	5.9002	0.0998	4.7306E-03
139	6	5.9087	0.0913	1.8578E-03
140	6	5.4470	0.5530	4.2044E-03
141	6	5.9705	0.0295	-6.4320E-03
142	6	5.9896	0.0104	-8.9166E-03
143	1	0.9563	0.0437	-1.3473E-03
144	1	0.9905	0.0095	2.8623E-03

145	1	1.0172	-0.0172	2.9925E-04
146	1	0.9698	0.0302	2.5209E-03
147	1	0.9672	0.0328	4.8302E-04
148	1	1.0058	-0.0058	-3.9093E-03
149	1	1.0152	-0.0152	1.6239E-04
150	1	1.0132	-0.0132	-6.7143E-04
151	1	0.9926	0.0074	-4.7992E-05
152	1	0.6805	0.3195	-1.1456E-03
153	1	0.9816	0.0184	2.8986E-03
154	1	0.9953	0.0047	5.6431E-04
155	1	1.0025	-0.0025	2.3172E-03
156	1	0.9917	0.0083	4.8849E-03
157	1	0.9704	0.0296	1.7535E-03
158	1	0.9852	0.0148	-2.9019E-03
159	1	0.9923	0.0077	-1.2764E-03
160	1	0.9664	0.0336	-4.1831E-04
161	1	0.9583	0.0417	4.2060E-03
162	1	0.6135	0.3865	-5.0719E-04
163	1	0.6072	0.3928	-1.1730E-03
164	1	0.9519	0.0481	2.5864E-03

Total 766.0002 -0.0002 -9.7558E-03

Total rho: 766.0002

A-7

===== BADER ATOMIC PROPERTIES =====

Atom	Density	Net charge	Laplacian
Atom	Density	Net charge	Laplacian
1 6	6.0125	-0.0125	-5.9621E-04
2 6	6.0209	-0.0209	4.0053E-03
3 6	6.0136	-0.0136	-2.5635E-03
4 6	5.9833	0.0167	2.5138E-03
5 6	6.0210	-0.0210	-9.3056E-04
6 6	5.9967	0.0033	-4.5287E-03
7 6	5.9970	0.0030	-5.3814E-03
8 6	6.0134	-0.0134	-6.8330E-05
9 6	5.9957	0.0043	-3.0461E-03
10 6	6.0147	-0.0147	4.7859E-04
11 6	6.0105	-0.0105	1.1522E-03
12 6	5.9942	0.0058	-8.7114E-03
13 6	6.0184	-0.0184	-4.8932E-03
14 6	5.9928	0.0072	-3.2678E-03
15 6	5.9924	0.0076	1.0122E-03
16 6	6.0146	-0.0146	-1.0899E-03
17 6	5.9979	0.0021	-2.8189E-03
18 6	6.0170	-0.0170	-2.0163E-03
19 6	6.0067	-0.0067	2.0262E-04
20 6	5.9977	0.0023	-2.1024E-03
21 6	6.0089	-0.0089	2.7006E-04
22 6	6.0004	-0.0004	-7.6922E-04
23 6	5.9835	0.0165	4.6862E-03
24 6	6.0110	-0.0110	-7.4261E-04
25 6	5.9960	0.0040	-3.1907E-03
26 6	6.0121	-0.0121	-2.2629E-04
27 6	5.9941	0.0059	-2.5102E-04
28 6	6.0045	-0.0045	-9.0313E-03
29 6	5.9928	0.0072	8.8898E-03
30 6	5.9854	0.0146	2.0481E-03
31 6	5.9947	0.0053	-2.1071E-03
32 6	5.9874	0.0126	1.6198E-03
33 6	5.9864	0.0136	5.8939E-03
34 6	5.9929	0.0071	-5.2508E-03
35 6	5.9832	0.0168	-3.0092E-03
36 6	5.9913	0.0087	2.9917E-03
37 6	5.9898	0.0102	-3.0400E-03
38 6	5.9912	0.0088	-6.2785E-04
39 6	6.0071	-0.0071	5.7516E-03
40 6	5.9866	0.0134	-1.7141E-04
41 6	5.9948	0.0052	3.0454E-03
42 6	5.9904	0.0096	8.6300E-03
43 6	6.0028	-0.0028	2.6879E-03
44 6	5.9949	0.0051	1.7355E-03
45 6	5.9954	0.0046	-3.1919E-03
46 6	6.0058	-0.0058	-6.1944E-03
47 6	5.9959	0.0041	-3.3266E-03
48 6	5.9956	0.0044	4.4860E-03
49 6	5.9943	0.0057	-1.9102E-03
50 6	5.9899	0.0101	4.7612E-03
51 6	5.9902	0.0098	5.5514E-03
52 6	5.9922	0.0078	3.3312E-03
53 6	6.0038	-0.0038	2.2991E-03
54 6	5.9978	0.0022	-1.3340E-03
55 6	5.9926	0.0074	-1.0165E-03
56 6	6.0007	-0.0007	2.0302E-03
57 6	6.0019	-0.0019	-5.0568E-03
58 6	5.9803	0.0197	-1.2090E-03
59 6	6.0058	-0.0058	-2.4903E-03
60 6	6.0240	-0.0240	-1.9814E-03
61 6	5.9689	0.0311	5.2475E-03
62 6	6.0046	-0.0046	-2.5347E-03
63 6	6.0039	-0.0039	1.5197E-03
64 6	6.0036	-0.0036	-6.2176E-04
65 6	6.0040	-0.0040	6.0594E-04
66 6	5.9869	0.0131	-4.7363E-03
67 6	5.9952	0.0048	-3.3484E-03

68	6	6.0119	-0.0119	-1.0763E-03
69	6	6.0070	-0.0070	-4.1945E-03
70	6	6.0118	-0.0118	-1.4710E-03
71	6	6.0112	-0.0112	-2.6820E-04
72	6	5.9885	0.0115	3.8225E-03
73	6	6.0154	-0.0154	-2.5460E-03
74	6	5.9984	0.0016	-1.5217E-03
75	6	5.9966	0.0034	-5.9478E-03
76	6	6.0119	-0.0119	4.6721E-03
77	6	5.9953	0.0047	-3.5719E-03
78	6	6.0124	-0.0124	1.5334E-03
79	6	6.0074	-0.0074	-3.6441E-03
80	6	5.9930	0.0070	-7.2753E-03
81	6	6.0097	-0.0097	1.0085E-03
82	6	5.9939	0.0061	1.1751E-03
83	6	6.0143	-0.0143	6.8619E-04
84	6	6.0127	-0.0127	-1.7045E-03
85	1	0.9960	0.0040	3.3764E-03
86	1	0.9979	0.0021	2.6342E-03
87	1	1.0013	-0.0013	1.3674E-03
88	1	0.9954	0.0046	1.4424E-03
89	1	0.9907	0.0093	1.2204E-03
90	1	1.0060	-0.0060	2.0718E-03
91	1	1.0016	-0.0016	-1.0233E-03
92	1	1.0013	-0.0013	5.3166E-04
93	1	1.0066	-0.0066	3.3913E-04
94	1	1.0016	-0.0016	2.2893E-04
95	1	0.9994	0.0006	3.1818E-03
96	1	0.9970	0.0030	1.2001E-03
97	1	0.9988	0.0012	2.2310E-03
98	1	0.9961	0.0039	3.0302E-03
99	1	0.9981	0.0019	1.5319E-04
100	1	0.9963	0.0037	1.2113E-03
101	1	0.9966	0.0034	2.5795E-03
102	1	1.0033	-0.0033	2.3770E-03
103	1	0.9982	0.0018	-8.9794E-04
104	1	1.0013	-0.0013	2.4858E-03
105	1	1.0014	-0.0014	-1.0696E-04
106	1	0.9989	0.0011	6.5488E-04
107	1	0.9972	0.0028	1.1493E-03
108	1	0.9971	0.0029	1.0958E-03
109	1	1.0007	-0.0007	2.4879E-03
110	1	0.9979	0.0021	2.0122E-04
111	1	1.0017	-0.0017	1.9468E-04
112	1	0.9994	0.0006	2.2928E-03
113	17	17.1486	-0.1486	-3.3980E-03
114	17	17.2159	-0.2159	-4.1223E-03
115	9	9.6055	-0.6055	-2.5421E-03
116	8	8.9413	-0.9413	1.1327E-02
117	7	7.6359	-0.6359	4.6961E-03
118	7	7.8536	-0.8536	7.3757E-03
119	7	7.5430	-0.5430	-2.7484E-03
120	7	7.9476	-0.9476	-2.2184E-03
121	7	7.9838	-0.9838	-1.6715E-03
122	6	5.7030	0.2970	-1.3026E-02
123	6	5.9614	0.0386	5.7337E-03
124	6	5.9813	0.0187	2.4465E-03
125	6	5.6991	0.3009	-2.9857E-03
126	6	5.7178	0.2822	-3.8536E-03
127	6	5.6520	0.3480	-1.4206E-04
128	6	6.0199	-0.0199	-5.9146E-03
129	6	5.6284	0.3716	4.4129E-03
130	6	5.9902	0.0098	6.2485E-03
131	6	5.9938	0.0062	-7.1147E-03
132	6	5.6000	0.4000	4.0755E-03
133	6	5.5642	0.4358	-2.6153E-03
134	6	5.5456	0.4544	-8.7431E-03
135	6	5.2610	0.7390	-1.9180E-03
136	6	5.9484	0.0516	2.0008E-04
137	6	6.0026	-0.0026	9.0979E-04
138	6	5.9046	0.0954	-1.4649E-03
139	6	5.9173	0.0827	2.8234E-03
140	6	5.4684	0.5316	4.1370E-03
141	6	5.9548	0.0452	1.8495E-03
142	6	5.9886	0.0114	-2.8436E-03
143	1	0.9622	0.0378	1.8644E-03

144	1	0.9650	0.0350	6.0495E-04
145	1	0.9935	0.0065	1.9058E-03
146	1	0.9931	0.0069	1.0083E-03
147	1	0.9718	0.0282	6.0277E-04
148	1	0.9892	0.0108	9.8776E-04
149	1	1.0367	-0.0367	-1.1508E-03
150	1	1.0280	-0.0280	-2.3882E-03
151	1	1.0123	-0.0123	-9.0638E-04
152	1	0.6967	0.3033	-2.9162E-03
153	1	0.9640	0.0360	3.8856E-03
154	1	0.9805	0.0195	-8.2423E-04
155	1	0.9803	0.0197	-8.9131E-05
156	1	0.9860	0.0140	5.4185E-04
157	1	0.9580	0.0420	4.6790E-04
158	1	0.9913	0.0087	-4.1738E-04
159	1	0.9983	0.0017	2.3286E-03
160	1	0.9700	0.0300	3.3596E-04
161	1	0.9665	0.0335	1.3373E-03
162	1	0.6235	0.3765	1.3019E-03
163	1	0.6039	0.3961	-6.8809E-04
164	1	0.9557	0.0443	3.3058E-03

Total		765.9999	0.0001	-4.5390E-03
-------	--	----------	--------	-------------

Total rho: 765.9999

Résumé:

Dans ce travail, des généralités sur les maladies pulmonaires chroniques, telles que l'asthme, les maladies MPOC ou encore le cancer bronchique ont été développées. L'utilisation de nanoparticules, notamment les nanotubes de carbone NTCs et BNNTs ont été étudiés et exploités comme administrateurs vectoriels ciblés d'agents anticancéreux. Les méthodes de calcul DFT ont été traitées. Une étude sur les mécanismes d'adsorption et les interactions entre la molécule médicament anticancéreuse Crizotinib (CZT) à la surface des nanotubes de carbone (NTCs) et de nitrure de bore (BNNTs) a été réalisée dans le but de déterminer le nano-vecteur le plus adéquat pour l'administration de ce médicament. Les investigations ont été menées à l'aide de la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) et du modèle de criblage de type conducteur pour les solvants réels (COSMO-RS). Les descripteurs moléculaires quantiques (QMD) ont également été calculés pour expliquer le mécanisme d'interaction médicament-support et l'énergie d'adsorption. En utilisant la méthode COSMO-RS, une interaction plus forte est observée pour le CZT-NTCs par rapport au CZT-BNNTs. Une étude de solvation dans l'eau a également révélé que le complexe CZT-NTCs est plus soluble que le CZT-BNNTs. Enfin, une analyse de la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) a été utilisée pour étudier la nature des interactions intermoléculaires. Sur la base des résultats obtenus, il a été conclu que lors de l'administration du médicament CZT dans des milieux biologiques, les NTC sont plus stables et meilleurs re-largueurs que les BNNTs.

Mots clés : Maladies pulmonaires ; Asthme ; Nanoparticules ; DFT ; Crizotinib.

Summary:

In this work, generalities on chronic lung diseases, such as asthma, COPD diseases or bronchial cancer have been developed. The use of nanoparticles, in particular carbon nanotubes NTCs and BNNTs have been studied and exploited as targeted vectorial administrators of anti-cancer agents. The DFT calculation methods have been treated. A study on the adsorption mechanisms and interactions between the anticancer drug molecule Crizotinib (CZT) on the surface of carbon nanotubes (CNTs) and boron nitride (BNNTs) was carried out with the aim of determining the nano-carrier the most suitable for the administration of this drug. Investigations were carried out using Density Functional Theory (DFT) and Conductive Type Screening Model for Real Solvents (COSMO-RS). Quantum molecular descriptors (QMDs) were also calculated to explain the mechanism of drug-carrier interaction and adsorption energy. Using the COSMO-RS method, a stronger interaction is observed for CZT-NTCs compared to CZT-BNNT. A solvation study in water also revealed that the CZT-NTCs complex is more soluble than CZT-BNNTs. Finally, a quantum theory analysis of atoms in molecules (QTAIM) was used to investigate the nature of intermolecular interactions. Based on the results obtained, it was concluded that when administering the drug CZT in biological media, CNTs are more stable and better releasers than BNNTs.

Keywords: lung diseases; asthma; nanoparticles; DFT; Crizotinib.

المخلص

في هذا العمل، تم تطوير العموميات حول أمراض الرئة المزمنة، مثل الربو وأمراض الانسداد الرئوي المزمن أو حتى سرطان الشعب الهوائية. تمت دراسة استخدام الجسيمات النانوية، ولا سيما الأنابيب النانوية الكربونية NTC وBNNT، واستغلالها كمسؤولين موجّهين مستهدفين للعوامل المضادة للسرطان. تم التعامل مع طرق حساب (DFT) تم إجراء دراسة حول آليات الامتزاز والتفاعلات بين جزيء الدواء المضاد للسرطان Crizotinib (CZT) على سطح الأنابيب النانوية الكربونية (CNTs) ونتريد البورون (BNNTs) بهدف تحديد الناقل النانوي الأنسب للإعطاء. من هذا الدواء. تم إجراء التحقيقات باستخدام النظرية الوظيفية للكثافة (DFT) ونموذج فحص النوع الموصل للمذبذبات الحقيقية COSMO-RS تم أيضاً حساب الواصفات الجزيئية الكمية (QMDs) لشرح آلية تفاعل ناقل الدواء وطاقة الامتصاص. باستخدام طريقة COSMO-RS، لوحظ تفاعل أقوى لـ CZT-NTC مقارنة بـ CZT-BNNT. كشفت دراسة الذوبان في الماء أيضاً أن مركب CZT-NTC أكثر قابلية للذوبان من CZT-BNNT. تم استخدام تحليل نظرية الكم للذرات في الجزيئات (QTAIM) للتحقق من طبيعة التفاعلات بين الجزيئات. بناءً على النتائج التي تم الحصول عليها، تم الاستنتاج أنه عند إعطاء عقار CZT في الوسائط البيولوجية، تكون الأنابيب النانوية الكربونية أكثر استقراراً وأفضل محررات من BNNT.

الكلمات المفتاحية: أمراض الرئة؛ الربو؛ الجسيمات النانوية؛ DFT؛ Crizotinib.