



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de  
la Vie Département des Sciences de la Matière

## MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Matière  
Filière : Chimie  
Spécialité : chimie pharmaceutique  
Réf : /

---

Présenté et soutenu par :

**FAROUROU Rania**

**ZENNOU Asma**

Le :20 Juin 2022

## **Etude par modélisation moléculaire de nouvelles molécules antidiabétiques**

---

### **Jury :**

Mme	AGGOUN SIHEM	MAA	Université de Biskra	Président
Mme	KHAMOULI SAIDA	MCA	Université de Biskra	Rapporteur
Mr	BELAIDI Houmam	MAB	Université de Biskra	Examineur

**Année universitaire : 2021-2022**

# Dédicace

*Je dédie ce travail :*

*A ma mère **SAMIA** cette lune dans ma vie a la lumière de mes yeux merci pour tous  
tes sacrifices tes rires tes pleurs et tes encouragements constants pour que je sois  
toujours fier a tes yeux ma mère est mon soleil*

*A mon père **ALI** ma force et ma fierté a cet homme grand au père le plus gentil merci  
pour votre veillée tardive vos difficultés et votre peur je vous aime*

*A mon frère solitaire le membre de ma mère **Mohamed islem**, a mes  
sœurs, mes plus jeunes filles **sirine** et  
**chourouk** et **chahinez***

*A mon soutien et ma compagne dans ma vie fiers de vous et de ce que  
nous avons fait ensemble merci d' être a mes cotes et de me soutenir*

*Merci pour les agréables moments qu'on a passé ensemble.*

*Farourou rania*

# *Dédicace*

*Louange à Dieu et c'est assez et les prières soient sur le bien-aimé Mustafa et sa famille*

*Dieu soit loué, qui nous a permis d'apprécier cette étape dans le cours de l'étude avec notre mémoire, c'est le fruit de l'effort et du succès, grâce à Dieu Tout-Puissant.*

*Aux chers parents*

*À qui elle est satisfaite est mon objectif et mon ambition Qui a mis le paradis sous ses pieds ma chère mère **fatma***

*Qui m'a donné force et détermination Le propriétaire de la véritable empreinte dans ma vie. mon cher père **massoud***

*Aux compagnons de la Maison Immaculée, mes frères et sœurs*

*À toutes les personnes que j'aime et apprécie et à tous ceux qui m'ont aidé à écrire cette mémoire*

*ZENNO ASMA*

# Remerciements

*C'est grâce à Dieu « الله », le tout puissant qui m'a donné et  
Le courage et La volonté pour achever ce modeste mémoire  
Mes plus sincères remerciements vont à mon encadreur*

*Madame **KHAMOULI SAIDA***

*Maitre de conférence a Université de Biskra*

*Pour avoir accepté de diriger ma mémoire de Mastère*

*Je lui remercie vivement pour le temps qu'il a consacré pour  
ce mémoire.*

*Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre  
patience.*

*Nous adressons notre profonde gratitude à Mme **Aggoun Sihem**  
maitre assistant A à Université de Biskra pour l'honneur qu'elle accepté de  
présider le jury de  
ce travail.*

*Nous tenons également à remercier Mr. **Belaidi Houmam** maitre assistant B à  
Université de Biskra pour l'honneur qu'il accepté de juger ce travail*

## Sommaire

Dédicace .....	I
Remerciements .....	II
Liste des Figures .....	III
Liste des tableaux .....	VI
LISTE DES ABREVIATIONS .....	V
INTRODUCTION GENERALE.....	1
Référence .....	3

## Chapitre I : GÉNÉRALITÉ SUR LE DIABÈTE, L'ALDOSE RÉDUCTASE ET LES FLAVONOÏDES

I.1. Diabète.....	4
I.1.1. Historique .....	4
I.1.2. Définition de diabète .....	4
I.1.3. Classification du diabète .....	5
I.1.4. Épidémiologie du diabète .....	7
I.1.5. Diagnostique du diabète .....	8
I.1.6. Complication de diabète .....	8
I.1.7. Traitement de diabète .....	9
I.2. aldose réductase .....	10
I.2. 1 . Définition .....	10
I. 2.2. Mode action .....	11
<b>I.3. Les Flavonoïdes .....</b>	<b>12</b>
I.3.1. Définition.....	12
I.3.2. La structure chimique .....	12

I.3.3. Propriétés biologiques des flavonoïdes .....	13
Référence .....	15

## CHAPITRE II : ASPECTS THÉORIQUE ET MÉTHODOLOGIQUES

<b>II.1. Drug discovery</b> .....	19
II.1.1. Historique et développement .....	19
II.1.2. Choix d'une cible thérapeutique .....	19
II.1.3. Identification de « hits » .....	20
II.1.4. Génération et optimisation de « leads » .....	20
II.1.5. Test précliniques .....	21
II.1.6. Test cliniques .....	21
<b>II.2. Méthodes de criblage virtuel in silico</b> .....	22
II. 2.1. Criblage virtuel « ligand-based » .....	23
II.2.2. Criblage virtuel « structure-based » .....	23
<b>II.3. Docking moléculaire</b> .....	24
II.3.1. Principe .....	24
II.3.2. Outils du docking moléculaire .....	25
II.3.3. Type de docking moléculaires .....	26
II.3.4. Programme de docking moléculaire .....	27
II.3.5. Le processus de scoring .....	29
II.3.6. Familles de fonctions de scoring .....	29
II.3.7. Les interactions recapture ligand .....	30
<b>II.4. ADMET</b> .....	33
II.4.1. Absorption .....	33
II.4.2. Distribution .....	33
II.4.3. Métabolisme .....	<b>34</b>
II.4.4. Elimination .....	34
II.4.5. Toxicologie .....	35

Références.....	36
-----------------	----

### **Chapitre III : Résultats et discussion**

<b>III. 1. Introduction</b> .....	42
<b>III. 2. Matériels utilisé</b> .....	43
III. 2. 1. MOE 2014 .....	43
III. 2. 2. Chem Draw Ultra 12.0 .....	43
III. 2. 3. La banque de données protéiques (PDB) .....	44
III. 2. 3. Discovry Studio .....	45
<b>III. 3. Méthodologie des calculs</b> .....	46
III. 3. 1. Préparation de l'enzyme .....	46
III. 3. 2. Préparation des ligands .....	47
III. 3. 3. Détermination du site actif .....	49
<b>III. 4. Résultats et discussion</b> .....	50
III. 4. 1. Le test RMSD (Root Mean Square Deviation) .....	50
III. 4. 2. Les interactions Aldose réductase – Ligand .....	53
III.4.3. Les propriétés Physico-chimique et Drug Likness .....	65
Référence .....	68
Conclusion .....	70
<i>Résumé</i>	

## Liste des Figures

<b>Figure I.1</b>	Le diabète .....	4
<b>Figure I.2</b>	Les types de diabètes.....	6
<b>Figure I.3</b>	Diabète gestationnel.....	7
<b>Figure I.4</b>	Le diabète dans le monde.....	8
<b>Figure I.5</b>	Complication des diabètes.....	9
<b>Figure I.6</b>	Insuline.....	10
<b>Figure I.7</b>	Vue en perspective de la structure de l'AR humaine avec NADPH/Substrat.....	11
<b>Figure I.8</b>	Implication de la voie des polyols dans les complications du diabète.....	12
<b>Figure I.9</b>	Squelette de base des flavonoïdes.....	13
<b>Figure II.1</b>	Étapes du processus de recherche et de développement des médicaments. ....	19
<b>Figure II.2</b>	Classification des méthodes de criblage virtuel « ligand-based » et « structure-based» .....	22
<b>Figure II.3</b>	Illustration schématique des approches ligand bases structures bases .....	23
<b>Figure II.4</b>	Représentation schématique du docking moléculaire.....	24
<b>Figure II.5</b>	Principe général d'un programme de docking .....	25
<b>Figure II.6</b>	Comparaison des programmes de docking les plus cités. ....	28
<b>Figure II.7</b>	Les interactions de Van Der Waals .....	31
<b>Figure II.8</b>	Les interactions hydrophobes.....	31
<b>Figure II.9</b>	La liaison hydrogénée.....	32
<b>Figure II.10</b>	La liaison ionique.....	32
<b>Figure II.11</b>	Représentation schématique de devenir d'un médicament dans l'organisme. ....	34
<b>Figure III.1</b>	Interface de logiciel MOE .....	43
<b>Figure III.2</b>	Interface de logiciel Chem Draw .....	44
<b>Figure.III.3</b>	L'interface graphique du site web de base de données PDB.....	44
<b>Figure III.4</b>	Interface de logiciel Discovery Studio .....	45
<b>Figure III.5</b>	La page d'accueil du serveur SwissADME .....	45
<b>Figure III.6</b>	Méthodologie de Travail.....	46
<b>Figure III.7</b>	Structure 3D de l'enzyme Aldose réductase non simplifiée Code PDB (3RX3).....	47
<b>Figure III.8</b>	Structure de flavonoïde .....	47



<b>Figure.III.9</b>	Structure chimique de ligand de référence .....	48
<b>Figure.III.10</b>	Cavité 1 d'enzyme 3RX3 .....	50
<b>Figure III.11</b>	Valeurs de RMSD données par le logiciel MOE .....	52
<b>Figure III.12</b>	Résultats en pourcentage des valeurs de RMSD.....	52
<b>Figure III.13</b>	Les interactions 2D de ligand de référence avec les résidus de site actif AR.....	57
<b>Figure III.14</b>	Les interactions 2D de ligand 01 avec les résidus de site actif AR .....	58
<b>Figure III.15</b>	Les interactions 2D de ligand 10 avec les résidus de site actif AR .....	59
<b>Figure III.16</b>	Les interactions 2D de ligand 15 avec les résidus de site actif AR .....	60
<b>Figure III 17</b>	Les interactions 2D de ligand 16 avec les résidus de site actif AR .....	61
<b>Figure III.18</b>	Les interactions 2D de ligand 20 avec les résidus de site actif AR .....	62
<b>Figure III 19</b>	Les interactions 2D de ligand 22 avec les résidus de site actif AR .....	63
<b>Figure III.20</b>	Les interactions 2D de ligand 25 avec les résidus de site actif AR .....	64
<b>Figure III.21</b>	Les interactions 2D de ligand 27 avec les résidus de site actif AR .....	65

## Liste des tableaux :

<b>Tableau I.1</b>	Caractéristiques respectives des diabètes de type 1 et 2 .....	5
<b>Tableau I.2</b>	Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2 .....	6
<b>Tableau I.3</b>	Activités biologiques de flavonoïdes .....	13
<b>Tableau II.1</b>	Principaux programmes du docking moléculaire .....	28
<b>Tableau III.1</b>	Structures chimiques des ligands étudiés .....	48
<b>Tableau III.2</b>	Différentes propriétés de cavité 1 détectée par MOE de 3RX3 .....	49
<b>Tableau III.3</b>	Résultats de SCORE et RMSD des ligands étudiés avec la cavité 1. ....	50
<b>Tableau III.4</b>	Résultats de Docking moléculaire et l'analyse des interactions pour les meilleurs complexes .....	53
<b>Tableau III.5</b>	Propriétés physicochimiques des ligands L1, L10, L15, L16, L20, L22 L25, L27 et LRéf .....	65
<b>Tableau III.6</b>	Drug likeness et biodisponibilité des des ligands L1, L10, L15, L16, L20, L22 L25, L27 et LRéf .....	67

## LISTE DES ABREVIATIONS

**$\Delta G$**  : Énergie d'activation

**3D** : Trois dimensions

**ADA** : American Diabète Association

**ADMET** : Absorption Distribution Métabolisme Elimination – Toxicité

**AKR** : des aldo-kéto réductases

**DT1** ; diabète type 1

**DT2** ; diabète type 2

**HbA1c** : hémoglobine glyquée

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HTS**: High-throughput screening

**GSH** : Glutathion réduit.

**Log P** : Coefficient de Partage Eau/Octanol

**L'AR** : Aldose réductase.

**MOE** : Molecular Operating Environment

**NADPH** ; Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

**NAD+**: nicotinamide adénine dinucléotide

**OMS** : organisation mondiale de la sante

**PDB** : Protein Data Bank (banque de donnée protéique

**QSAR** : relation quantitative structure activité

**RX** : rayons X

**RMSD** : Root-mean-square derivation : Ecart quadratique moyen

**R&D** : Recherche et de développement

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire

**SAR** : Système rénine-angiotensine.

**VDW** : Van Der Waals

## **Codes des Acides Aminés :**

**Asn** : Asparagine

**Asp** : Acide aspartique (Aspartate)

**Cys** : Cystéine

**Gln** : Glutamine

**Glu** : Acide glutamique (Glutamate)

**Gly** : Glycine

**His** : Histidine

**Ile** : Isoleucine

**Leu** : Leucine

**Met** : Méthionine

**Pro**: proline

**Phe** : Phenylalanine

**Ser**: Serine

**Thr** : Thréonine.

**Trp** : Tryptophane

**Tyr** : Tyrosine

**Val** : Valine

# INTRODUCTION GENERALE

## INTRODUCTION GENERALE

---

La conception d'un nouveau médicament est un processus basé sur une méthode quasiment expérimentale, long, coûtant très cher à l'industrie pharmaceutique (au moins 800 millions de dollars). Avec le développement de l'outil informatique, des méthodes de modélisation moléculaire *in silico*, telle que le docking moléculaire, ont pris une place capitale dans le processus du drug design. En effet, cette approche consiste à rechercher le mode d'interaction le plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur, ce qui est plus facile à mettre en œuvre, plus rapide pour un coût bien moindre que les méthodes expérimentales classiques [1].

Le diabète est l'une des plus anciennes maladies connues de l'humanité dont l'effet dévastateur augmente de jour en jour et gravement à un niveau épidémique [2]. C'est une maladie du métabolisme désordonné des glucides, qui affecte également les protéines et les graisses qui sont causées par l'insuffisance totale ou relative de l'action de l'insuline [3].

Sa prévalence ne cesse d'augmenter à travers le monde ces dernières décennies. Elle a atteint des proportions pandémiques. En 1985, on estimait qu'un diagnostic de diabète avait été posé chez environ 30 millions de personnes dans le monde [4]; en 2015, ce nombre était passé à 415 millions et on prévoit atteindre les 552 millions d'ici 2040 [5].

Parmi les mécanismes à l'origine du diabète, la voie des polyols a été la première découvert et en fait généralement accepté comme étant le mécanisme de première importance dans la pathogenèse de complications du diabète. L'aldose réductase (AR), la première et l'enzyme contrôlant le débit dans la voie des polyols a été une cible potentielle pour la conception de médicaments. Dans ce contexte, l'inhibition de la AR a été une approche attrayante pour le traitement et prise en charge des complications du diabète. AR est impliqué dans la transformation du glucose en sorbitol qui a été impliqué dans la pathogenèse du diabète secondaire complications telles que cataractogenèse, rétinopathie, neuropathie, néphropathie et cardiovasculaire) [6,7].

D'autre part, la modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale, dans les calculs des surfaces d'énergie potentiel des molécules organique [8]. Elles s'imposent souvent lorsque l'expérience réelle est trop difficile, trop dangereuse, trop coûteuse, trop longue ou trop rapide, éthiquement inacceptable, ou même impossible à réaliser. Elles permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes de complexations et

## INTRODUCTION GENERALE

---

les profils énergétiques mais également de justifier et prédire les conformations les plus stables ainsi que les interactions existantes entre une enzyme et un ligand.

Parmi les méthodes de la modélisation moléculaire on trouve le docking (amarrage) et la dynamique moléculaire. Leurs calculs de ces dernières sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée [9].

Notre objectif de travail est d'étudier les interactions existantes entre une série de flavonoïdes et l'enzyme aldose réductase en utilisant la méthode de Docking moléculaire, dont on s'intéresse à déterminer le mode d'interaction du complexe par la fixation de l'inhibiteur dans le site actif de l'enzyme, avec une meilleure et forte complémentarité, donc une bonne inhibition. En fin, le composé ayant présenté le meilleur score de docking a fait l'objet d'une étude de ses propriétés physico- chimiques, et Drug likeness.

Notre travail est divisé en trois chapitres.

Le premier chapitre présente un aperçu général sur le diabète, l'enzyme aldose réductase, et les flavonoïdes.

Le deuxième chapitre : Nous détaillons sur les différentes méthodes de criblage virtuel (Docking moléculaire, ADMET).

Le troisième chapitre : Nous avons analysé et discuté les résultats obtenus. Ces résultats aideront au développement d'un outil thérapeutique efficace pour lutter contre le développement de la maladie du diabète.

## INTRODUCTION GENERALE

---

### Référence :

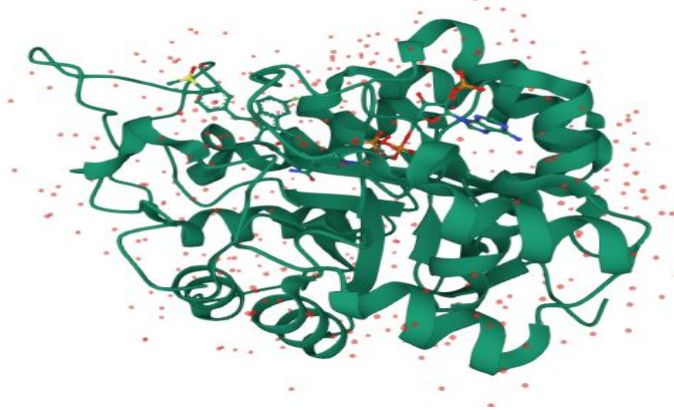
- [1] Hazan C. Recherche d'inhibiteurs de haute affinité de l'ADN polymérase beta par criblage virtuel et RMN. Thèse de doctorat d'université : Biologie structurale. Toulouse : l'Université Toulouse III - Paul Sabatier. France. 2008. 258 p.
- [2] Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., Hilary, K. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care* 27, 1047–1053. doi:10.2337/diacare.27.5.1047,2004
- [3] Rodier, M... M. Rodier Définition et classification du diabète. Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire - Imag. Fonct. Métabolique* 25, 91–93.2001.
- [4] Cheng A.Y.Y. Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada : Introduction. *Can J Diabetes* ;37(5): S3614. 2013.
- [5]. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas.7ème ed. Brussels,Belgium: International Diabetes Federation,Disponible sur (<http://www.diabetesatlas.org/>) (consulté le30.01.2017)
- [6] Oates, P.J. Aldose reductase, stills a compelling target for diabetic neuropathy. *Curr. Drug Targets*, 9, 14-36, 2008.
- [7] Srivastava, S.K.; Yadav, U.C.S.; Reddy, A.B.M.; Saxena, A.; Tammali, R.; Mohammad, S.; Ansari, N.H.; Bhatnagar, A.; Petrash,
- [8] D. Liotta. *Advances in Molecular Modeling*,Ed, JAI Press, P1, 1988
- [9] G. Kryge, I. Silman, JL. Sussman. *Structure. Fold. Des.* 7, 297-307.1999.



# Chapitre I

## GÉNÉRALITÉ SUR LE DIABÈTE, ALDOSE RÉDUCTASE ET FLAVONOÏDES

DIABETES



## I.1. Diabète

### I.1.1. Historique :

Les premiers signes du diabète ont été décrits il y a plus de 3000 ans en Égypte, par un scribe qui avait noté sur un papyrus que certaines personnes se mettaient subitement à boire et à uriner abondamment. Une centaine d'années avant notre ère, le nom de diabète fut pour la première fois prononcé par un médecin grec. En 1800 après Langerhans découvre en Allemagne les îlots pancréatiques qui porteront ultérieurement son nom. En 1902, Eugene Opie découvre que les diabétiques sont porteurs d'une dégénérescence des îlots pancréatiques. A partir de cette date, le rythme des découvertes ne cesse de s'accélérer [1].

### I.1.2. Définition de diabète :

Le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (taux de sucre dans le sang trop élevé) liée à une déficience, soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, ou des deux. L'insuline est une hormone produite par le pancréas, indispensable à la pénétration du glucose sanguin dans les cellules. Lorsqu'elle fait défaut, le taux de sucre augmente dans le sang, or l'organisme est très sensible à ces variations : la chronicité de l'hyperglycémie est responsable de complications à long terme touchant de nombreux organes notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux [2].



**Figure I.1 :** Le diabète

**I.1.3. Classification du diabète :**

La classification du diabète a été revue par l'Association américaine de diabète (ADA) en 1997 et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1999. Actuellement, elle est fondée sur la physiopathologie des différentes formes cliniques et génétiques de la maladie, et non plus sur le traitement reçu (OMS 1999 ; ADA 2012 [3] ).

**Tableau I.1 :** Caractéristiques respectives des diabètes de type 1 et 2

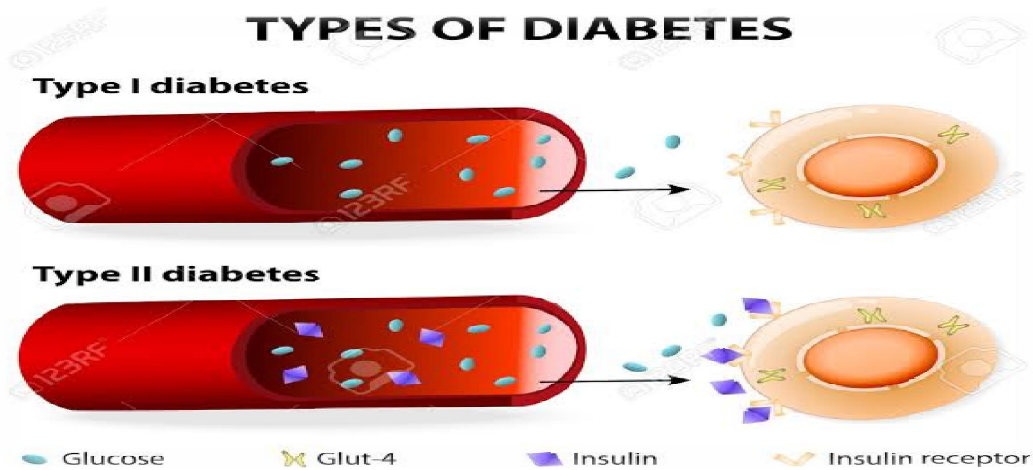
	DIABÈTE DE TYPE 1	DIABÈTE DE TYPE 2
<b>Antécédents familiaux de même type</b>	Rares	Fréquents
<b>Age de survenue</b>	Souvent avant 35 ans	Souvent après 35 ans
<b>Démarrage</b>	Rapide et brutal	Lent et insidieux
<b>Symptomatologie</b>	Bruyante	Pauvre voire absente
<b>Corpulence</b>	Normale ou maigre	Surcharge pondérale, obésité
<b>Hyperglycémie au diagnostic</b>	Majeure (>3g/L)	Souvent <2g/L
<b>Cétose</b>	Souvent présente	Souvent absente
<b>Principale cause de mortalité</b>	Insuffisance rénale	Maladies cardiovasculaires
<b>Etiologie</b>	Facteurs immunologiques et environnementaux	Facteurs génétiques et nutritionnels
<b>Fréquence</b>	5-10 %	90 %

**I.1.3. 1. Diabète type 1 :**

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par un excès de sucre dans le sang. Dans 10 % des cas de diabète, il s'agit d'un diabète de type 1, dû à un arrêt de production d'insuline. Cette maladie, favorisée par une prédisposition génétique, apparaît dans l'enfance, à l'adolescence ou chez l'adulte jeune [4].

**I.1.3. 2. Diabète type 2 :**

Il est à souligner que 90% des cas de diabète sont ceux de type 2 (DT2) [5]. Le diabète de type 2 est caractérisé par une résistance à l’insuline et une carence relative de la sécrétion d’insuline. Son apparition est lente : il peut évoluer avec un degré d’hyperglycémie suffisant pour engendrer des atteintes organiques et fonctionnelles dans de nombreux tissus mais sans symptôme clinique et donc sans diagnostic pendant plusieurs années. Cette forme de diabète s’établit le plus souvent chez des personnes adulte et très majoritairement en surpoids [6].



**Figure I.2 :** Les types de diabètes

**Tableau I 2 :** Caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2

Type de diabète	Type1	Type2
Facteur héréditaire	Faible	Fort
Gravité immédiate	Evolution vers l’acidocétose	Non
Obésité	Non	Oui
Signes auto-immuns	Oui	Non
Type HLA (Human Leucocyte Antigen)	B8, B15, B18, DR3, DR4	Aucun particulier
Insulinosécrétion	Nulle	Carence relative
Insulinorésistance	Non	Oui
Complications	Oui	Oui

### I.1.3. 3. Le diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique de sévérité variable, il regroupe le diabète préexistant méconnu avant la grossesse et les troubles directement lié à la grossesse. Sa prévalence est comprise entre 3 et 6 % des grossesses [7]. Ce diabète est en relation avec la résistance à l'insuline augmentée et/ou déficit de sécrétion d'insuline et qui disparaît après l'accouchement [8]. Les facteurs de risque de développer un diabète gestationnel sont une anamnèse familiale de diabète, un âge maternel supérieur à 30 ans, une obésité, une hypertension, des antécédents obstétricaux évocateurs de diabète gestationnel, une évolution anormale de la grossesse ou même d'avoir un bébé de poids supérieur à 4kg [9].



**Figure I.3 :** Diabète gestationnel

### I.1.4. Épidémiologie du diabète :

Le diabète est la cause de décès de 3 à 4 millions de personne chaque année dans le monde [10].

#### I.1.4. 1. Diabète de type 1 :

Depuis une vingtaine d'années, on estime que le nombre de diabétique de type 1 augmente de 3 à 4% par an avec une apparition de plus en plus précoce de la maladie puisque la prévalence augmente chez les moins de 5 ans. Les raisons pouvant expliqué cette hausse ne sont pas établies avec certitude mais plusieurs hypothèses ont été mises en avant. Des perturbations environnementales pouvant modifié le génome sont incriminées : augmentation de l'âge maternel, type d'allaitement dans les premiers mois de vie [11].

### I.1.4. 2. DIABÈTE DE TYPE 2 :

On estime que 333 millions de personnes dans le monde seront atteintes du diabète de type 2 en 2025 ce qui est un chiffre dangereux pour la santé publique. Le diabète de type 2 représente 90% des cas de diabète dans les pays riches. Il est estimé que 314 millions de personnes dans le monde souffrent à l'heure actuelle d'intolérance au glucose. En 2007 le nombre de personnes diabétiques dans le monde était estimé à 246 millions ce qui représente 5,9% de la population âgée de 20 à 80 ans [12].

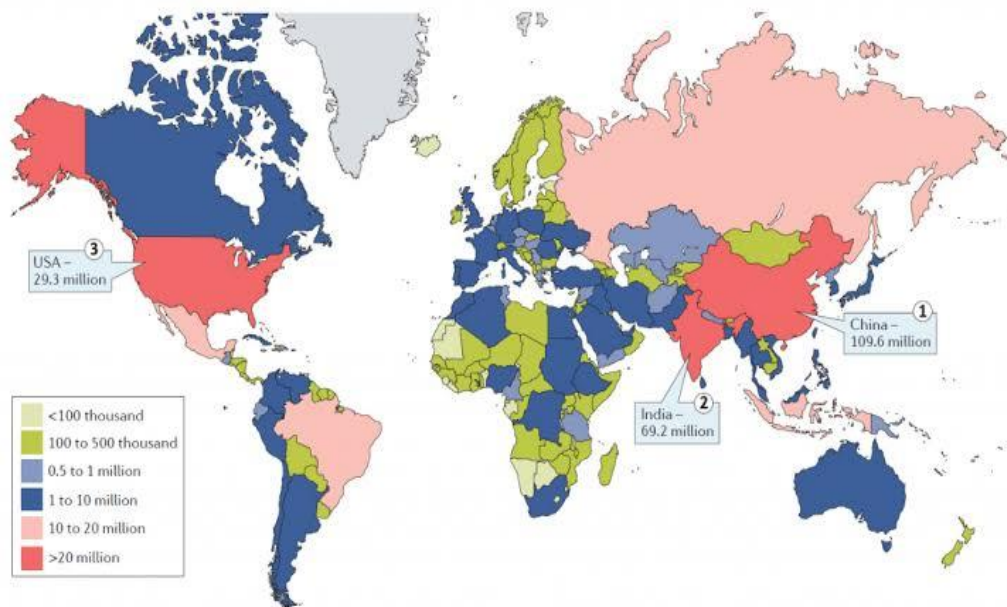


Figure I.4 : Le diabète dans le monde

### I.1.5. Diagnostique du diabète :

Les critères diagnostiques généraux du diabète sont une glycémie à jeun égale ou supérieure à 7 mmol/L, ou une glycémie aléatoire égale ou supérieure à 11,1 mmol/L, ou une glycémie égale ou supérieure à 11,1 mmol/L deux heures après l'ingestion de 75 grammes de glucose, ou un résultat d'hémoglobine glyquée (HbA1c) égal ou supérieur à 6,5% [13].

### I.1.6. Complication de diabète :

Pratiquement toutes les parties du corps peuvent subir les contrecoups d'un diabète mal pris en charge : le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins, les yeux, le système nerveux, etc. Autant d'organes peuvent être touchés car, avec le temps, l'hyperglycémie affaiblit les parois des

petits vaisseaux sanguins qui approvisionnent tous les tissus en oxygène et en éléments nutritifs [14].

Le diabète de type 2 entraîne des complications nombreuses, très invalidantes et qui sont d'autant plus redoutables qu'il n'existe pas (ou peu) de signes cliniques au début de la maladie, le développement progressif de l'hyperglycémie est bien toléré et souvent asymptomatique pendant plusieurs années. Cependant, au cours de cette période, l'hyperglycémie est bien tolérée et souvent asymptomatique pendant plusieurs années. Au cours de cette période, l'hyperglycémie entraîne des effets délétères qui ne se manifesteront cliniquement que plusieurs mois ou années plus tard, à un stade parfois très évolué [15].

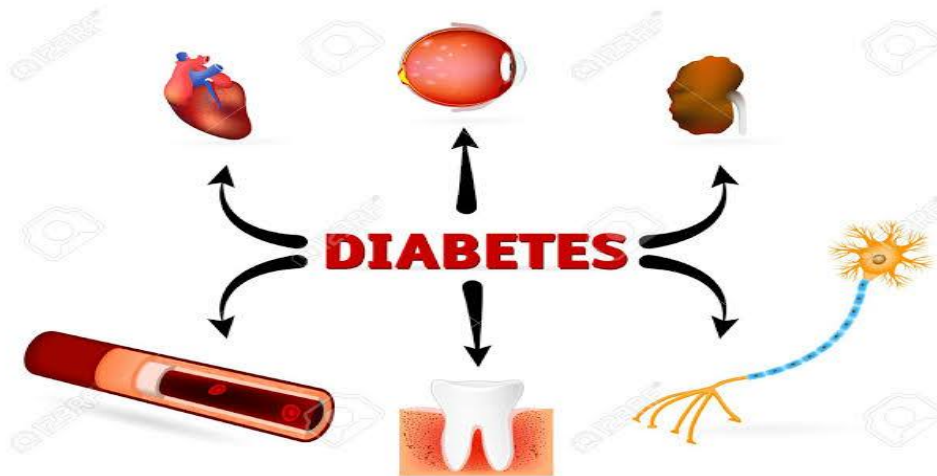


Figure I.5 : Complication des diabètes

### II.1.7. Traitement de diabète :

L'hyperglycémie observée dans le diabète sucré est le résultat d'un décalage entre la quantité d'insuline nécessaire pour réguler les processus métaboliques et la quantité d'insuline sécrétée par les cellules  $\beta$ . Le traitement par l'insuline est le pilier des patients atteints de diabète sucré de type 1 [16].

Le traitement du DT1 vise à remplacer la sécrétion d'insuline déficiente par l'administration d'insuline exogène (humaine ou analogue) [17].



**Figure I.6 :** Insuline

Le traitement du diabète de type 2 repose d'abord sur des modifications du style de vie (régime, perte de poids et exercice physique) et sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire associés. Selon les recommandations de l'HAS, (2006) la diététique est la première étape de la prise en charge du diabète de type 2. Une alimentation équilibrée est conseillée, avec une augmentation des apports en glucides lents et une diminution des apports en graisses saturées [18].

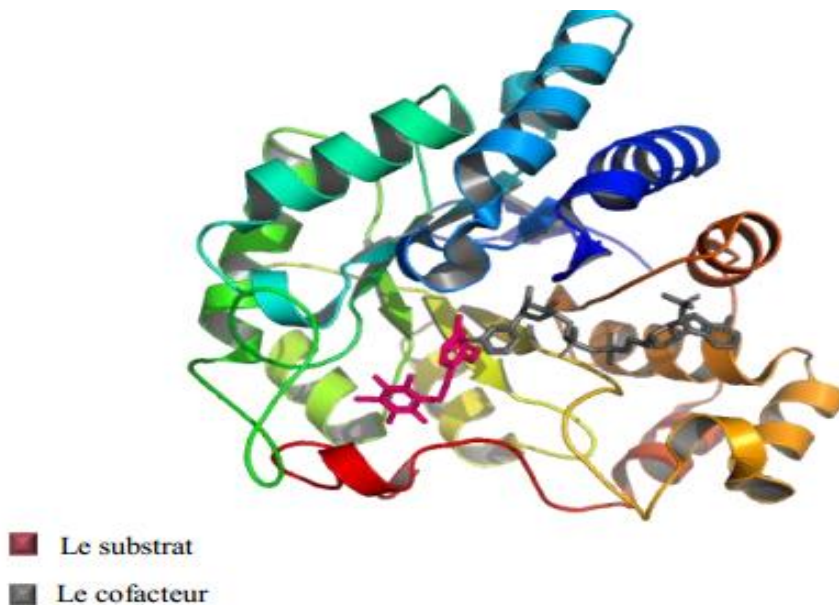
## **I.2. Aldose réductase :**

### **I.2. 1. Définition :**

Aldose réductase , une protéine appartient à la superfamille des aldo-kéto réductases (AKR) qui comprend plusieurs enzymes qui catalysent les réactions d'oxydation et de réduction impliquées dans divers processus cellulaires tels que la biosynthèse, la détoxification et le métabolisme [19]. L'AR (Aldose réductase.) humain (EC 1.1.1.21), est une enzyme cytoplasmique ubiquitaire [20]. Responsable de la réduction du glucose en sorbitol en utilisant le NADPH (Nicotinamide adénine di nucléotide phosphate.) comme cofacteur [21]. L'AR humaine a été identifié pour la première fois par Hers en 1956 [22]. Son implication dans le développement des complications diabétiques a été mise en évidence dans les années 60 [23]. Quatre ans après son identification, Van Heyningen a montré une accumulation de fortes concentrations de galactitol et de sorbitol dans le cristallin chez le rat pendant la cataractogénèse induite par le sucre [24].

L'Aldose réductase réduit également un certain nombre d'aldéhydes dérivés de la peroxydation lipidique ainsi que leurs conjugués de glutathion (GSH) [25].

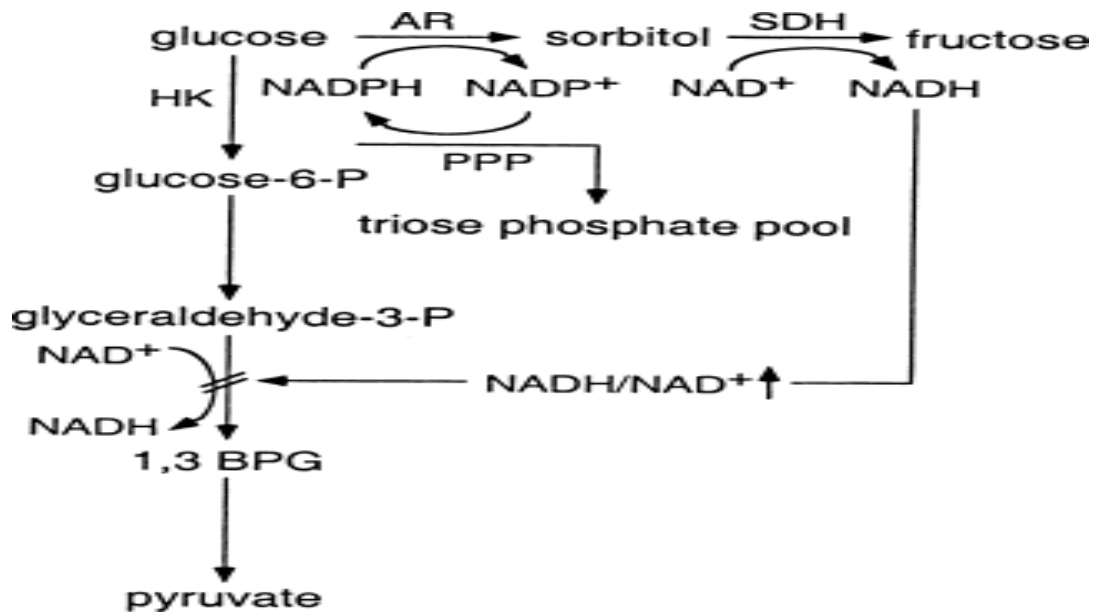




**Figure I.7 :** Vue en perspective de la structure de l'AR humaine avec NADPH/Substrat

### I. 2.2. Mode action :

L'AR est l'enzyme clé de la voie des polyols, dont l'activation dans des conditions d'hyperglycémie conduit à l'apparition de complications diabétiques chroniques à savoir la neuropathie, la rétinopathie, la néphropathie et la cardiomyopathie [26]. et comprend deux enzymes clés : l'AR et la sorbitol déshydrogénase. Le métabolisme du glucose par cette voie se déroule en deux étapes : Lors de la première étape, le Glucose est catalysé en sorbitol par l'action de l'AR en utilisant le cofacteur NADPH. Par la suite, le sorbitol est converti en fructose sous l'action de Sorbitol déshydrogénase, en utilisant le cofacteur nicotinamide adénine dinucléotide (NAD<sup>+</sup>) [27].



**Figure I.8 :** Implication de la voie des polyols dans les complications du diabète

### I.3. Les Flavonoïdes :

#### I.3.1. Définition

Les flavonoïdes représentent une classe de métabolites secondaires, appartiennent à la famille des polyphénols. Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux [28].

Les flavonoïdes font partie d'une classe de composés naturels largement répandue chez les végétaux. Ils sont très présents dans les feuilles, les graines, l'écorce et les fleurs de plante, abondants dans les légumes feuilles et présents dans les aliments d'origine végétale (légumes, céréales, légumineuse, fruits, etc.) et les boissons (vin, thé, cidre bière, cacao, etc.). Cette présence est en grande partie influencée par des facteurs génériques et des conditions environnementales [29].

#### I.3.2. La structure chimique :

La classe des flavonoïdes est depuis bien des années définies par la nature de son squelette de carbone qui comprend 15 atomes répartis selon la séquence C6-C3-C6 commune à tous les flavonoïdes et dans laquelle deux cycles benzéniques A et B sont reliés par un élément à 3 atomes de carbone [30].

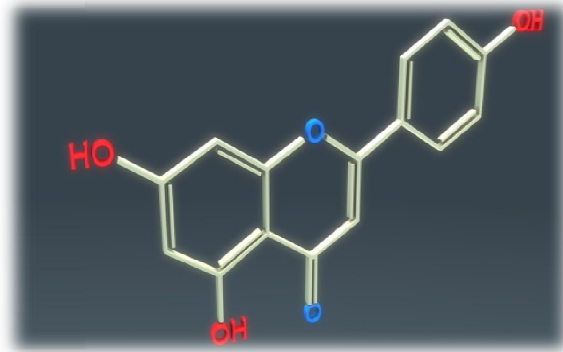


Figure I .9: Squelette de base des flavonoïdes

### I.3.3. Propriétés biologiques des flavonoïdes :

Les flavonoïdes préviennent la cataracte diabétique par inhibition de l'aldose réductase du cristallin [31] [32]. En effet, la myricétine présente des effets hypoglycémiant et hypotriglycéridémiant chez les animaux diabétiques [33] [34]. L'effet des flavonoïdes sur le système immunitaire est complexe et demeure encore mal élucidé [35]. Certains d'entre eux réduisent l'activation du complément, diminuant de façon générale la réponse inflammatoire [36]. À doses élevées, ils inhibent les fonctions lymphocytaires, mais, à concentrations plus faibles, ils pourraient agir comme immunostimulants chez les sujets immunodéprimés. L'activité immuno-modulatrice des flavonoïdes dépend, d'une part, de leur capacité à inhiber la formation des eicosanoïdes et de l'histamine et de leur pouvoir piègeur des radicaux libres d'autre part [37-39].

Tableau I.3 : Activités biologiques de flavonoïdes

Composés	Phénoliques	Activité biologique
<b>Flavonoïdes</b>	Lutéoline Catéchine Hespéridine Quercétine Naringénine	Antitumorale ,anticarcinogène, anti-inflammatoire, antioxydant, Antidiabétiques antiallergique, antiulcéreuse, antivirale, antimicrobienne, hypotenseur diurétique.

**Référence :**

- [1]. Monnier L, Colette C. Définitions et classifications des états diabétiques. Diabétologie Elsevier Masson SAS :. 33-43.
- [2]. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes--2012. Diabetes Care . 2011; 35: S4–10.
- [3]. J.P.Boyle, A. A. Honeycutt, K. M. Narayan et al. projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease in the US. Diabetes care, . 24:P1936-1940; 2001.
- [4]. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Diabète de type 1 (DID) .Site internet : Inserm. Paris ; . 2014.
- [5]. Y. Zheng, S. H. Ley, and F. B. Hu, "Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications," Nat. Rev. Endocrinol., vol. . 14,no. 2, pp.88 – 98, 2018.
- [6]. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes - 2012. Diabetes Care . 2011; 35: S4–10.
- [7]. Blumental, Y., Belghiti, J., & Driessen, M. 2008. Gynécologie-Obstétrique. Paris : Estem : diff. De Boeck .
- [8]. Trivin, F., Chevenne, D., & Haute couverture, M. 2003. Bioclinique et biopathologie du diabète sucré gestationnel. Revue Française des Laboratoires, . 2003(357), 25-29.
- [9]. Bessire, N. 2000. Acidocétose diabétique et grossesse.
- [10]. Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., & Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes research and clinical practice, . 94(3),311-321.
- [11]. Niinistö S, Takkinen HM, Uusitalo L, Rautanen J, Vainio N, Ahonen S, et al Maternal intake of fatty acids and their food sources during lactation and the risk of preclinical and clinical type 1 diabetes in the offspring. Acta Diabetol. août . 2015;52(4):763-72.
- [12]. Le diabète de type 2. Site GSK, consulté le 05/04/11.  
<http://www.glaxosmithkline.fr/gsk/votresante/diabete/epidemio.html>.
- [13]. Canadian diabetes association. (2013). Canadian diabetes association 2013 clinical practice guideline for the prevention and management of diabetes in Canada. Canadian journal of diabetes, . 37(suppl 1), S1-S212.

- [14]. Documentation Donnée par le chef de service diabétologie ( Américain diabetes association ).
- [15]. Benlatrèche M. (2008). Etude de la relation entre le polymorphisme de la méthylénetétrahydrofolate réductase (MTHFR), et la survenue des complications dégénératives chez le diabétique de type 2 (DNID) dans la commune de Constantine. (Thèse de magistère . , université deConstantine). P.
- [16]. Tripathi, B., Srivastava, A., 2006. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit.* 12, 130–47.
- [17]. C. De Beaufort, S. Besançon, and N. Balde, “Management of type 1 diabetes,” *Med. Sante Trop.*, vol. . 28, no. 4, pp. 359–362, 2019.
- [18]. Grimaldi, A., 2011. L ’ éducation thérapeutique du patient diabétique , ou apprendre à gérer l ’ incertitude. doi: . :10.1016/S1957-2557(11)70332-7.
- [19] Barski, O. A., Tipparaju, S. M. and Bhatnagar,A. (2008)The aldo- keto reductase superfamily and its role in drug metabolism and detoxification , *Drug Metabolism Reviews.* doi: . 10.1080/03602530802431439 .
- [20]. S. Nencetti et al., “N- ( aroyl )-N-( arylmethoxy ) -  $\alpha$  -alanines : selective inhibitors of aldose reductase,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 25, no. 12, pp. 3068 . -3076,2017.
- [21]. K. E. Schemmel, R. S. Padiyara, and J. J. D’Souza, “Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A review,” *J. Diabetes Complications*, vol. 24, no. 5, pp. . 354–360, 2010.
- [22]. Hers.H.G., “L ’Aldose-Reductase,” *Biochim. Et, Biophys. Acta*, vol. 37.pp. 120–126, 1959.
- [23]. Volat F, “Rôle des aldose réductases dans la physiologie du tissu adipeux blanc:modèles génétiques murins perte et gain de fonction,” Thèse de doctorat d’université : . Ecole Doctorale des Sciences de la Vie, Santé, Agronomie, Environnement.Université Blaise Pascal, 2011.
- [24]. K. V Ramana and S. K. Srivastava, “Aldose reductase :A novel therapeutic target for inflammatory pathologies,” *Int. J. Biochem. cell Biol.*, vol. 42, no. 1 ,pp. 17–20,2010.
- [25]. Ramana, K. V. et al. (2000) ‘Selective recognition of glutathiolated aldehydes by aldosereductase’, *Biochemistry* , . 39(40), pp. 12172–12180. doi: 10.1021/bi000796e.
- [26]. L. Quattrini and C. La Motta, “Aldose reductase inhibitors: 2013-present,” *Expert Opin. Ther. Pat.*, . vol. 29, no. 3, pp. 199–213, 2019.

- [27]. T. Behl, I. Kaur, and A. Kotwani, "Implication of oxidative stress in progression of diabetic . retinopathy," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 61, no. 2, pp. 187–196, 2016.
- [28]. Stoclet, JC, Schini-Kerth V. (2011). Flavonoïdes alimentaires et santé humaine. *Annales pharmaceutiques françaises*, Elsevier.
- [29]. Lugasi A., Hóvári J., Sági K.V., Biról. (2003). The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta. Biol. Szeged.*, . , 47, 119 - 125.
- [30]. Emerenciano, V. P., K.O. Barbosa, et al. (2007). "Self-organizing maps in chemotaxonomic studies of Asteraceae: a classification of tribes using flavonoid . s.l., data." *Journal of the Brazilian Chemical Society* 18(5): 891-899.
- [31]. Chaudhry PS, Cabrera J, Juliani HR, et al. (1983) Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indomethacin. *Biochem . Pharmacol.* 32 (13): 1995-8.
- [32]. Shimizu M, Ito T, Terashima S, et al. (1984) Inhibition of lens aldose . reductase by flavonoids. *Phytochemistry* 23 (9): 1885 - 8.
- [33]. Ong KC, Khoo HE (1997) Biological effects of myricetin. *Gen Pharmacol.* Aug 29 (2): 121 - 6.
- [34] 4 Ong KC, Khoo HE (2000) Links Effects of myricetin on glycemia and. glycogen metabolism in diabetic rats. *Life Sci* 67 (14): 1695-705.
- [35]. Middleton EJ (1998) Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol* 439: 175-82.
- [36]. Berrens L, de la Cuadra B, Gallego MT (1997) Complement inactivation by allergenic plant pollen extracts. *Life Sci* 60 (17): . 1497-503.
- [37]. Damre A S, Gokhale A B, Phadke A S, et al. (2003) Studies on the immunomodulatory activity of flavonoidal fraction of *Tephrosia purpurea*. *Fitoterapia* 74 (3): 257-61 .
- [38]. Kuo YC, Yang LM, Lin LC (2004) Isolation and immunomodulatory effect of flavonoids from *Syzygium samarangense*. *Planta Med* 70 (12): . 1237-9.
- [39]. Wang HB, Yao H, Bao GH, et al. (2004) Flavone glucosides with immunomodulatory activity from the leaves of *Pleioblastus. amarus*. *Phytochemistry* 65 (7): 969-74.

# CHAPITRE II

## ASPECTS THÉORIQUE ET MÉTHODOLOGIQUES



## II.1. Drug discovery :

### II.1.1. Historique et développement :

La transmission des savoirs ancestraux médicaux, est depuis toujours un facteur déterminant de la découverte et de l'utilisation des médicaments. La publication rapide et mondiale des résultats scientifiques ont largement contribué aux nombreux succès de la recherche moderne de médicaments [1].

Par le passé, un grand nombre de médicaments ont été découverts tout simplement grâce à l'identification de principes actifs extraits de substances naturelles historiquement utilisées dans la médecine non-conventionnelle, ou même par hasard. Par la suite, les avancées dans le domaine de la synthèse chimique et de la pharmacologie ont conduit à une démarche de recherche systématique permettant l'élaboration de nouveaux médicaments de plus grande efficacité [2].



**Figure II.1 :** Étapes du processus de recherche et de développement des médicaments.

### II.1.2. Choix d'une cible thérapeutique :

Un médicament est défini par ses « propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies ».

Le processus de découverte d'un nouveau médicament doit donc débuter par :

- la définition d'une maladie pour efficace.
- l'identification d'une cible biologique potentielle et la validation de sa pertinence.

Critères sont à prendre en compte pour définir le potentiel d'une entité biologique à devenir une bonne cible pour un médicament : son efficacité, sa sécurité [3].



### II.1.3. Identification de « hits » :

Après avoir identifié et choisi la cible thérapeutique, l'objectif est de moduler son activité afin d'altérer le processus pathologique. On appelle touches ou « hits » les composés capables de tels effets. L'approche la plus couramment utilisée dans la recherche de « hits » est le criblage (ou « screening ») de banques de petites molécules (ou chimiothèques). Un criblage peut être réalisé in vitro grâce aux techniques HTS permettant d'estimer l'affinité et activité de milliers de composés sur la cible d'intérêt. Cependant, la mise en œuvre de HTS n'est pas toujours possible du fait de leurs coûts importants et du temps nécessaire à leur exécution. Les criblages de type HTS et la validation pré-clinique des caractéristiques pharmacologiques des composés représenteraient 14% du budget de R&D de l'industrie pharmaceutique [4].

### II.1.4. Génération et optimisation de « leads » :

Cette étape nécessite l'intervention des chimistes médicaux qui vont tenter à partir des hits précédemment identifiés, d'obtenir de nouvelles molécules que l'on qualifiera de têtes de séries ou « leads ».

**Les leads :** sont des composés qui sont plus actifs et plus sélectifs que les hits dont ils sont issus, tout en présentant des propriétés pharmacocinétiques optimales [5].

L'intervention des chimistes et des chimoinformaticiens est déterminante à cette étape pour obtenir ces leads, en effectuant de vastes études de relations structure-activité (SAR) basées principalement sur la variation et la modification des groupements fonctionnels tout en gardant leurs squelettes de bases des hits. L'analyse des résultats issus de ces études SAR sont actuellement assistés par des approches bioinformatiques, ce qui permet de guider la sélection de nouveaux leads en optimisant les propriétés favorables d'activité « drug-like » (activité, sélectivité, toxicité, propriétés physico-chimiques,...) tout en tentant d'améliorer l'affinité avec la cible et de prouver que l'effet biologique observé est bien induit par interaction du composé avec la cible [6].

### II.1.5. Test précliniques :

Les tests précliniques s'effectuent sur les animaux, in vivo, pour assurer une analyse du métabolisme, de l'absorption et de la distribution du médicament et permettre également d'obtenir plus d'informations toxicologiques dans le but de prédire ces effets secondaires et déterminer les dosages adéquats pour les essais cliniques. De nos jours, pour épargner des vies animales, ces tests sont réalisés in vitro en remplaçant les modèles animaux par des cellules humaines dérivant de différents tissus et organes [7].

### II.1.6. Test cliniques :

Les tests à échelle humaine appelés «tests cliniques», constituent l'étape la plus critique et la plus longue de tout processus de R&D. Cette étape se passe en plusieurs phases en évaluant l'efficacité du candidat médicament chez l'homme, ainsi que sa pharmacocinétique et sa sécurité d'emploi pour une éventuelle mise du médicament sur le marché.

Dans une **première phase**, les tests sont effectués sur un faible nombre de volontaires sains pour s'assurer de la sécurité du médicament candidat en recherchant les effets secondaires qui apparaissent lors de l'administration croissante du candidat médicament et pour déterminer la dose minimale active et la dose maximale tolérable. Cette phase n'est pas autorisée quand il s'agit de molécules anticancéreuses et antibiotiques. Dans ces cas, les chercheurs passent directement à **la phase II**. Réalisée sur un groupe de patients malades pour évaluer l'efficacité du candidat, cette phase permet de déterminer la posologie du traitement et d'ajuster les dosages à prescrire en fonction des réponses obtenues des patients.

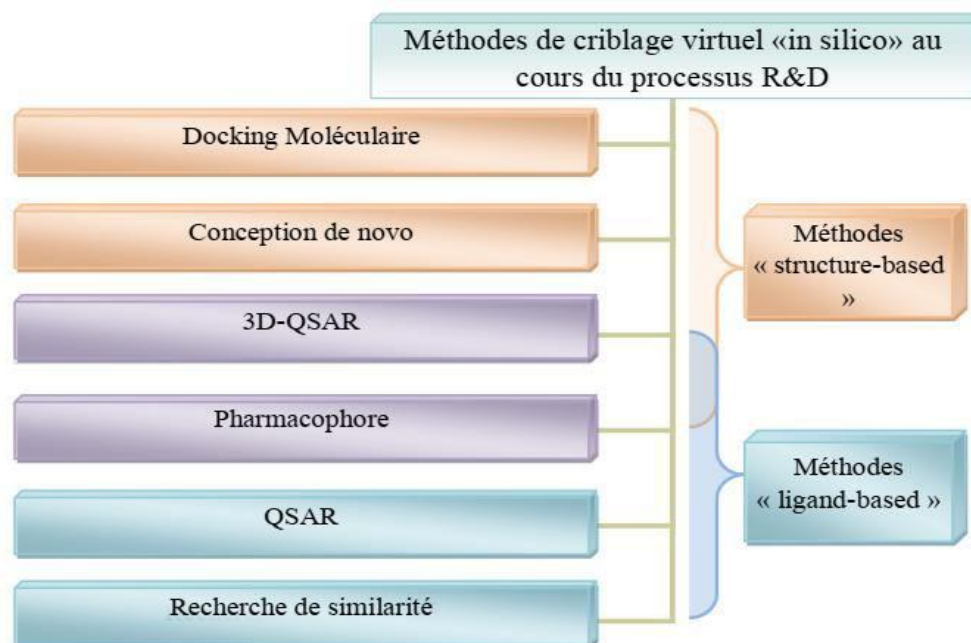
Les premiers effets secondaires du médicament peuvent être également déterminés lors de cette phase, et si les effets secondaires sont trop importants le processus R&D(Recherche et de développement) est suspendu définitivement à cette phase. Par conséquent, seul un tiers des essais cliniques accèdent à **la phase III**. Celle-ci s'effectue sur une large population de malades et consiste à évaluer le potentiel thérapeutique réel du candidat médicament et établir le rapport bénéfices/risques. Les résultats sont ensuite comparés avec ceux d'un traitement de référence pour valider et confirmer l'efficacité du médicament [8].

**La phase IV** Cette phase relativement récente (également appelée pharmacovigilance) consiste à surveiller, à travers le réseau de médecins et après la mise sur le marché de la molécule, l'apparition d'effets indésirables non détectés précédemment [9].

## II.2. Méthodes de criblage virtuel in silico :

Le criblage virtuel, analogue in silico de l'HTS (Criblage à haut débit (High-throughput screening) ), peut schématiquement être assimilé à un entonnoir dans lequel on verse un grand nombre de composés, constituant la chimiothèques à cribler, pour obtenir, à l'aide d'un algorithme de criblage, un plus faible nombre de composés qui seront ensuite testés expérimentalement. Le rôle des méthodes de criblage est donc d'éliminer les composés supposés inactifs ou les molécules indésirables tout en priorisant les composés les plus susceptibles d'être actifs [10].

On regroupe les méthodes in silico en deux grandes familles, le criblage virtuel « structure-based » et le criblage virtuel « ligand-based ». Comme son nom l'indique, le criblage virtuel « structure-based » est basé sur la structure de la cible en évaluant la capacité des ligands à établir des interactions avec le site de liaison étudié et ainsi sélectionner les molécules capables de se lier à cette cible [11].



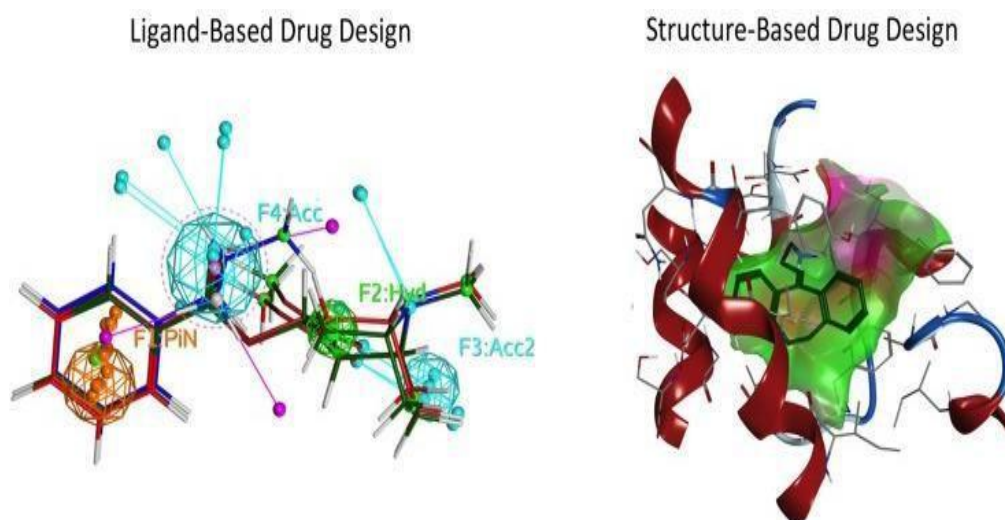
**Figure II 2 :** Classification des méthodes de criblage virtuel « ligand-based » et « structure-based »

### II. 2.1. Criblage virtuel « ligand-based » :

Les méthodes de criblage « ligand-based » reposent sur la connaissance préalable de ligands ayant une activité sur la cible thérapeutique. Il sera ainsi possible d'utiliser ces ligands comme une première base de « hits » afin d'identifier d'autres composés similaires, présentant des caractéristiques d'activité comme aux ligands connus de la cible [12, 13]. Différents types de descripteurs moléculaires pourront être calculés pour quantifier la similitude entre composés. Suivant le nombre de ligands connus de la cible thérapeutique. Plusieurs méthodes peuvent être employées : la recherche de similarité, le criblage de pharmacophores, ou les approches QSAR [12].

### II.2.2. Criblage virtuel « structure-based » :

Le criblage virtuel « structure-based » est basé sur la structure de la cible en évaluant la capacité des ligands à établir des interactions avec le site de liaison étudié et ainsi sélectionner les molécules capables de se lier à cette cible [14]. Cependant, ce criblage dépend essentiellement de la disponibilité de la structure 3D de la cible biologique qui est obtenue, soit par méthodes expérimentales (RX et RMN) dans des bases de données (tel que PDB: Protein Database), soit par des méthodes de prédiction de la structure 3D par homologie de séquence [15].



**Figure II.3 :** illustration schématiques des approches ligand bases structures bases

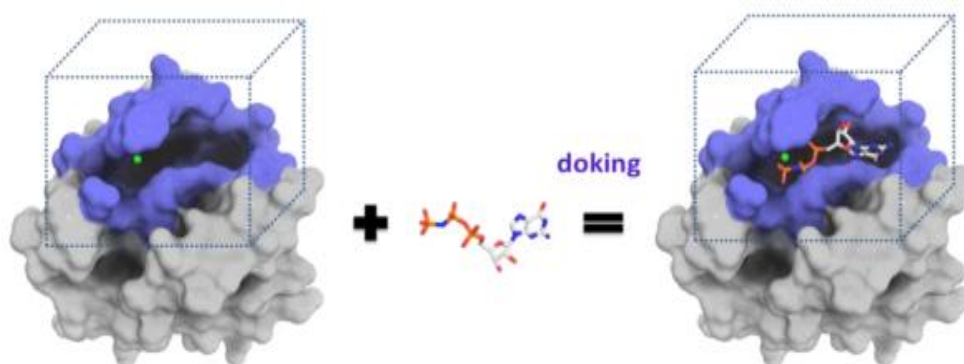
### II.3. Docking moléculaire :

#### II.3.1. Principe

Le docking est une technique informatique qui permet de prédire les interactions probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et la structure d'une protéine. Il se déroule en deux étapes :

- ✓ une étape de positionnement du ligand dans le site choisi de la protéine.
- ✓ une étape d'évaluation des interactions énergétique potentielles entre le ligand et la protéine.

Les méthodes utilisées pour ces deux étapes différentes en fonction du programme de docking utilisé [16]. On peut dire que le docking est une méthode qui prédit l'orientation d'une molécule par rapport à une autre pour avoir le complexe le plus stable. Il est fréquemment utilisé sur l'étude de la cible moléculaire des médicaments et réduire les essais expérimentaux. En générale il Ya deux approches, l'un basée sur la complémentarité des surfaces et l'autre basée sur le calcul de l'énergie du complexe.



**Figure II.4 :** Représentation schématique du docking moléculaire

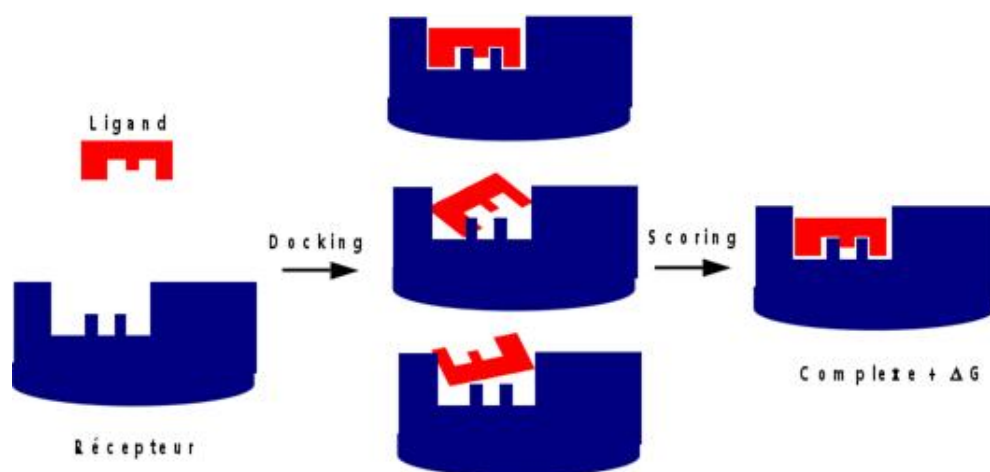
Il est l'ensemble des mécanisme et interactions intervenant lors de la formation de complexes moléculaire.il à des applications pratiques dans l'ingénierie des protéines et la conception de nouveaux médicaments. [17].

Le docking comprend essentiellement deux étapes :

- **La première (le docking) :** est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses)

possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interaction les plus favorables. Bien que pouvant être faite manuellement, cette étape est le plus souvent exécutée de manière automatisée à l'aide d'algorithmes de docking, ce qui améliore la vitesse et la précision des simulations.

- La deuxième (scoring) : est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine dans chacun des complexes sélectionnés lors de l'étape précédente. Cette tâche est accomplie par des outils informatiques nommées fonctions de score. Celles-ci évaluent d'abord les différentes contributions énergétiques pour la stabilisation du complexe protéine-ligand, et ordonnent ensuite ces complexes, permettant ainsi l'identification des modes d'interaction les plus probables [18] [19].



**Figure II.5 :** Principe général d'un programme de docking

### II.3.2. Outils du docking moléculaire :

Les logiciels de docking sont des outils utiles en pharmacie et en médecine, car la plupart des principes actifs sont des petites molécules (ligand) conçues pour interagir sur le plan moléculaire avec leurs protéines cibles (récepteur), pour agir sur les voies biologiques dans lesquelles ces dernières sont impliquées [20].

### II.3.2. 1. Ligand :

En docking moléculaire, le choix du ligand est une étape très importante. Ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible évitant de tester inutilement des molécules [21].

La structure des ligands est obtenue par deux moyens :

**Le premier :** consiste à utiliser des ligands du pdb ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2....) grâce à des logiciels de construction moléculaires tels que Titan [22].

**Le deuxième** moyen consiste à consulter des banques de données de ligands (chimiothèques) fournissant un nombre très important de structures 3D de ligands prêtes pour le docking. Parmi les chimiothèques les plus utilisés, nous pouvons citer la PubChem, Zinc....etc [23].

### II.3.2. 2. Récepteur :

La Bank PDB (<https://www.rcsb.org/>) (« Protein Data Bank », en anglais) est la plus grande archive de données structurales de macromolécules biologiques dont les protéines. Cette banque contient 141447 séquences de structures protéiques obtenues soit par cristallographie (rayons X), soit par RMN. Les coordonnées atomiques des structures se trouvent dans un format de référence, appelé *pdb*, lu par différents logiciels de visualisation, de modélisation, de criblage virtuel...etc. Donc il suffit de consulter la PDB et d'inscrire le nom de la structure pour télécharger le fichier du récepteur au format *pdb* indispensable à l'opération de docking moléculaire [24].

Si la cible n'est pas encore déposée au niveau de la banque, et cette dernière contient une protéine avec des séquences similaires, la modélisation par homologie intervient afin de construire la structure 3D de la cible souhaitée [22].

### II.3.3. Type de docking moléculaires :

#### II.3.3.1. Docking rigide :

Dans le cas des méthodes de Docking rigide, la recherche de la pose optimale se limite au positionnement. Cette opération consiste en la recherche exhaustive dans l'espace discrétisé des

6 degrés de liberté. Certains programmes, s'ils n'appartiennent pas à la famille des techniques de Docking rigide, utilisent plusieurs étapes successives d'optimisation dont les premières peuvent s'apparenter à du Docking rigide. Par exemple, le programme Glide, utilise initialement, dans son approche multi-étape, une recherche systématique pour positionner le ligand de façon approchée au sein du site actif de la protéine [25].

### II.3.3.2. Docking flexible :

Lorsque les méthodes de docking prennent en compte la flexibilité du ligand, deux étapes sont effectuées successivement pendant toute la durée du docking. La première étape correspond à une exploration de l'espace conformationnel de manière à retrouver, parmi les conformations proposées, la conformation bioactive. Pendant la deuxième étape une fonction de score évalue ces conformations. Il existe plusieurs types d'algorithmes pour le traitement de la flexibilité du ligand : les méthodes systématiques (fragmentation/reconstruction), les méthodes aléatoires, et les méthodes de simulation (dynamique moléculaire) [26].

### II.3.3.3. Docking semi-flexible :

Lorsque l'espace conformationnel des ligands est exploré, le nombre de degrés de liberté de l'espace de recherche peut être conséquent dans le cas de molécules très flexibles. Dans un tel contexte, l'emploi de méthodes de recherche exhaustives apparaît souvent inapproprié car nécessitant des simplifications importantes au niveau de l'échantillonnage. D'autres algorithmes, dits de fragmentation, sont employés pour construire de façon incrémentielle le ligand au sein du site actif de la protéine. L'espace des conformations du ligand est alors restreint au voisinage d'un ensemble initial d'états simplifiés. Cette stratégie de recherche par construction, qui se présente sous diverses variantes, est notamment adoptée par les programmes DOCK, Flex, et Hammer Head. [25]

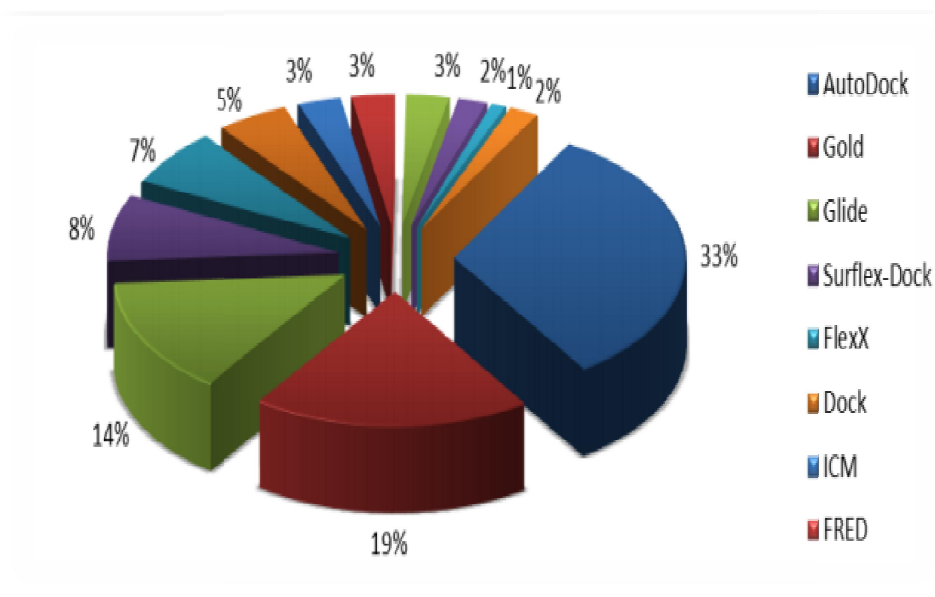
### II.3.4. Programme de docking moléculaire :

Dans le domaine de docking moléculaire, plusieurs logiciels ont été utilisés pour étudier les différentes interactions existantes entre deux entités moléculaires [23].

A l'heure actuelle, plus de 30 programmes de docking moléculaires (commerciaux ou non) sont disponibles. Les plus fréquemment cités sont respectivement : AutoDock, GOLD, FlexX, DOCK et ICM. Ils permettent notamment un criblage rapide de vastes bibliothèques de



composés. Ces programmes reposent le plus souvent sur des algo-rithmes spécifiques (Algorithme génétique, Recuit Simulé...), leur protocole est composé de 2 étapes essentielles Docking / Scoring [27].



**Figure II.6 :** Comparaison des programmes de docking les plus cités.

**Tableau II.1 :** Principaux programmes du docking moléculaire.

NOM	Editeur	Site Internet
Dock	UCSF	<a href="http://dock.compbio.ucsf.edu/">http://dock.compbio.ucsf.edu/</a>
AutoDock	Scripps	<a href="http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/">http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/</a>
Fred	OpenEyes	<a href="http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html">http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html</a>
FlexX	BioSolveIT	<a href="http://www.biosolveit.de/FlexX/">http://www.biosolveit.de/FlexX/</a>
ICM	Molsoft	<a href="http://www.molsoft.com/products.html">http://www.molsoft.com/products.html</a>
Glide	Schrödinger	<a href="http://www.schrodinger.com/Products/glide.html">http://www.schrodinger.com/Products/glide.html</a>
Surflex	Biopharmics	<a href="http://www.biopharmics.com/products.htm">http://www.biopharmics.com/products.htm</a>
LigandFit	Accelrys	<a href="http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html">http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html</a>
Gold	CCDC	<a href="http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/">http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/</a>

### II.3.5. Le processus de scoring :

#### II.3.5. 1.Principe :

Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. C'est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe. Le principe thermodynamique suivant [28] :

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complex}} - \Delta G_{\text{ligand}} - \Delta G_{\text{protéine}}$$

L'établissement d'une bonne fonction de score est un important problème du docking. Il arrive souvent que la solution évaluée comme étant la plus probable ne soit pas la forme native attendue. Ceci peut être dû au fait que le complexe natif n'est pas forcément celui qui présente la plus grande surface d'accès, ou encore le plus grand nombre de liaisons hydrogéné disponible [29].

### II.3.6.Familles de fonctions de scoring :

#### II.3.6.1.Les fonctions de score basées sur des connaissances statistiques :

Ces fonctions de score sont construites à partir de règles fondées sur une analyse statistique des complexes protéine-ligand résolus expérimentalement. Elles partent du principe que les distances interatomiques les plus représentées statistiquement dans les complexes constituent des contacts énergétiques favorables et, qu'à l'inverse, les plus rares représentent des interactions moins stables. Ainsi, leur paramétrisation dépend de la quantité d'informations expérimentales disponibles et on doit leur attribuer à la proportion de données structurales accessibles dans des bases de données telles que la PDB [30].

#### II.3.6.2.Les fonctions de score empiriques :

Ce type de fonction de score approxime l'énergie libre de liaison en sommant de façon pondérée différents termes d'interaction dérivés de paramètres structuraux. Les différents poids de la fonction de score sont ajustés pour reproduire en priorité des données expérimentales, telles que les constantes de liaison tirées d'un jeu d'entraînement de complexes protéine-ligand.

La plupart des programmes de Docking implémentent ce type de fonction de score témoignant de leur efficacité (en termes de rapport précision/rapidité). Cependant, le principal

inconvenient de ces fonctions empiriques est leur forte dépendance aux données utilisées pour les calibrer qui, en cas de mauvaise paramétrisation, peut limiter leur transférabilité sur des systèmes différents. Parmi les principales fonctions de score empiriques, on peut citer : Lismore [31].

### **II.3.6.3. Fonctions de score basées sur les champs de force**

Les fonctions de score basées sur un champ de force qui est une fonction mathématique exprimant l'énergie d'un système par la somme de divers termes issus de la mécanique moléculaire. L'utilisation de champ de force permet de calculer l'énergie d'interaction du complexe récepteur ligand (interactions intermoléculaires) et l'énergie interne du ligand. Les interactions entre récepteur et ligand comprennent souvent des termes de Van der Waals et électrostatiques. [32,33].

### **II.3.6.4. Fonctions de score consensus :**

Combinent les informations obtenues à partir des différents scores, afin de compenser les erreurs des fonctions de score individuelles. Plusieurs études ont montré que ces fonctions performant le calcul des énergies libres des complexes et ainsi les interactions protéine - ligand mieux que les fonctions individuelles [34,35].

### **II.3.7. Les interactions recapture ligand :**

Le docking moléculaire s'intéresse particulièrement à l'étude des interactions intervenant lors de la formation de complexes moléculaires telles que : les interactions hydrophobes, les interactions électrostatiques et les liaisons hydrogène [36,23].

#### **II.3.7.1 .Interactions de Van Der Waals:**

Les interactions de Van der Waals, également connues sous le nom d'interactions de London ou de forces de dispersion, impliquent des dipôles instantanés. Elles sont de faible intensité (ordre de grandeur du  $\text{kcal.mol}^{-1}$ ), mais elles sont néanmoins très importantes en pratique à cause de leur très grand nombre dans les complexes protéine-ligand [37].

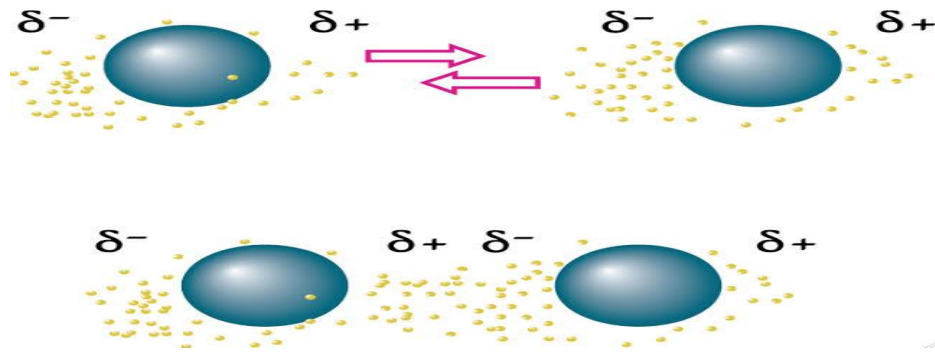


Figure II.7 : Les interactions de Van Der Walls

**II.3.7.2. Interactions hydrophobes :**

Les acides aminés dont le radical est hydrophobe et apolaire ont la propriété d’empêcher la formation des liaisons hydrogène entre les molécules d’eau. Ils forment dans la structure des protéines des zones hydrophobes où les molécules d’eau ne peuvent échanger aucune liaison avec les radicaux d’acides aminés [38].

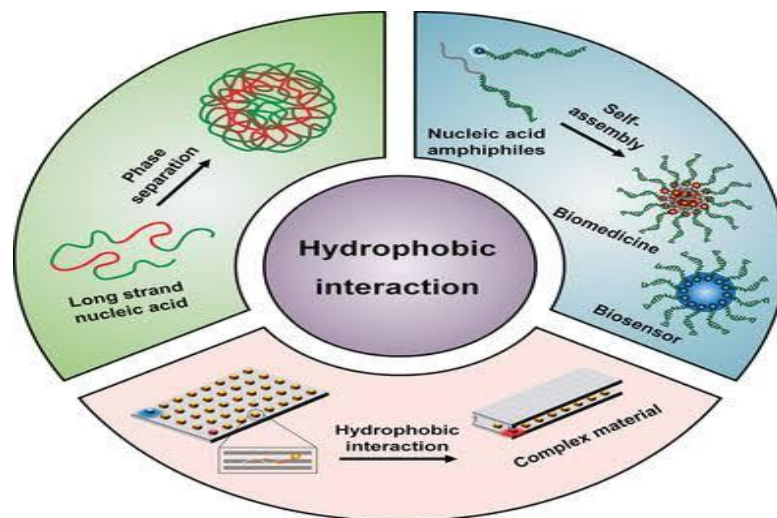


Figure II.8 : Les interactions hydrophobes

### II.3.7.3 .Liaison hydrogène :

La liaison hydrogène est une liaison physique concerne la force attractive qui s'opère entre deux groupes d'atomes accepteur et donneur impliquant un atome d'hydrogène [39]. Une liaison hydrogène résulte de l'interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H), lié par covalence à un atome électronégatif (O, N, S) (donneur) et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagée (accepteur) [40].

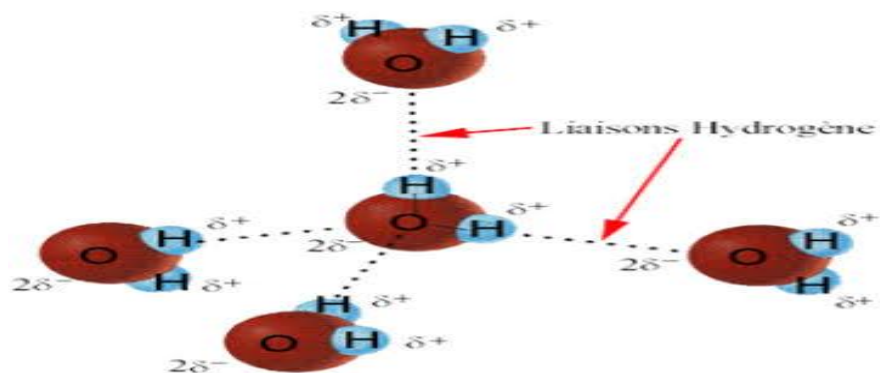


Figure II.9 : La liaison hydrogénée

### II.3.7.4 .Les interactions ioniques :

Les liaisons ioniques représentent une force de liaison assez importante entre des groupes fonctionnels qui sont porteurs de charges opposées. Les énergies de ces liaisons environ 20 kJ mol<sup>-1</sup> [41]. La distance pour une liaison saline, par exemple, est de 3.7 à 4.5 Å, et sa force peut atteindre 8 Kcal/mol. En présence de solvant, ces interactions sont favorisées du fait de la polarité et de la petite taille de la molécule d'eau [23].

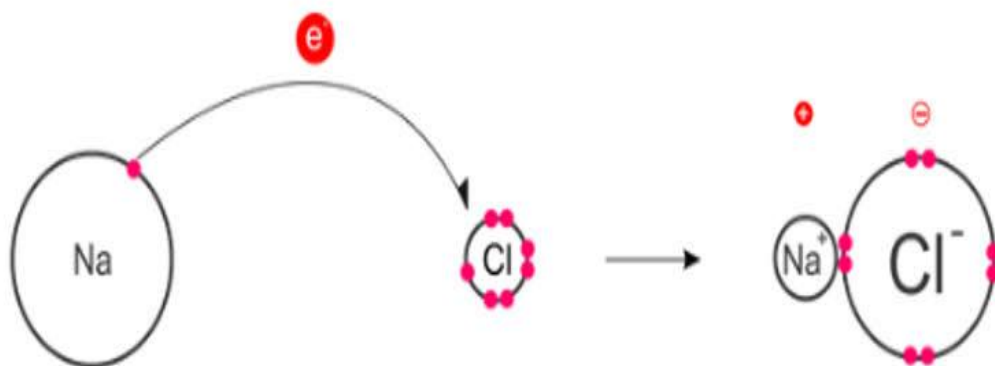


Figure II.10 : La liaison ionique.

#### II.4. ADMET :

Les filtres de type ADME-Tox (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité) sont rapidement devenus populaires. Ils reposent sur plusieurs critères déterminant les propriétés pharmacocinétiques potentielles des molécules et sont désormais largement utilisés pour réduire le nombre de composés d'une chimiothèque en sélectionnant les plus adaptés à devenir des candidats médicaments, avant tout processus de criblage. L'utilisation de ces filtres a donné de très bons résultats [42].

##### II.4.1. Absorption :

De nombreux facteurs influent sur l'absorption des médicaments dans le tractus gastro-intestinal. Ils sont classés en trois catégories :

**Physiologiques** : ils ne peuvent pas être contrôlés, comme le passage gastrique, le pH gastro-intestinal, le temps de transit intestinal, le transport actif et efflux, et le métabolisme de la paroi intestinale.

**Physicochimiques** : l'intérêt de prédiction est donc centré sur les différentes propriétés physicochimiques des composés, telle que pKa, solubilité, lipophilicité, stabilité, diffusivité et la forme saline.

**Facteurs de formulation** : sont généralement optimisés expérimentalement (la forme cristalline et la taille des particules du médicament, et la forme galénique telle qu'une solution, une capsule, un comprimé, une émulsion, une suspension, un gel, et la vitesse de la libération qui est modifiée (rapide, standard ou lente)). La perméabilité intestinale et la solubilité d'un médicament sont les propriétés les plus importantes qui déterminent l'absorption après administration orale [43,44].

##### II.4.2. Distribution :

Ce critère mesure la capacité d'une molécule à diffuser, par exemple via le flux sanguin, à travers l'organisme. En effet, une molécule doit pouvoir passer d'un compartiment à un autre, afin de pouvoir arriver in fine à l'endroit où sa cible doit être atteinte. La forte liaison à des protéines plasmatiques a un impact négatif sur la distribution d'une molécule [45].

### II.4.3.Métabolisme :

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes [46].

### II.4.4.Elimination :

Les médicaments sont éliminés de l'organisme par métabolisme et excrétion. Les voies d'élimination les plus courantes sont l'excrétion rénale et/ou biliaire. Le rein est le principal contributeur à l'excrétion du médicament et de certains métabolites.

Les grosses molécules et de nombreux médicaments conjugués à l'acide glucuronique sont généralement excrétés dans la bile. La filtration à travers les membranes glomérulaires est le principal mécanisme d'excrétion dans les urines.

Cependant, certains médicaments sont excrétés par des mécanismes de transport actifs servant de substrats aux transporteurs épithéliaux tubulaires ou biliaires [47].

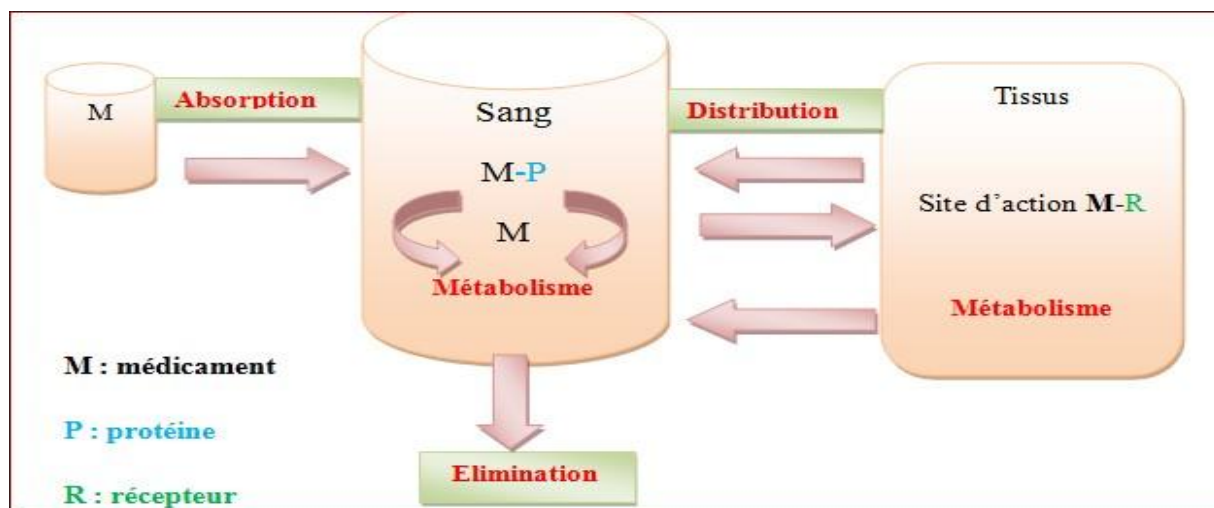


Figure II.11 : Représentation schématique de devenir d'un médicament dans l'organisme.

**II.4.5.Toxicologie :**

La toxicité d'un candidat-médicament est l'un des paramètres les plus redoutés par les développeurs, surtout lorsqu'il entre en phases cliniques. En effet, un candidat-médicament présentant des effets secondaires graves lors des phases cliniques est immédiatement abandonné, et ce généralement de manière définitive. Il est donc très important de tenter de prédire la toxicité d'un composé à partir de sa structure lors des phases précoces de développement R&D (Recherche et de développement. La toxicité peut être classifiée selon l'organe affecté ou selon le mécanisme de toxicité [46].



## Références

- [1]. Sneader, W. Drug Discovery, A History, ed. J.W.S. Ltd. . 472.2005.
- [2]. J.G. Lombardino, J.A. III Lowe, The role of the medicinal chemist in drug discovery then and now, *Nat Rev Drug Discov.* 3 (2004) 853– 862.
- [3.] Zanders, E.D.; Bailey, D.S.; Dean, P.M. Probes for chemical genomics by design. *Drug Discov Today.* 2002. 7(13): p. 711-8.
- [4]. Charly EMPEREUR-MOT, thèse de doctorat. Développement d'outils statistiques d'évaluation de méthodes de criblage virtuel . : courbes de prédictivité & Screening Explorer, ÉCOLE DOCTORALE Sciences des Métiers de l'Ingénieur , (2017).
- [5]. Hughes, J.P.; Rees, S.; Kalindjian, S.B.; et al. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol.* 2011. 162(6): p. 1239-49.
- [6]. Mme LAKEHAL Saoussene, thèse de doctorat. Etude docking et synthèse de dérivés. de xanthone : voie d'accès à de nouveaux inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase université BADJI MOKHTAR ANNABA (2016).
- [7]. Hughes.J.P, Rees.S. and Kalindjian. .S.B, *Br J Pharmacy*, 162, 1239-1249, 2011.
- [8]. N. LAGARDE,. ÉCOLE DOCTORALE Abbé Grégoire . 2014.
- [9]. Nathalie LAGARDE, Méthodes de criblage virtuel in silico : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6.Thèse de doctorat du conservatoire national des arts et métiers. Ecole doctorale Abbé Grégoire Laboratoire Génomique, Bioinformatique et Applications ,2014.
- [10]. Tanrikulu, Y.; Kruger, B.; Proschak, E. The holistic integration of virtual screening. in drug discovery. *Drug Discov Today.* . 2013. 18(7-8): p. 358-64.
- [11]. T. Tuccinardi, *Comb. Chem. High Throughput Screen.*,. 2009, 12, 303-314.
- [12]. Hawkins, P.C.D.; Skillman, A.G. & Nicholls, A. Comparison of Shape. Matching and Docking as virtual screening Tools. *J Med Chem.* 2007, 50.
- [13]. Schulz, K-P. Concepts and application of Molecular Similarity. . *Berichte der Bunsengesellschaft für Phys. Chemie.* 1992, (96), 1087.
- [14]. Johnson, M.A.; Maggiora, G.M. Concepts and Applications ofMolecularSimilarity. Wiley ed. 1990.
- [15]. B. S. Cummings, *Biochem. Pharmacol.*, 2007, 74, 949-959.

- [16]. Thèse de doctorat de l'université de Paris Sud., Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques., p(31), François Martz,24,11,2014.
- [17]. Thèse de master de l'université Frère Mentouri, Modélisation par docking moléculaire de l'interaction enzyme-inhibiteur : cas de la tyrosine kinase-JAK2 en tant-que cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du sang., p(21,24),Dekkiche Zakia, Benaïche Soulef, 03,07,2018.
- [18]. G.L. Warren, C. Webster Andrews, A.M. Capelli, B. Clark, J. LaLonde, M.H. Lambert, M. Lindvall, N. Nevins, S.F. Semus, S. Senger, G. Tedesco, I.D. Wall, J.M. Woolven, C.E. Peishoff, M.S. Head. A critical assessment of docking programs and scoring functions. *Journal of Medicinal Chemistry*. 49, 5912-5931; 2006.
- [19]. I. Helperin, B. Ma, H. Wolfson, R. Nussinov. Principles of dockings: an overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *PROTEINS: Structure, function and Bioinformatics*. 47, 409-443; 2002.
- [20]. McGANN, M. FRED pose prediction and virtual screening accuracy. *Journal of chemical Information and Modeling*. 2011,51,578-96.
- [21]. Mokrani E. H., "Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique .," Thèse de magister d'université: Technologie des explorations biochimiques. Université Mentouri Constantine, Algérie., 2012.
- [22]. Mokrani E. H. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. . Thèse de magister d'université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 75p.
- [23]. Lalout W, "Contribution a la modélisation des interactions dans les biomolécules : Cas de la Maladie de Parkinson.,," Thèse de doctorat d'université : Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen, Algérie. 2016.
- [24]. <https://www.rcsb.org/>.
- [25]. Alexandre Beau trait, thèse doctorat en Chimie Informatique, et Théorique Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et étude du Domaine fat de la kinase d'adhérence focale FAK. Université Henri Poincaré., 2008.

- [26]. Ayaz Mahmood Dar, and Shafia Mir . Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. J Anal Bioanal Tech . 2017.
- [27]. Grosdidier A. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble: Université Joseph Fourier. France. [En ligne] 2007. 90 p.
- [28]. Thèse de doctorat de l'université de Toulouse, Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions. entre molécules biologiques. Les Modes Statiques, P(34), Marie Brut, 05, 03,2009.
- [29]. Thèse de master, l'universite de Abou-Bekr Belkaid-Tlemcen, Contribution à la modélisation des biomolécules et leurs interaction ; . au cours de l'x fragile cas de la FMRP et du récepteur AMPA. p(26), Melle Lazar Bochra, 02, 07,2017.
- [30]. Gohlke.H., Heydrich. M., Kleber, Knowledge-based starting function to predict protein-ligand interactions. J. Mol. Biol, 295(2), 337-356, . 2000.
- [31]. Kramer A., Kirchhoff P. D., Jiang X., Venkatachalam C. M, Widman M., 2.Lismore: a novel starting function for prediction binding affinities.J.O. Graph. . Model, 23(5), 395-407,. 2005.
- [32]. -Kitchen D. B., Decornez H., Furr J. R., Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Drug discovery. (2004)., 3 .p935.
- [33]. Bissantz C., Folkers G., Rognan D. Protein-Based Virtual Screening of Chemical Databases. 1.Evaluation of Different Docking/Scoring Combinations. J. Med. Chem. (2000)., 43 .p4759.
- [34]. Bissantz C., Folkers G., Rognan D., Protein-based virtual screening of chemical databases. 1.Evaluation of different docking/scoring combinations., J. Med. Chem. . (2000); 43 .p4759.
- [35]. Terp G.E., Johansen B.N., Christensen I.T., Jørgensen F.S., A new concept formultidimensional selection of ligand conformations (MultiSelect) and multidimensional scoring (MultiScore) of protein-ligand binding affinities., J .Med .Chem. . (2001); 44 .p2333.
- [36]. Daoud I., “Modélisation de l’interaction des ions de métaux lourds avec des colorants,” Thèse de doctorat d’université : Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire . Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen, Algérie. 2015.
- [37]. L. Hoffer, “Développement et validation du logiciel S4MPLE : application au docking moléculaire et à l’optimisation de fragments assistée par ordinateur dans le cadre du fragment-

based drug design. ” Thèse de doctorat d’université : Chimie/Chémoinformatique. Université de Strasbourg, France. 2013.

[38]. SALAH.D, Mémoire de Master. Modélisation de la structure d’une protéine Impliquée dans le cancer et de ses interactions avec quelques ligands . Université Mouloud Mammeri Tizi Ouzo , 2014.

[39]. De Oliveira E.B, “Simulation moléculaire appliquées à l’acétylation de flavonoides catalysées par des lipases. ” Thèse de master d’université : Procédés Biotechnologiques et Alimentaires. Université de Lorraine, France. 2009.

[40]. Teno.S, Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de Cellules cancéreuses. Magat : Technologie des Explorations Biochimiques : . Université M’entourai Constantine. 2012.

[41]. PATRICK, Graham .L, Chimie pharmaceutique. De Boeck Supérieur, 2002.

[42]. Charly EMPEREUR-MOT, thèse de doctorat. Développement d’outils statistiques d’évaluation de méthodes de criblage virtuel : courbes de prédictivité & Screening Explorer. ÉCOLE DOCTORALE Sciences des Métiers de l’Ingénieur . (2017).

[43]. Sinko PJ, Leesman GD, Amidon GL. Predicting fraction dose absorbed in humans using a macroscopic mass balance approach. *Pharmaceutical research*. 1991;8(8):979-88.

[44]. Oh D-M, Curl RL, Amidon GL. Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: a mathematical model. . *Pharmaceutical research*. 1993;10(2):264-70.

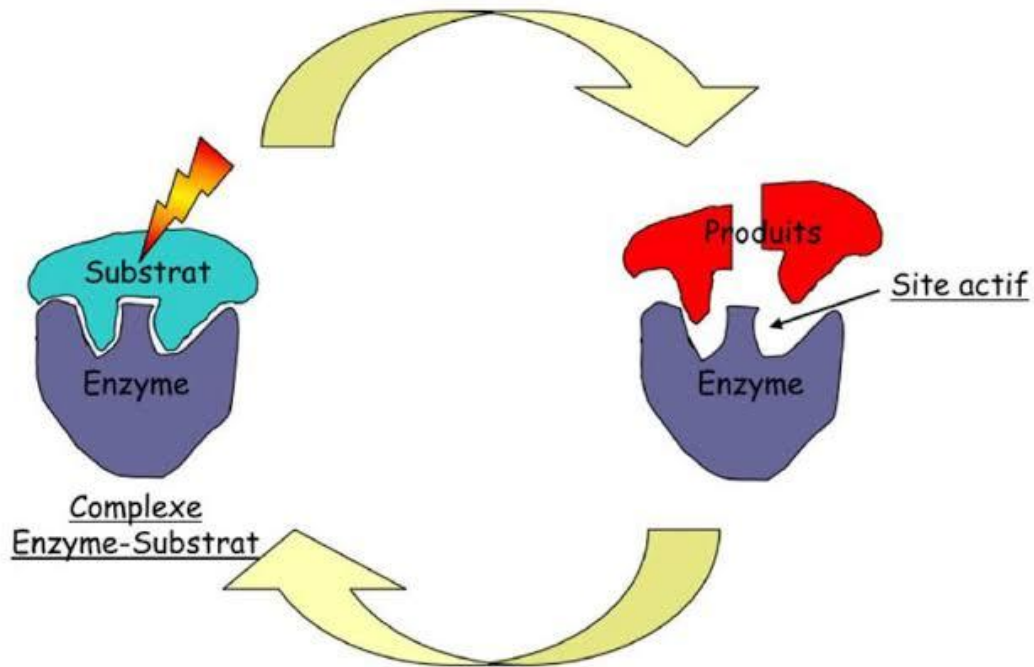
[45]. Véronique MALLO. Sous-traitance et développement pharmaceutique d’un médicament : application a la conception d’un comprimé a croquer , diplôme d’état de docteur en pharmacie. Collège sciences de la sante université de bordeaux , ,2015.

[46]. Valerio, L.G., Jr. In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. *Toxicol Appl Pharmacol*,. 2009. 241(3): p. 356-70.

[47]. Lee W, Kim RB. Transporters and renal drug elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. . 2004;44:137-66.

# Chapitre III

## RESULTATS ET DISCUSSION



### III. 1. Introduction :

La modélisation moléculaire englobe les différentes méthodes de calculs théoriques utilisée dans des différents domaines comme : Chimie, Biologie, Pharmacie et médecine. Elle permet de déterminer, la représentation graphique de la géométrie, la configuration des atomes d'une molécule et évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée [1].

Le but du Docking moléculaire est de déterminer le mode d'interaction d'un Complexe formé de deux ou de plusieurs molécules, en cherchant des orientations dans L'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur [2].

Le profil ADME d'une molécule est l'ensemble des paramètres caractérisant sa biodisponibilité dans l'organisme, c'est à dire, son absorption, sa distribution, son métabolisme, son excrétion et sa toxicité. La démocratisation du criblage in silico a entraîné la nécessité de modèles ADME pour éliminer rapidement les composés ayant les propriétés physicochimiques les moins similaires avec les médicaments disponibles sur le marché « drug like » [3].

L'objectif de notre travail est étudier les interactions entre les inhibiteurs (29 molécule des dérivés de flavonoïde) et l'enzyme Aldose réductase par les méthodes du docking moléculaire. En outre, huit composés ont été filtrés selon l'énergie de Score, ensuite, on a étudié les propriétés Drug likeness.

### III. 2. Matériels utilisé :

#### III. 2. 1. MOE 2014 :

MOE, « Molecular Operating Environment » est un package c'est-à-dire un ensemble de plusieurs logiciels destinés à la découverte et à la conception assistée par ordinateur de molécules biologiquement actives [4]. Est une plateforme logicielle de découverte de médicaments qui intègre la visualisation, la modélisation, et les simulations [5].

Cette logiciel présente une forme de docking flexible dans lequel le récepteur et le ligand change de conformation et s'adaptent à l'environnement [6].

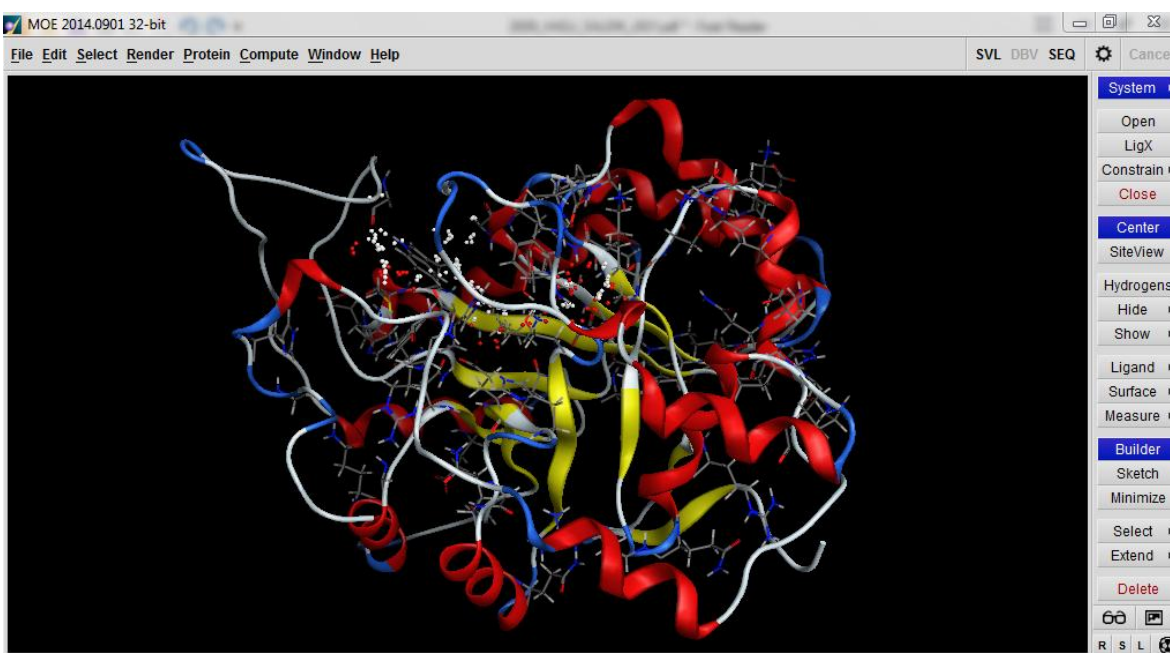


Figure III.1 : Interface de logiciel MOE

#### III. 2. 2. Chem Draw Ultra 12.0 :

Professional est l'outil complet destiné aux chimistes et biologistes, intégrant toute une gamme d'outils intelligents permettant de faciliter les travaux des chercheurs au quotidien. En plus des fonctionnalités de Chem Draw Prime, il inclut de nombreux outils innovants tels que la prévision RMN ou la fonction nom=structure [7].

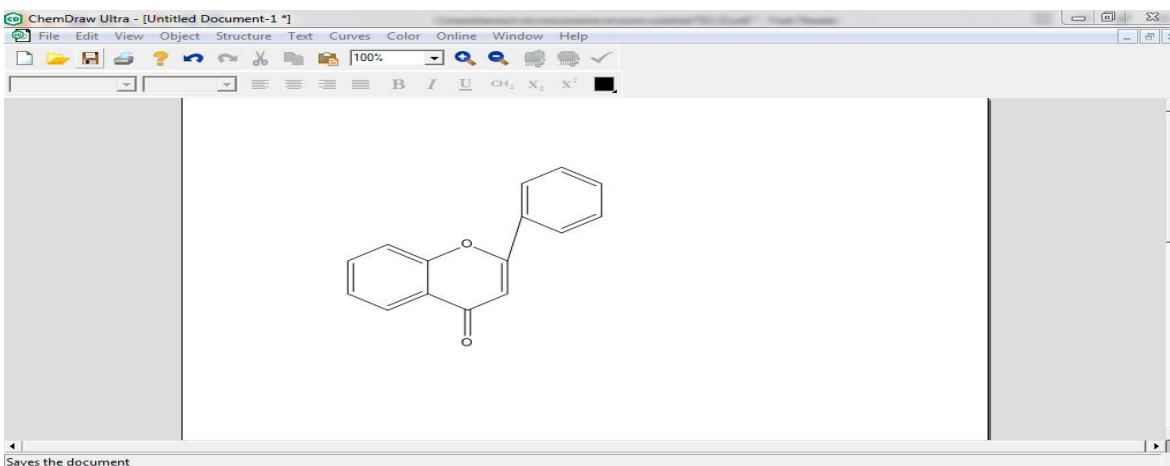


Figure III.2 : Interface de logiciel Chem Draw

### III. 2. 3. La banque de données protéiques (PDB) :

C'est la principale source de données de biologie structurale et permet en particulier d'accéder à des structures 3D de protéines d'intérêt pharmaceutique [8].

Il comprend des données obtenues par cristallographie aux rayons X et résonance magnétique nucléaire (RMN) spectrométrie soumise par des biologistes et biochimistes du monde entier [9].

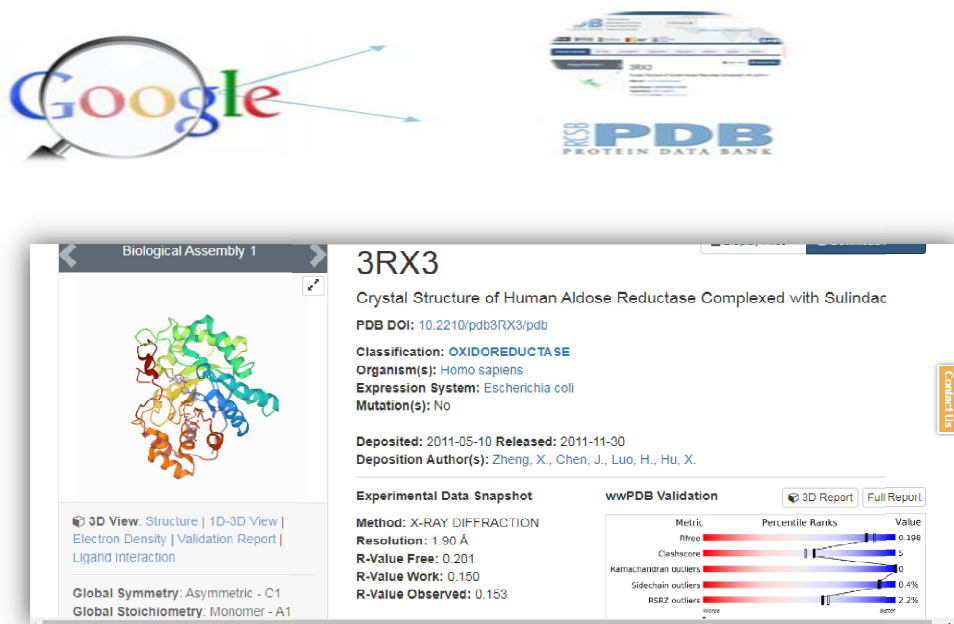


Figure.III.3 : L'interface graphique du site web de base de données PDB



### III. 2. 3. Discovery Studio :

Discovery Studio est une suite de logiciels pour stimuler les systèmes de petites molécules et macromolécules. Il couvre les domaines suivants : simulations, conception de ligands, modélisation de pharmacophores, conception basée sur la structure, QSAR et ADMET [10].

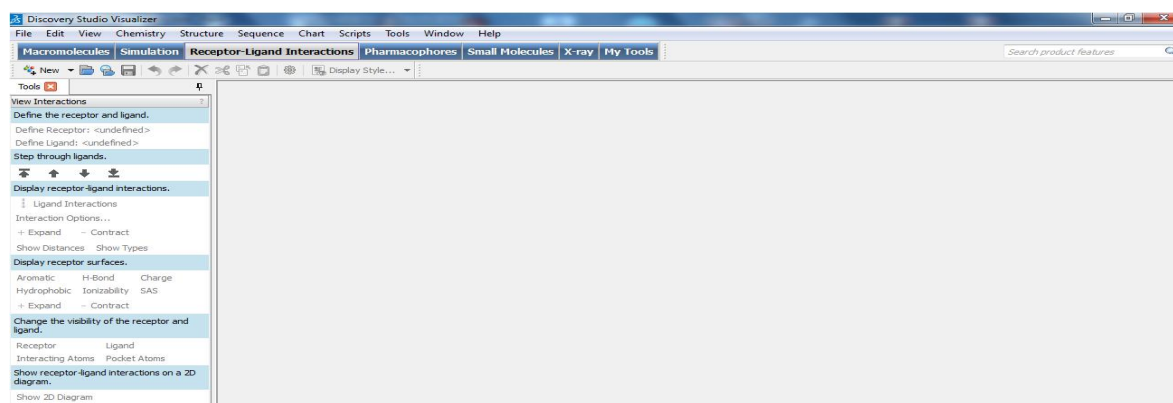


Figure III.4 : Interface de logiciel Discovery Studio

### III. 2. 4. Swiss ADME :

Swiss ADME est un outil Web qui donne un accès gratuit à un pool de modèles prédictifs rapides mais robustes pour les propriétés physico-chimiques, la pharmacocinétique, la ressemblance avec les médicaments et la convivialité de la chimie médicinale. Une saisie et une interprétation simples et efficaces sont assurées grâce à une interface conviviale via le site Web <http://www.swissadme.ch>. Spécialistes, mais aussi un non expert en chimie informatique ou en chimie computationnelle peut prédire rapidement des paramètres clés pour une collection de molécules pour soutenir leurs efforts de découverte de médicaments [11].

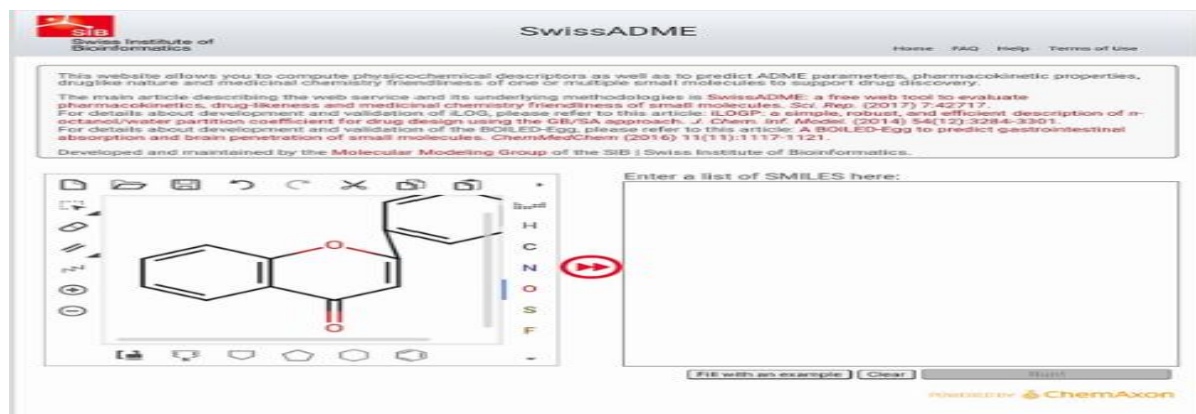


Figure III 5 : La page d'accueil du serveur SwissADME

## III. 3. Méthodologie des calculs :

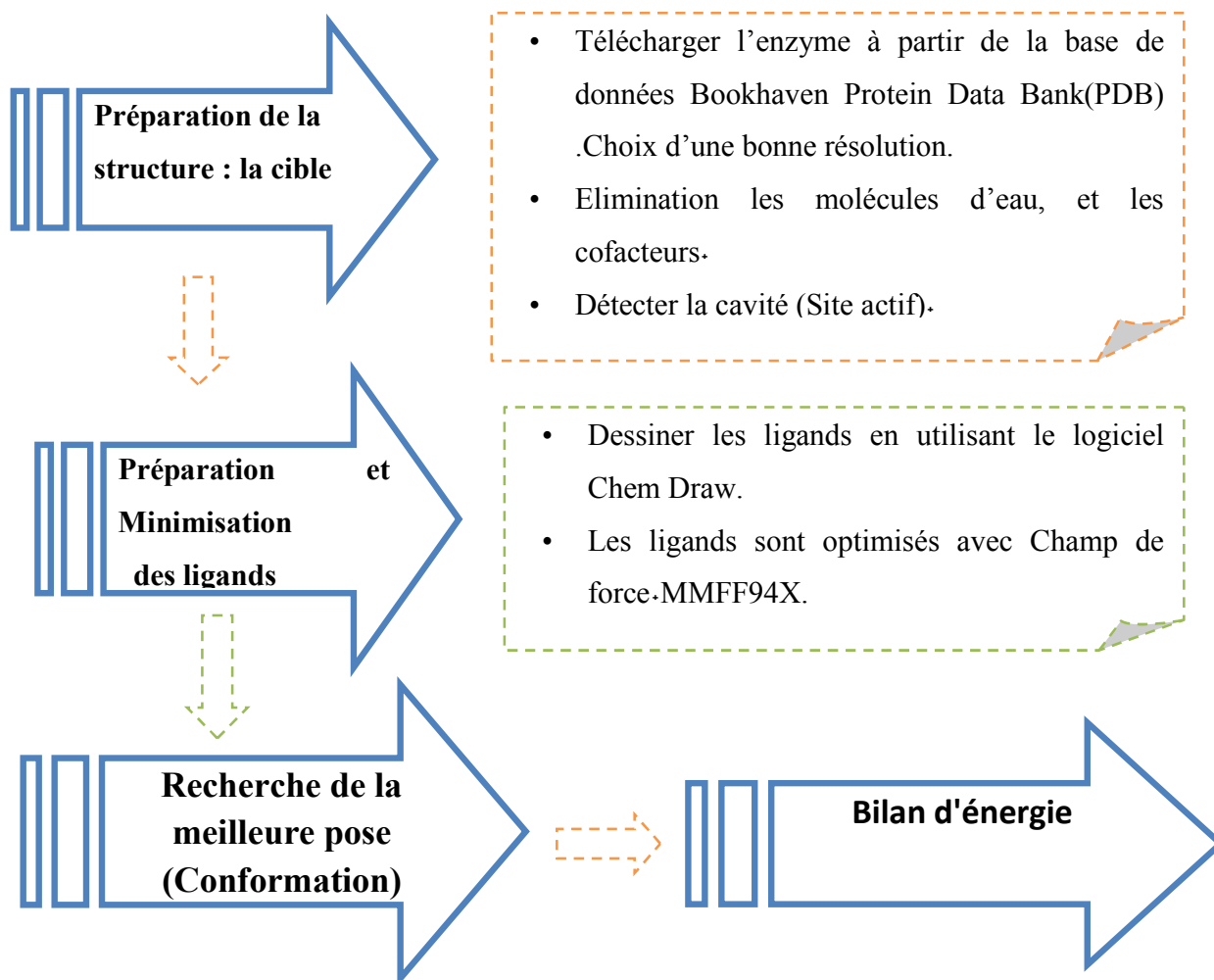
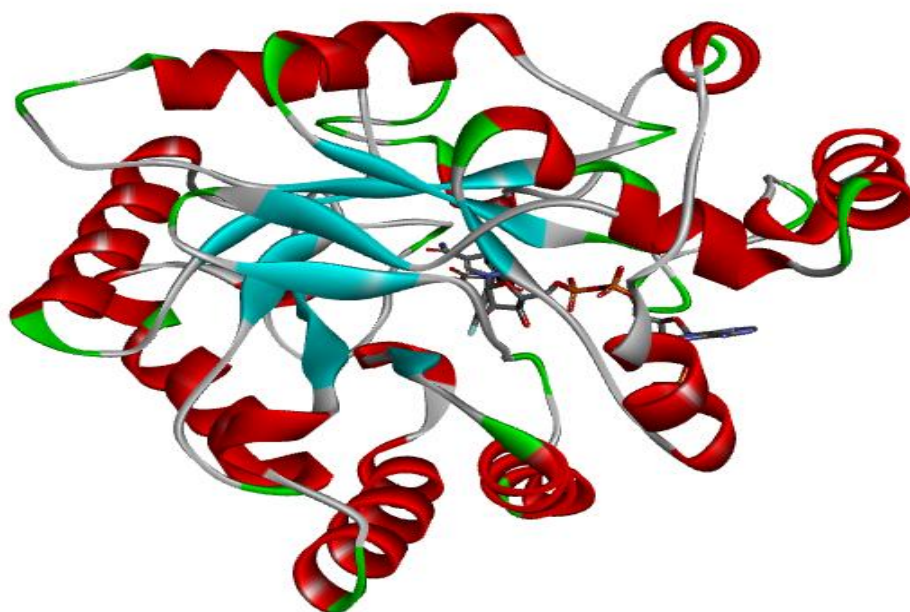


Figure III.6 : Méthodologie de Travail.

## III. 3. 1. Préparation de l'enzyme :

Le téléchargement de l'enzyme a été fait à partir de la base de données Bookhaven Protein Data Bank ([www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb)) avec le code d'accès (3RX3) [12].

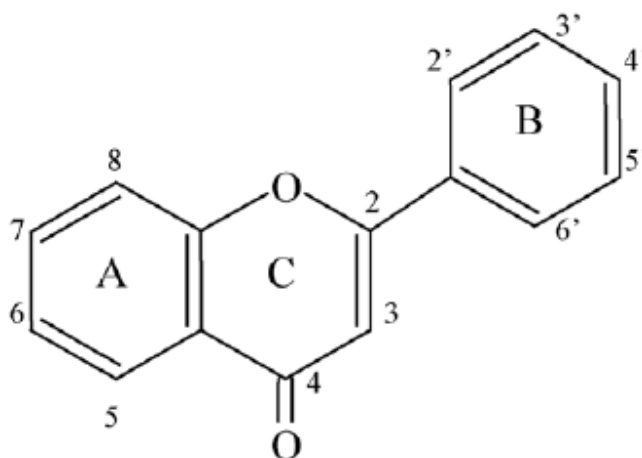
La structure tridimensionnelle (structure 3D) de L'enzyme essentiellement déterminées par diffraction en rayon X avec une résolution 1.90 Å , [(1Z)-5-fluoro-2-méthyl-1-{4-[méthylsulfinyl] benzylidène}-1H-inden-3-yl] acetic acid C<sub>20</sub> H<sub>17</sub> F O<sub>3</sub> S. Après le téléchargement On a éliminé les molécules d'eau et les cofacteurs pour obtenir un modèle simple de l'enzyme en utilisant la fonction SEQ. Puis nous avons optimisé le récepteur à l'aide de MOE.



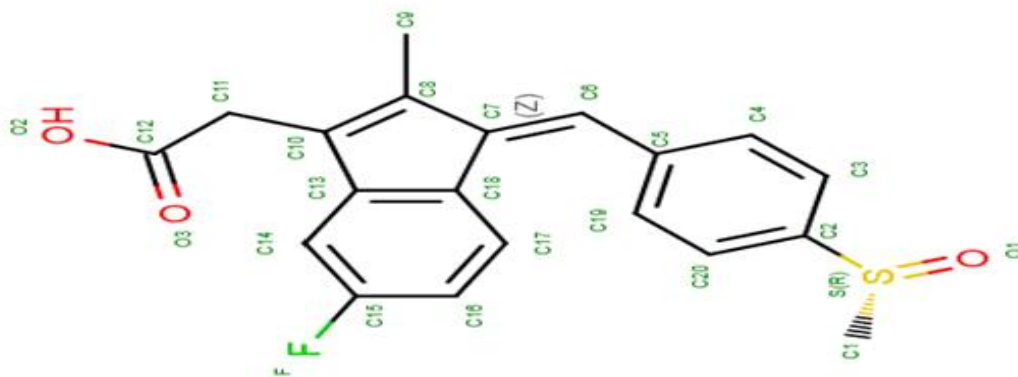
**Figure III.7 :** Structure 3D de l'enzyme Aldose réductase non simplifié Code PDB (3RX3)

### III. 3. 2. Préparation des ligands :

Les molécules utilisées dans ce travail sont des dérivés de flavone (phényl-benzopyrane) [13] Les ligands dessinés en utilisant le logiciel « Chem Drew Ultra (12.0) » toutes les structures ont été optimisées à l'aide le programme Moe [14].



**Figure III.8 :** Structure de flavonoïde



**Figure.III 9** : Structure chimique de ligand de référence

**Tableau III.10** : Structures chimiques des ligands étudiés

N°	Position de substituent									
	3	5	6	7	8	2'	3'	4'	5'	
1	OCH3	OH	OCH3	OH			OH	OH		
2		OH	OCH3	OH	CH2Ph		OH	OH		
3		OH	OCH3	OCH3	OCH3		OH	OH		
4	OCH3	OH		OH			OH	OH		
5		OCH3		OH	OCH3		OH	OH		
6		OH	OH	OH	OCH3		OH	OH		
7	OCH3	OCH3		OCH3	OCH3		OH	OH		
8		OH	OH	OH			OH	OH		
9		OH	OCH3	OCH3			OH	OH		
10		OH		OCH3	OH		OH	OH		
11	OCH3	OH		OH	OCH3		OH	OH		
12		OH		OH	OCH3		OH	OH		
13		OH	OH	OCH3			OH	OH		
14	OCH3	OH	OCH3	OCH3			OH	OH		
15	OCH3	OH	OH	OCH3			OH	OH		
16		OH	OH	OCH3	OCH3			OH		
17		OH	OH	OH	OCH3			OH		
18		OH	OH	OH	OCH3		OCH3	OH		

19	OH	OCH3	OCH3			OH
20	OH	OCH3	OH	OCH3		OCH3 OH
21	OCH3	OH	OCH3	OCH3		OCH3 OH
22	OH	OCH3	OCH3			OCH3 OH
23	OH	OH	OH	OCH3		
24	OCH3	OH	OCH3	OCH3		
25	OH		OCH3		OCH3	OCH3 OH
26	OCH3		OH			
27	OH		OCH3		OCH3	OH OCH3
28			OH		OH	
29			OH		OH	OH

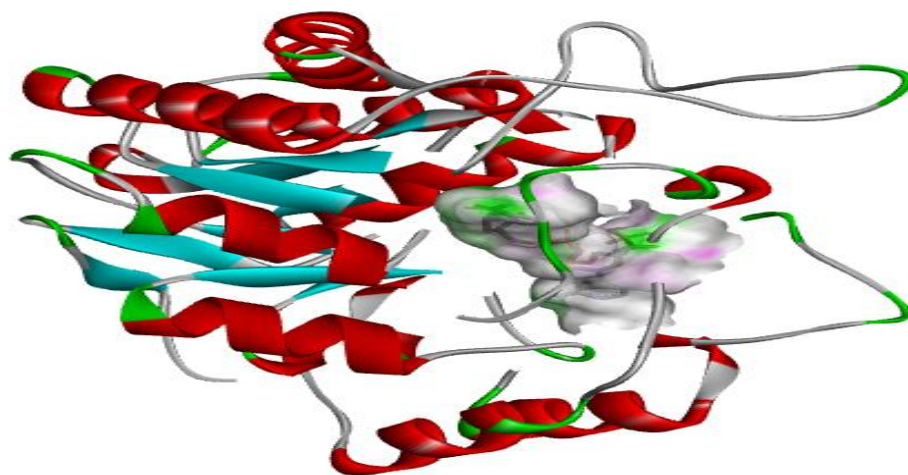
### III. 3. 3. Détermination du site actif :

Les enzymes sont constituées de plusieurs sites actifs. Le logiciel MOE nous a permis d'identifier et présenter les résidus qui forment le site actif en utilisant le module « Site Finder » qui comprend un outil pour la détection de la cavité enzymatique, ainsi que le site le plus favorable. On donne les propriétés de première cavité détectée par MOE dans le tableau III .2 .Nous avons choisi la cavité 1 Le site le plus favorable pour faire notre calcul de docking car :

1. Le ligand qui Co-cristallisé de 3RX3.
2. Un volume important par rapport autres cavités.
3. Les mêmes résidus de site actif de la littérature.

**Tableau III.2 :** Différentes propriétés de cavité 1 détectée par MOE de 3RX3

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Résidus
1	165	4,13	54	97	1:(GLY18 THR19 TRP20 LYS21 ASP43 VAL47 TYR48 LYS77 TRP79 HIS110 TRP111 PHE122 SER159 ASN160 GLN183 TYR209 SER210 PRO211 LEU212 GLY213 SER214 PRO215 ASP216 TRP219 ILE260 PRO261 LYS262ARG296 VAL297 CYS298 ALA299 LEU300 LEU301 SER302 CYS303 )



**Figure.III.10** : Cavité 1 d'enzyme 3RX3

### III. 4. Résultats et discussion :

#### III. 4. 1. Le test RMSD (Root Mean Square Deviation) :

Correspond à la moyenne de la déviation de chacun des atomes du ligand (le ligand de référence) [16]. La prédiction du mode d'interaction consiste à déterminer le positionnement correct du ligand par rapport à son récepteur. La capacité d'un programme à réussir ce travail est habituellement jugé au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD entre la position du ligand du complexe cristallographique et celles des ligands amarrés par le programme de docking. Un seuil maximal de 2Å est souvent utilisé pour discriminer une bonne d'une mauvaise position [17].les valeurs sont présentées dans le tableau III.3.

**Tableau III. 3** : Résultats de SCORE et RMSD des ligands étudiés avec la cavité 1

Ligands	S	RMSD	Ligands	S	RMSD
L 1	-7.1024	2.2144	L 15	-7.5225	1.8866
L 2	-6.7835	2.8533	L 16	-7.1787	1.1292
L 3	-6.9600	1.0467	L 17	-6.4262	1.4434

L 4	-6.5055	1.5759	L 18	-6.2593	1.3507
L 5	-6.8691	1.4971	L 19	-6.6086	1.7952
L 6	-6.4112	3.4534	L 20	-7.4480	2.1750
L 7	-6.0189	1.5868	L 21	-6.8737	2.5807
L 8	-6.4982	2.6609	L 22	-7.4928	2.3698
L 9	-6.3121	1.1749	L 23	-6.2002	1.6287
L 10	-7.5234	1.4531	L 24	-6.4526	1.6791
L 11	-6.4942	2.0775	L 25	-7.6306	2.8029
L 12	-6.4354	1.2951	L 26	-6.2809	1.4179
L 13	-6.3066	1.4304	L 27	-7.1351	1.3091
L 14	-6.8932	0.7918	L 28	-6.3572	1.2501
L ref	-5.7199	0.6174	L 29	-6.2947	1.2952

Nous note comme indiqué dans la figure ci-dessus que 70% des valeurs sont inférieures ou égales à 2 Å tandis que 30% sont supérieures à la valeur précédente.

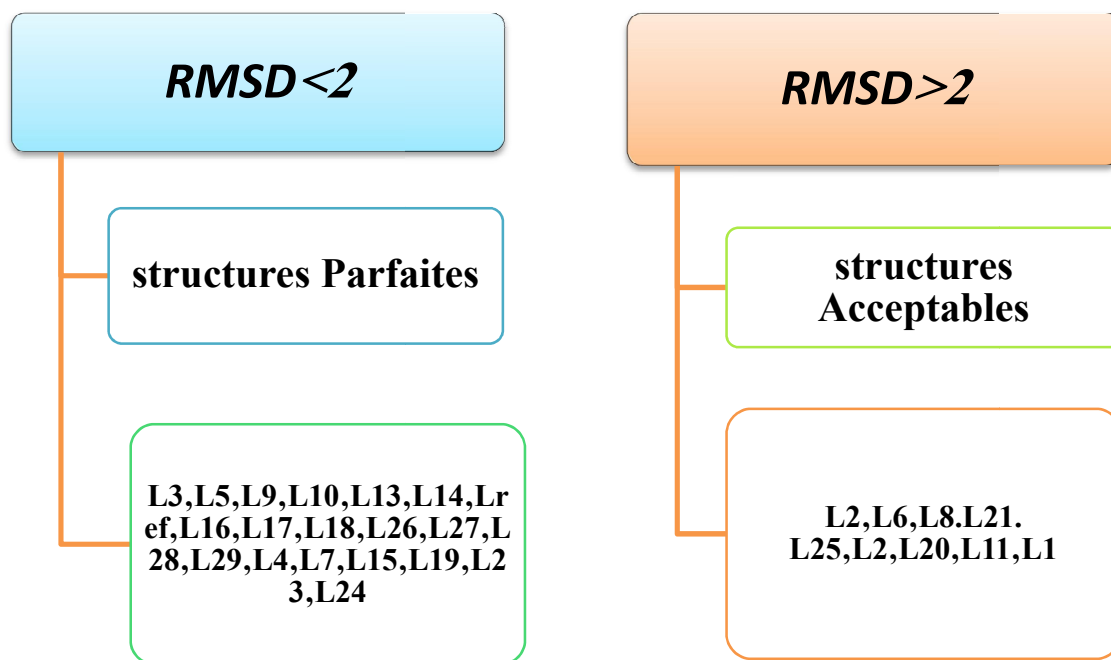


Figure III.11 : Valeurs de RMSD données par le logiciel MOE

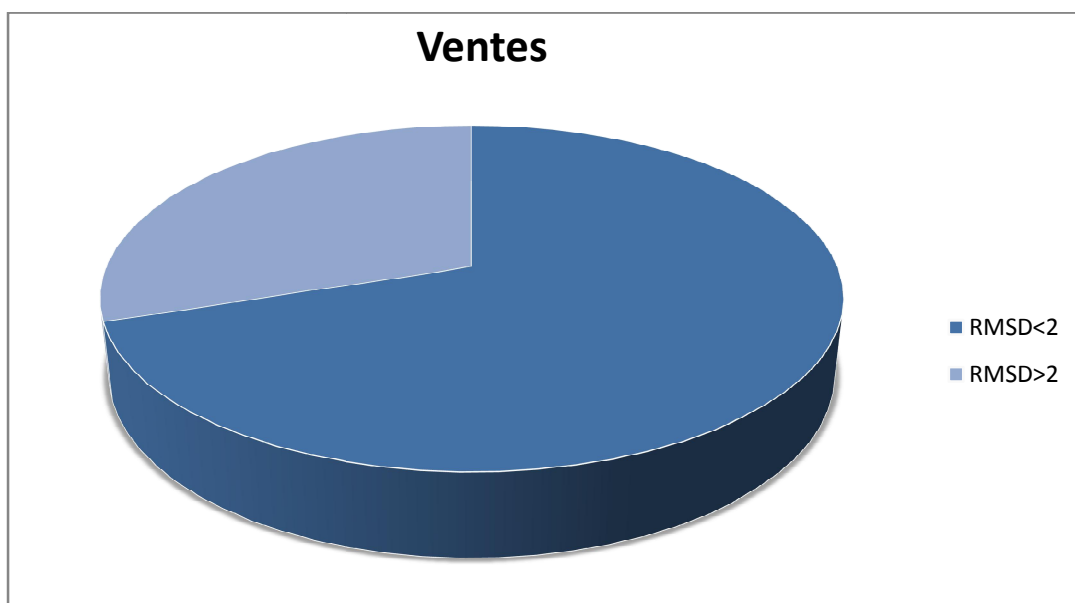


Figure III.12 : Résultats en pourcentage des valeurs de RMSD



### III. 4. 2. Les interactions Aldose réductase – Ligand :

Nous avons employé la méthode de Docking à l'aide de logiciel MOE 2014. On va présenter pour chaque ligand les meilleures résultats de scores (kcal/mol) et du RMSD (Root Mean Square Deviation). les valeurs sont présentées dans le tableau III.4 .

On a choisir les meilleurs ligands qui présente l'énergie de score les plus bas a l'énergie de score de ligand de référence :

**L25>L10>L15>L22>L20>L16>L27>L1>L ref**

**Tableau III.4 :** Résultats de Docking moléculaire et l'analyse des interactions pour les meilleurs complexes

Complexes	Liaison hydrogène	Interaction hydrophobe	Autre liaison	E (kcal/ml)
AR- ligand de référence	LYS77	CYS298	CYS298	<b>-5.7199</b>
	TYR48	TRP20		
		TYR209		
		LYS262		
		TRP20		
		TYR48		
		TYR209		
AR- ligand 01	TPP20	TYR209		<b>-7.1024</b>
	ASN160	PRO211		
	ASP43	CYS298		
	ILE260	LEU212		
	ASP216	TYR209		
	TRP111			
	PRO211			
	LYS262			
	LYA21			
	PRO261			

<b>AR- ligand 10</b>	PRO261	TYR29	CYS298	<b>-7.5234</b>
	SER210	HIS10		
	LYS27	TRP2		
	TYR48	CYS298		
	HIS10	TYR209		
	ASP43	TYR29		
	GLN183	LYS262		
	SER159,	TRP20		
	SER210	TYR48		
<b>AR- ligand 15</b>	TRP20	HIS110		<b>-7.5225</b>
	CYS298	LEU300		
	TRP219	ALA209		
	LEU 300			
	CYS298	SER302		
	PHE 122	GLN183		
	LEU300			
	TRP219			
	TRP111			
CYS298				
<b>AR- ligand 16</b>		TRP20	CYS298	<b>-7.1787</b>
	ASN160	LEU30		
	HIS110	CYD298		
	ALA299	TRP111		
	LEU300	TRP219		

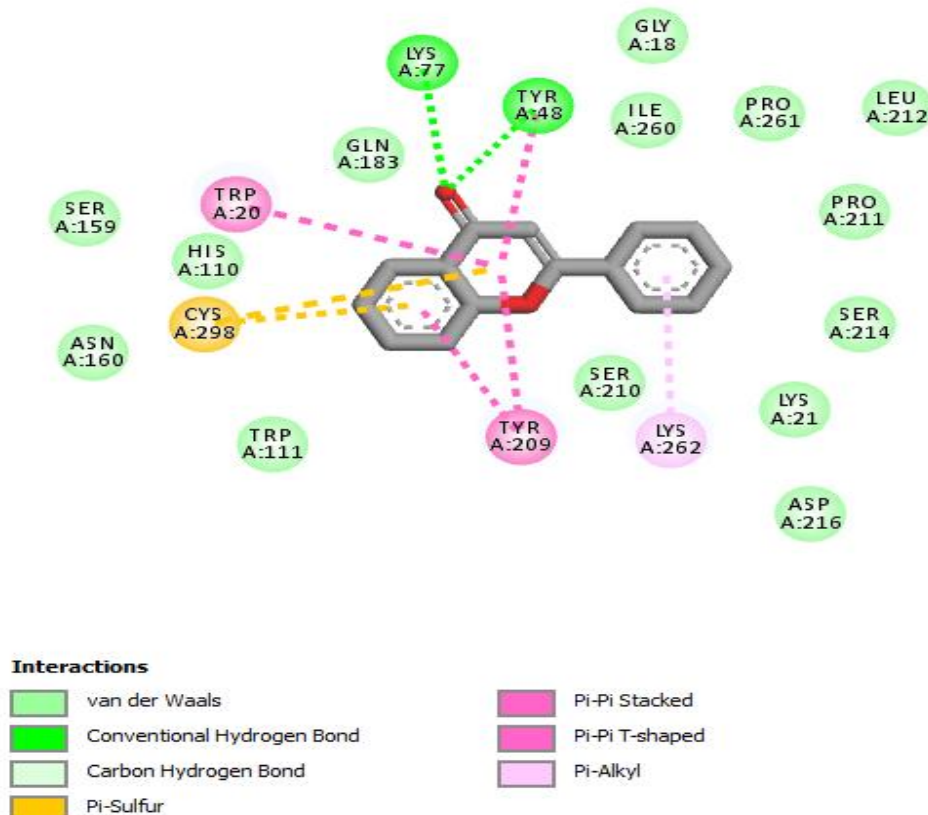
<b>AR- ligand 20</b>	SER210	LYS262	CYS298	<b>-7.4480</b>
	GLN183	TRP20		
	TYR48	TYR209		
	HIS110	TYR209		
	SER210	HIS110		
		TYR209		
		HIS110		
		CYS298		
		TRP20		
<b>AR- ligand 22</b>	LEU300			<b>-7.4928</b>
	GLN183	TRP20		
	HIS110	CYS298		
		TYR209		
		TYR48		
		TRP111		
		TRP219		
<b>AR- ligand 25</b>	ASP43	TYR209		<b>-7.6306</b>
	SER210	ILE260		
	ASN160	TYR48		
		CYS298		
	HIS110	HIS110		
		TRP20		
	LEU300	LEU300		
		TRP219		
		ASN160		
	TRP111			

AR- ligand 27	SER302	TRP20	-7.1351
		CYS298	
		TRP20	
		VAL47 TRP111	
		HIS10	
		TYR 209	
		TRP219 LEU301	

• **Complexe AR- ligand de référence :**

L'étude de l'interaction (AR- ligand de référence) est importante pour faire la comparaison avec les autres ligands.

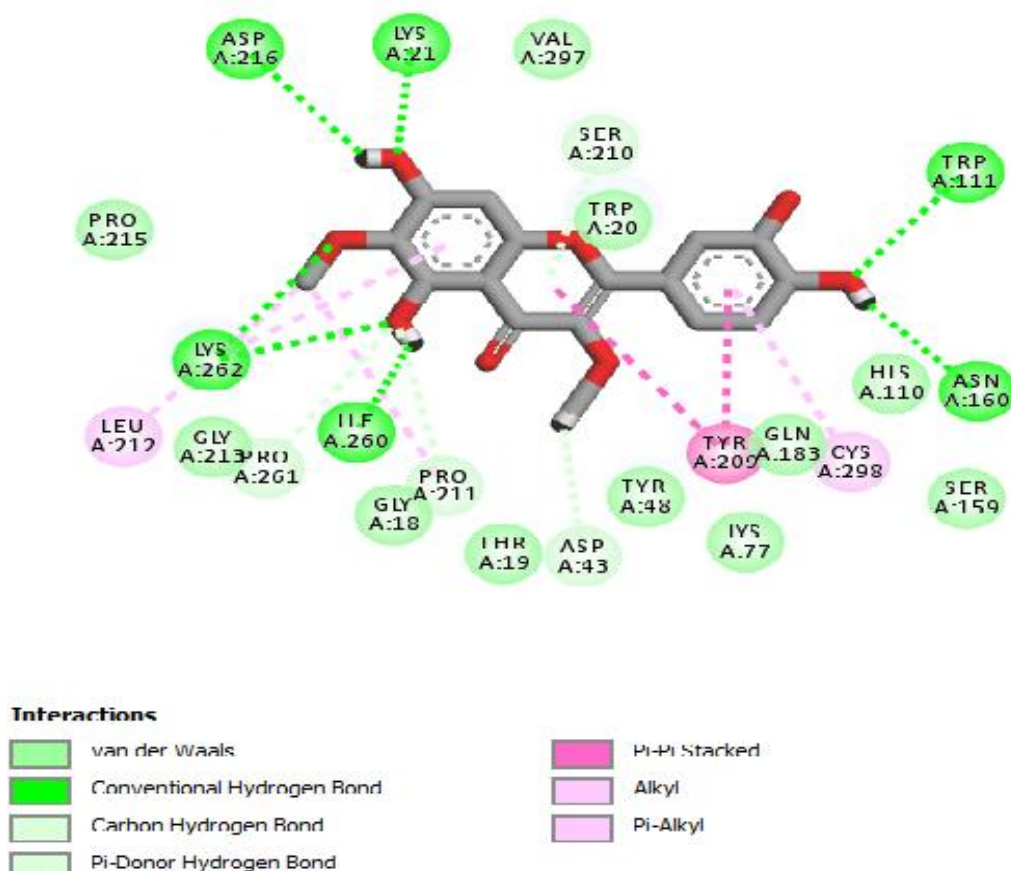
Les résultats de docking moléculaire (Figure III.13, Tableau III. 4) montrent que le ligand de référence est caractérisé par une énergie de score **-5.7199 kcal/mol**. L'analyse visuelle montre que le ligand de référence forme deux liaisons hydrogène entre la fonction cétone et les résidus LYS77, TYR48 de site actif AR, et sept interactions hydrophobiques interviennent également pour stabiliser le complexe : quatre interactions se forment entre le cycle benzénique A et les résidus CYS298, TRP20, TYR209, et une interaction entre le cycle benzénique B et le résidu LYS262 de site actif AR, et 3 interactions entre le pyranne et le résidu TRP20, TYR48, TYR209. Les deux dernières interactions de type Pi-sulfure se forment entre le pyranne, le cycle benzénique A et le résidu CYS298 de site actif AR.



**Figure III.13 :** Les interactions 2D de ligand de référence avec les résidus de site actif AR

#### • Complexe AR- ligand 01 :

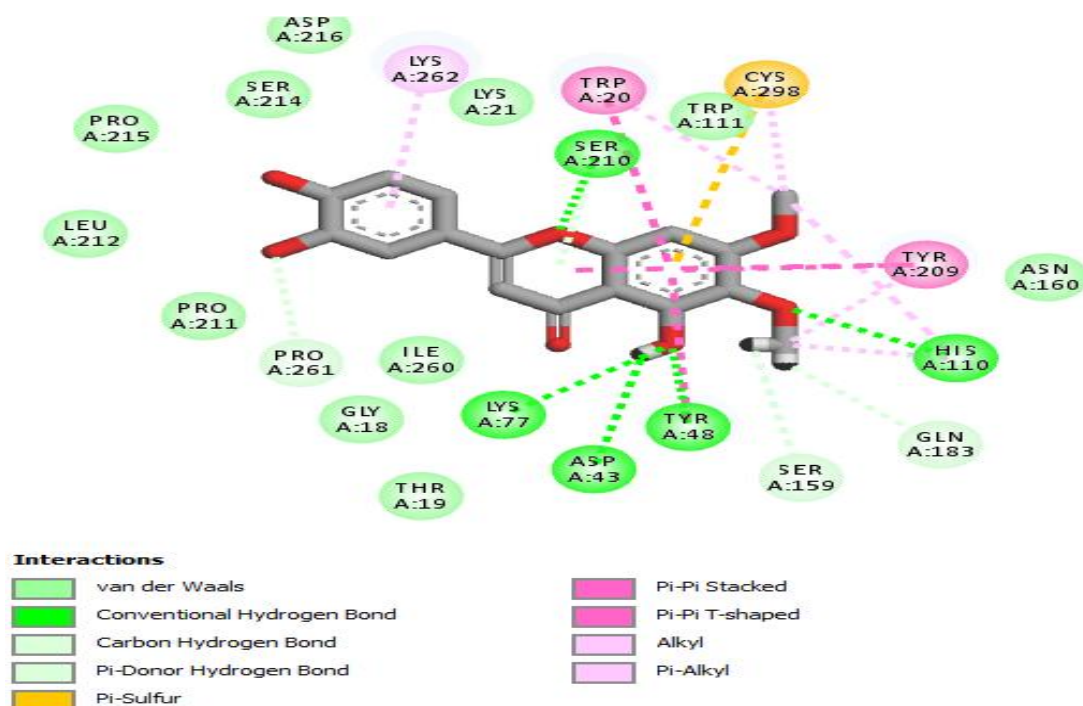
Le complexe AR-ligand 01 est caractérisé par une énergie de score **-7.1024 kcal/mol**. L'analyse visuelle montre que le ligand 01 forme sept liaisons hydrogène avec le site actif AR (voir Figure III.14, Tableau III. 4) : Quatre liaisons d'hydrogène qui se forment entre les groupes hydroxyle de cycle benzénique A et les résidus PRO211 ,PRO261, LYS21 , ILE260 de site actif AR, et une liaison hydrogène entre le groupe méthoxy de cycle benzénique A et le résidu LYS262 de site actif AR, et deux liaisons d'hydrogène entre le groupe hydroxyde de cycle benzénique B et le résidu TRP111, ASN160 de site actif AR. Il faut également souligner l'intervention des résidus TYR209,CYS298, LEU212, PRO211 dans la stabilité du complexe AR-Ligand 01 en s'impliquant dans la formation de nombreuses interactions de type hydrophobe.



**Figure III.14 :** Les interactions 2D de ligand 01 avec les résidus de site actif AR

#### • Complexe AR- ligand 10 :

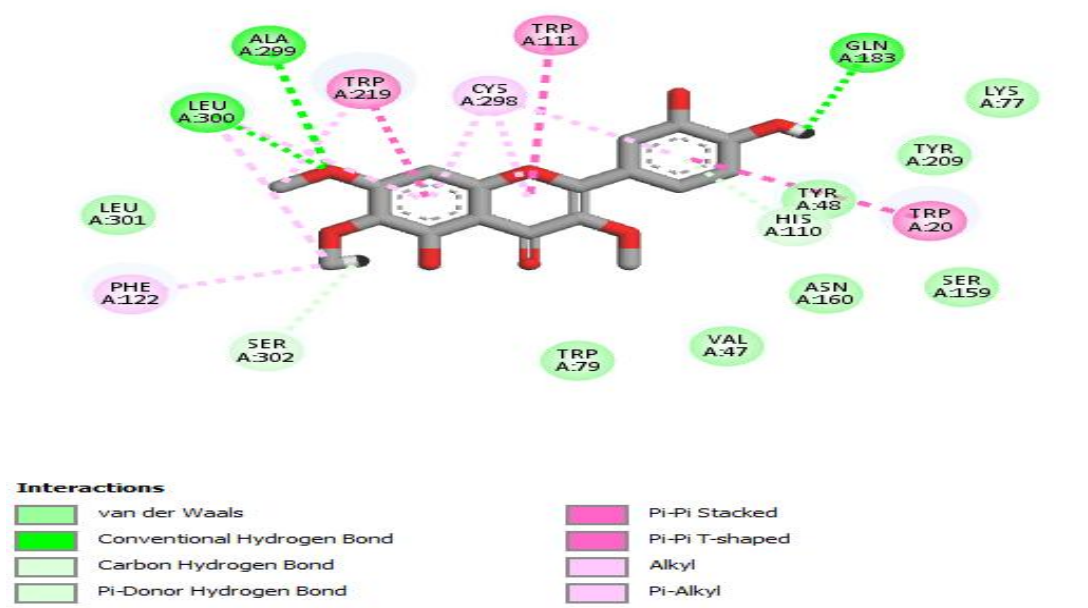
La reconstruction du complexe AR-Ligand 10 par docking moléculaire avec MOE donne un score de  $-7.5234$  kcal/mol. L'analyse visuelle (Figure III.15, Tableau III. 4) révèle la présence de cinq liaisons hydrogène : le premier est formé entre l'atome oxygéné de cycle Pyrène et le résidu SER 210 de site actif AR, et quatre liaisons hydrogène entre les groupes méthoxy et les résidus TYR48, LYS77, TYR48, HIS110. Les interactions hydrophobiques avec les résidus TYR209, TRP20, LYS262, et liaison de type Pi-sulfure formé entre le cycle benzénique A et le résidu CYS298.



**Figure III.15 :** Les interactions 2D de ligand 10 avec les résidus de site actif AR

#### • Complexe AR- ligand 15 :

Le complexe AR-ligand 15 est caractérisé par une énergie de score  $-7.5225$  kcal/mol. L'analyse visuelle montre que le ligand 15 forme trois liaisons hydrogène avec le site actif AR (voir Figure III.16 Tableau III. 4) : Deux liaisons d'hydrogène qui se forment entre les groupes méthoxy de cycle benzénique A et les résidus ALA299 ,LEU300 de site actif AR, et une liaison hydrogène entre le groupe méthoxy de cycle benzénique B et le résidu GLN183 de site actif AR, Complexe AR-Ligand 15 se forment de nombreuses interactions de type hydrophobe avec les résidus HIS11,0 LEU300 ,ALA209 , SER302 , GLN18 de site actif AR .

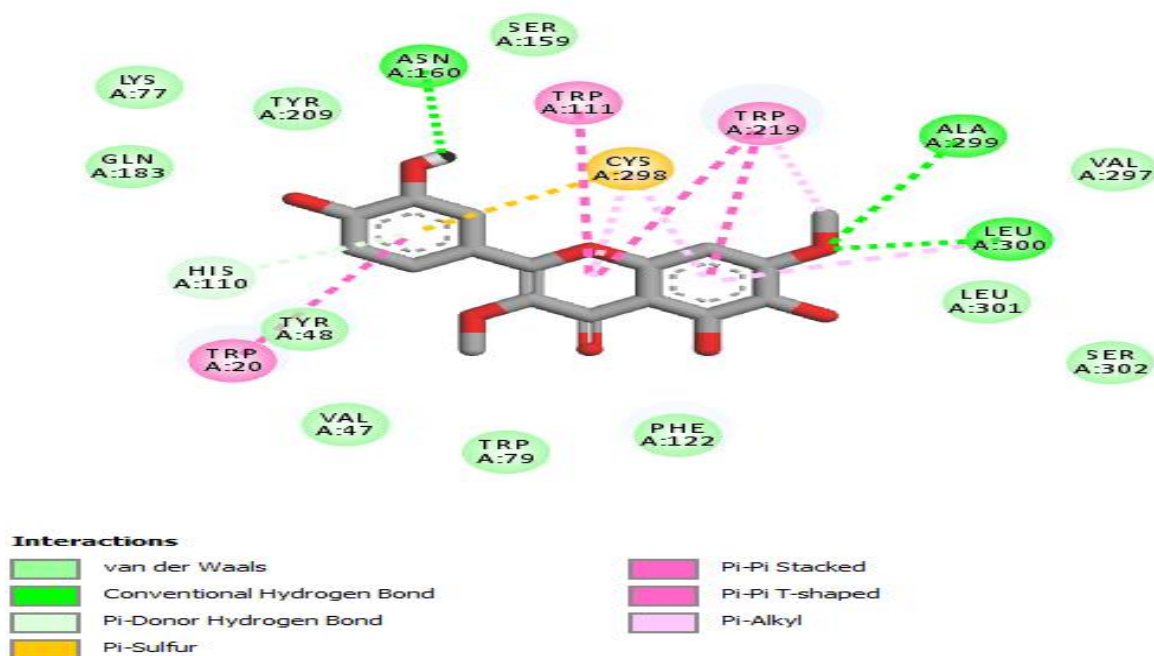


**Figure III.16 :** Les interactions 2D de ligand 15 avec les résidus de site actif AR

#### • Complexe AR- ligand 16 :

Les résultats de docking moléculaire (Figure III.17, Tableau III. 4) montrent que le ligand 16 est caractérisé par une énergie de score  $-7.1787$  kcal/mol. L'analyse visuelle montre que le ligand de référence formé 13 liaisons : trois liaisons de type hydrogène, deux entre le groupe méthoxy de cycle benzène A et les résidus ALA299, LEU300, une liaison entre le cycle benzène B et le résidu ASN160 de site actif AR. Et huit interactions hydrophobiques, trois liaisons entre le pyranne et les résidus TRP219, CYS298, TRP111, et trois entre le cycle benzénique A et les résidus LEU300, TRP219, CYS298, une liaison entre le cycle benzénique B et le résidu TRP20, et une autre entre le C du groupe méthoxy de cycle benzénique A et le résidu TRP219 de site actif AR. Une liaison de type Pi-sulfur entre le cycle benzénique B et le résidu CYS298 de site actif AR.

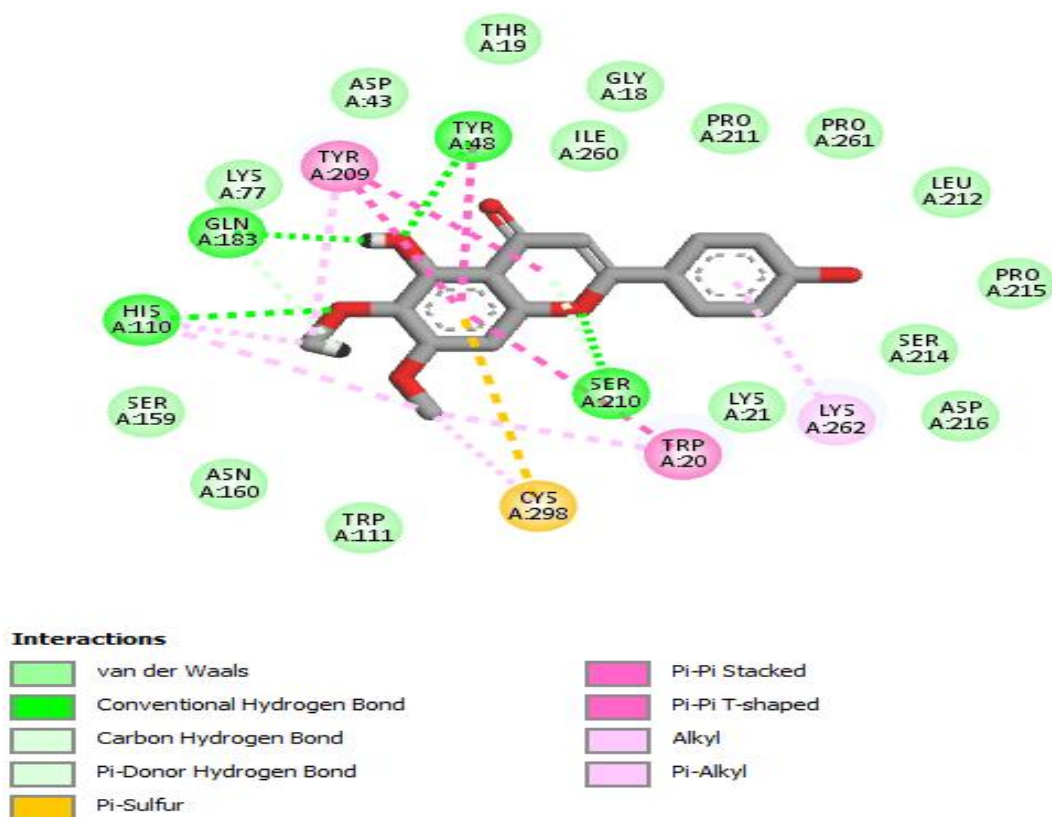




**Figure III 17** : Les interactions 2D de ligand 16 avec les résidus de site actif AR

#### • Complexe AR- ligand 20 :

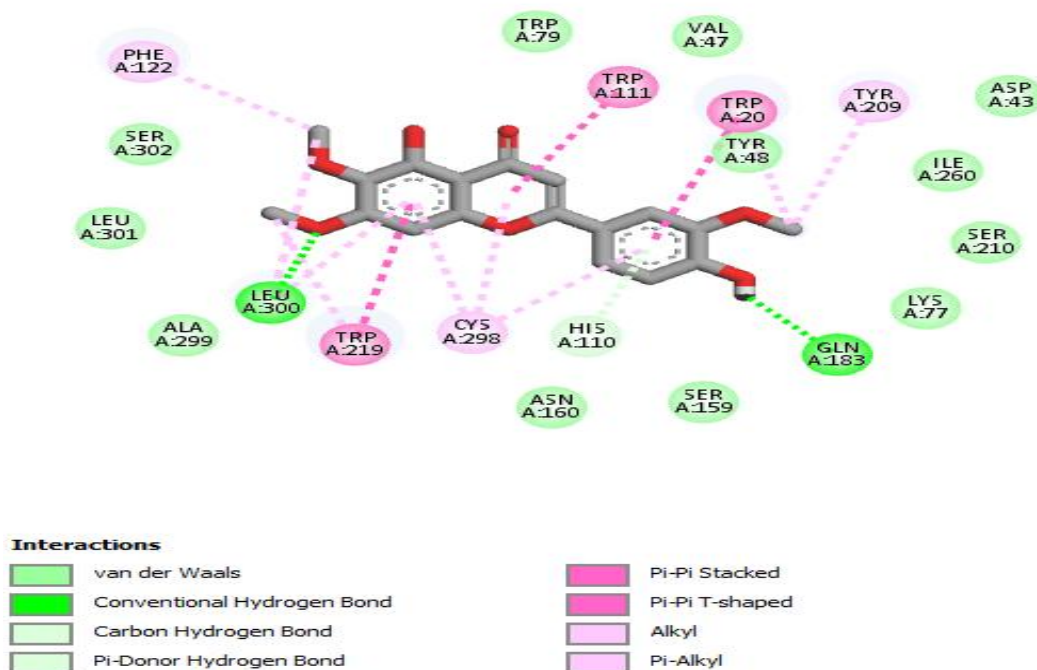
La reconstruction du complexe AR-Ligand 22 par docking moléculaire avec MOE donne un score de **-7.448 kcal/mol**. L'analyse visuelle (Figure III.18, Tableau III. 4) révèle la présence de quatre liaisons hydrogène : le premier est formé entre l'atome oxygéné de cycle Pyrène et le résidu SER 210 de site actif AR, et deux liaisons hydrogène entre les groupes hydroxyde de cycle A et les résidus TYR48, GLN183 .et une interaction entre groupe méthoxy de cycle A et le résidu HIS110. Les interactions hydrophobiques avec les résidus LYS262, TRP20, TYR209, HIS110, TYR209, HIS110, CYS298, TRP20 de site actif AR., et une liaison de type Pi-sulfur entre le cycle benzénique A et le résidu CYS298.



**Figure III.18 :** Les interactions 2D de ligand 20 avec les résidus de site actif AR

#### • Complexe AR- ligand 22 :

Le complexe AR-ligand 22 est caractérisé par une énergie de score  $-7.4928$  kcal/mol. L'analyse visuelle montre que le ligand 22 forme deux liaisons hydrogène avec le site actif AR (voir Figure III.19, Tableau III. 4) : Deux liaisons d'hydrogéné qui se forment entre groupe hydroxyde de cycle B avec le résidu GLN183.et entre le groupe méthoxy de cycle A avec le résidu LEU300. Douze interaction hydrophobe avec les résidus CYS298,TRP219,LEU300, PHE122,LEU300,TRP219 TRP111,CYS298 TRP20,CYS298 , TYR209,TYR48 de site actif AR.

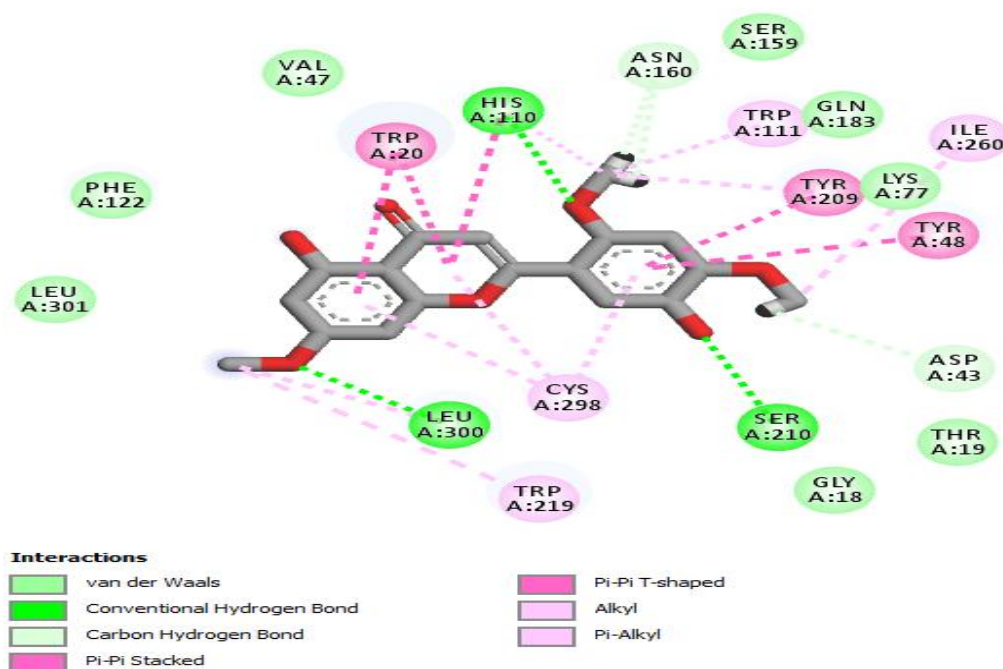


**Figure III 19 :** Les interactions 2D de ligand 22 avec les résidus de site actif AR

#### • Complexe AR- ligand 25 :

Les résultats de docking moléculaire (Figure III.20, Tableau III. 4) montrent que le ligand 25 est caractérisé par une énergie de score  $-7.6306$  kcal/mol. L'analyse visuelle montre que le ligand de référence formé 20 liaisons : trois liaisons de type hydrogène, Une interaction entre le groupe méthoxy de cycle benzénique A et le résidu LEU 300, et une liaison entre le groupe hydroxyde de cycle B et le résidu SER210, autre liaison entre le groupe méthoxy de groupe benzénique B et le résidu HIS110 . Quatorze liaisons de type hydrophobe , trois liaisons entre le cycle benzénique B et les résidus ,CYS298,ILE260,HIS110,ASN160,TRP111 , LEU300,TRP219, TYR209, TYR48 de site actif AR ,

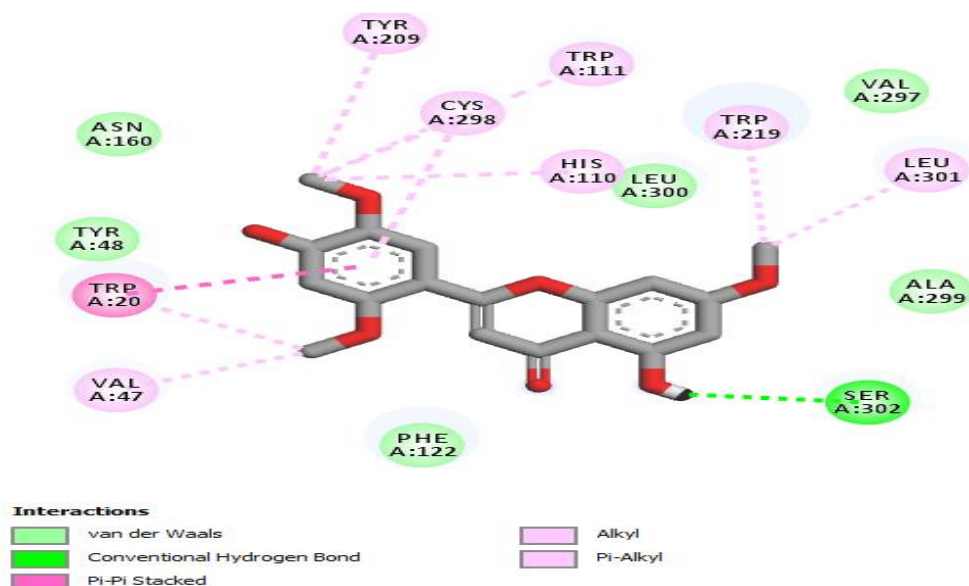
..



**Figure III.20 :** Les interactions 2D de ligand 25 avec les résidus de site actif AR

#### • Complexe AR- ligand 27 :

La reconstruction du complexe AR-Ligand 27 par docking moléculaire avec MOE donne un score de  $-7.1351$  kcal/mol. L'analyse visuelle (Figure III.21, Tableau III. 4) révèle la présence de une liaison hydrogène se formé entre groupe méthoxy de cycle benzénique A et le résidu SER 302 de site actif AR. Les interactions hydrophobiques avec les résidus TRP20, CYS298, TRP20, VAL47, TRP111, HIS10, TYR 209, TRP 219, LEU301 de site actif AR.



**Figure III.21 :** Les interactions 2D de ligand 27 avec les résidus de site actif AR

### III.4.3. Les propriétés Physico-chimique et Drug Likness

Les propriétés physico-chimiques telles que la solubilité et la lipophile jouent un rôle majeur dans la progression d'un médicament vers un candidat médicament réussi, ces calculs ont été effectués en utilisant le site Swiss ADME. Les paramètres considérés pour mesurer le score sont la lipophile ( $\text{Log } p < 5$ ), le poids moléculaire (MW)

( $150 < \text{MW} < 500 \text{ g/mol}$ ), polarité ( $20 < \text{TPSA} < 140$ ), solubilité ( $0 < \log S < -6$ ) et flexibilité ( $0 < \text{NROT} < 10$ ) Les propriétés physico-chimiques des composés sont indiqués dans le tableau III .5 .

**Tableau III.5 :** Propriétés physicochimiques des ligands L1, L10, L15, L16, L20, L22 L25, L27 et LRéf

	MW	HBA	HBD	NROT	LogP	MR	LogS	TPS A
L <sub>Réf</sub>	222,24	2	0	1	3,46	67,92	-1,09	<b>30,21</b>
L <sub>1</sub>	346,29	8	4	3	2,30	89,00	-3,81	<b>129,59</b>
L <sub>10</sub>	316,26	7	4	2	2,29	82,50	-3,76	<b>120,36</b>
L <sub>15</sub>	346,29	8	4	3	2,30	89,00	-3,81	<b>129,59</b>
L <sub>16</sub>	330,29	7	3	3	2,59	86,97	-3,83	<b>109,36</b>
L <sub>20</sub>	360,31	8	3	4	2,60	93,47	-3,86	<b>118,59</b>

L <sub>22</sub>	344,32	7	2	4	2,90	91,44	-4,33	<b>98,36</b>
L <sub>25</sub>	352,38	7	2	4	1,27	88,98	-2,28	<b>94,45</b>
L <sub>27</sub>	344,32	7	2	4	2,90	91,44	4,33	<b>98,36</b>

**MW** :molecular weigth

**HBA** : Num. H-bond acceptors

**HBD**: Num. H-bond donors

**NROT**: Num. rotatable bonds;

**LogP**: Log Po/w (XLOGP3)

**TPSA**: Topological polar surface Area

**MR** :Molar Refractivity

**CSp3**:Fraction Csp3

**Log S** : topological method implemented from Delaney

Les résultats dans le tableau III montrent que :

- Tous les ligands étudiés contiennent des valeurs de LogP <5 et  $0 < \text{Log S} < -6$ , danc ils ont une absorption raisonnable et modérée et ils ont une bonne solubilité dans l'eau, une élimination efficace par les reins et une bonne perméabilité à travers la membrane cellulaire
- Tous les ligands ont des valeurs de TPSA inférieures à  $140 \text{ \AA}^2$  ce qui montre la bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes biologiques.
- Nous pouvons également voir dans le (tableau III.9) que tous ces ligands ont des Nombre accepteurs d'hydrogène inférieurs à 10, et nombre donneurs d'hydrogène inférieurs à 5, ce qui conduit à une meilleure perméabilité.
- Le poids moléculaire des les ligands ayant des valeurs inférieures à 500 g/mol, donc ils traversent facilement les membranes cellulaires.

La drug likeness est une méthode traditionnelle pour évaluer la drug, elle est étude la

Plus connue consiste à vérifier la conformité de dans ce domaine la règle de Lipinski[18] Veber[19], Muegge, Egan [20]et Ghose.

- **. La règle de Lipinski :**

La règle de Lipinski de cinq (RO5) est utilisée pour évaluer la vraisemblance médicamenteuse d'un composé chimique. L'activité orale d'un composé médicamenteux est prédite en calculant

certaines paramètres suivants :  $\text{Log } P \leq 5$ , masse moléculaire  $\leq 500$  Da, accepteurs de liaisons  $H \leq 5$  et donneurs de liaisons  $H \leq 5$

- **Les règles Veber :**

Les règles Veber suggèrent que le nombre de liaisons rotatives doit être inférieur à 10 et la surface polaire (TPSA) du composé doit être inférieure à  $140 \text{ \AA}^2$ . La réduction de la flexibilité moléculaire et la faible surface polaire sont des prédicateurs importants de la bonne biodisponibilité orale[21].

• Le tableau III montre que les 7 meilleurs ligands étudiés répondent parfaitement à la règle de Lipinski et ainsi que les règles de Veber, Muegge, Ghose, Egan, et le score biodisponibilité les composés ont la même valeur (0.55). Donc ces composés sont capables d'être utilisés comme inhibiteurs de l'AR sans poser des problèmes d'absorption par voie orale.

**Tableau III .6: Drug likeness et biodisponibilité des des ligands L1, L10, L15, L16, L20, L22 L25, L27 et LRéf**

	Lipinski	Chose	Veber	Egan	Muegge	Bioavaila bility
Réf	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	0,55
L1	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	0,55
L10	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	0,55
L15	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	0,55
L16	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	<b>0,55</b>
L20	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	<b>0,55</b>
L22	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	<b>0,55</b>
L25	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	<b>0,55</b>
L27	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	<b>0,55</b>

**Référence :**

- [1]. G. Náráy-Szabó., I. Berente, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, *Computer Modeling of Enzyme Reaction* . 2003,P637-644, .
- [2]. 2 H BOUCHERIT. —*Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de mycobacteriumtuberculosis par diverses molécules* . Thèse de doct. Université mentouri . Constantine, 2012.
- [3]. C.Y.Chen, *TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico*. *PLoS One*, 6, e15939. . , 2011.
- [4]. Nedjari.S, *Mémoire de master, Contribution à la modélisation des interactions dans les biomolécules : cas de l'insuline/récepteur de l'insuline et le sélénium*, Université Abou-Bekr Belkaid – Tlemcen , . 2017.
- [5]. Santiago, V.; Giorgio, Cozza.; Stefano, Moro., *Curr. Top. Med. Chem* . 2008 ,8, 1555 1572.
- [6]. Nedjari.S, *Mémoire de master, Contribution à la modélisation des interactions dans les biomolécules : cas de l'insuline/récepteur de l'insuline et le sélénium*, Université Abou- Bekr . Belkaid – Tlemcen ,2017.
- [7]. <https://fr.freedownloadmanager.org/Windows-PC/ChemDraw-Pro.html>.
- [8]. *Protein Data Bank (PDB). Biological Macromolecular Resource* . <http://www.pdb.org/pdb/home>.
- [9]. Stanislas. D, *Les logiciels de visualisation moléculaire dans l'enseignement des sciences de la vie : conceptions et usages*, Thèse de doctorat, Ecole normale supérieure, Cachan, . 2012.
- [10]. « *Discovery Studio* », *Wikipedia*. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Discovery\\_Studio&oldid=915151245](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Discovery_Studio&oldid=915151245) . . sept. 11, 2019, Consulté le: nov. 19,2020. .
- [11]. Daina A., Michielin O., Zoete V. *SwissADME : A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules* *Scientific reports* . 2017 ; 7 : 42717. doi : 10.1038/srep42717.
- [12]. Y. Hassan, M. T. Sarg, M. A. El Deeb, A. H. Bayoumi, c and S. I. El Rabeb. *Facile Synthesis and Anticancer Activity Study of Novel Series of Substituted and Fused . Coumarin Derivatives* *J. Heterocyclic Chem.* 00, 00 (2018).



- [13]. Mercader A.G., Duchowicz P.R., Fernandez F.M., Castro E.A., Bennardi D.O., Autino J.C., Romanelli G.P., QSAR prediction of inhibition of aldose reductase for flavonoids, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 7470-7476.
- [14]. A. Imberty, K. D. Hardman, J.P. Carver, S. Perez; *Molecularofprotein \_carbohydrate interactions Docking of monosaccharides in the binding site of concavaline A.*, *Glycobiology*, . 1991, 1, 631 - 642.
- [15]. Zhang. Z, et al, *Identification of cavities on protein surface using multiple computational approaches for drug . binding site prediction.* *Bioinformatics*, 27(15): p. 2083-2088, 2011.
- [16]. Raphaël. B, *Déchiffrer le code histone : épigénétique et toxicologie placentaire, PhD thesis, Université René. Descartes*, 2014.
- [17]. Gabb J., Jackson R.M., Sternberg M.J.E. *Modelling protein docking using shape complementarity. electrostatics and biochemical information.* *Journal of Molecular Biology.* 1997 ;272: 106-120.
- [18] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Delivery Rev.* 46, 3-26. 2001.
- [19] Veber DF1, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem.* Jun 6;45(12):2615-23. 2002.
- [20] Egan WJ1, Merz KM Jr, Baldwin JJ. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J Med Chem.* Oct 19;43(21):3867-77. 2000
- [21] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46:3–26..

# Conclusion Générale

### Conclusion :

Notre objectif essentiel était de nous initier au docking moléculaire afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de L'aldose réductase ; cible thérapeutique très utilisée en médecine pour le traitement de diabète.

Afin d'atteindre cet objectif nous sommes passés par deux étapes :

Dans une premier étape, nous avons utilisés la technique de docking moléculaire sur une série qui contient 29 molécules de flavonoïde afin d'étudier leurs mode d'interaction vis à- vis de notre cible AR et ces molécules .L'outil informatique utilisé pour le docking est MOE .Ce programme a été développé pour aider à la mise au point de molécules à activité thérapeutique.

1. L'étude par docking a révélé que les ligands L25,L10,L15,L22,L20,L16,L27,L1 sont des meilleurs complexes, et cela justifie par la présence de différents types d'interactions, en plus que ces ligands ont des niveaux d'énergie de score les plus bas a l'énergie de score de ligand de référence . Les résultats de docking indiquent que les meilleurs des complexes ont montré des interactions de liaison hydrogène avec Les acides aminés suivants, HIS110, TYR48, LEU300, GLN183.
2. L'analyse des propriétés Drug likeness montre que ces ligands utilisés dans cette étude répondent à la règle de Lipinski. Veber Muegge, Egan et Ghose.

## ***Résumé :***

Le diabète est une maladie très répandue dans le monde entier. Dans notre travail, nous avons fait appel aux approches par docking moléculaire avec MOE afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de l'aldose réductase ; cible thérapeutique validée pour le traitement de diabète.

L'analyse de docking moléculaire de dérivés de flavonoïdes permet à sélectionner des ligands intéressants qui ont théoriquement des valeurs d'énergie plus faibles L01, L10, L15, L16, L20, L22, L25, L27. Ces ligands ont été soumises à la prédiction des propriétés drug likennes , peut être d'une importance soutien à l'identification de nouvelles molécules a visée thérapeutique.

## ***Abstract:***

Diabetes is a very common disease all over the world. In our work, we have used molecular docking methods with MOE to propose new inhibitors aldose reductase; The therapeutic goal of treating diabetes has been validated.

Molecular docking analysis of flavonoid derivatives allows selection of interesting bonds that theoretically have lower energy values L01, L10, L15, L16, L20, L22, L25, L27. These linkages have been subject to predicted drug-like properties, which may be of interest in supporting the identification of new molecules for therapeutic purposes.