



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU- BEKR BELKAID - TLEMCEM

# MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

## MASTER EN CHIMIE

Spécialité: *Chimie des produits naturels*

Par : Medjahdi Fatima Zohra

Sur le thème

---

# ETUDE DE QUELQUES INHIBITEURS HYPOCHOLESTEROLEMIANTS PAR DOCKING MOLECULAIRE

---

Soutenu en ligne, le 11 JUILLET 2021 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr GHALEM Said	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mme BOUKLI HACENE Faiza	Maitre de conférences B	Université de Tlemcen	Encadrante
Mme BENYAROU Meriem	Professeur	Université de Tlemcen	Examinatrice

*Année Universitaire : 2020 ~ 2021*

## *Dédicaces*

### *Je dédie ce travail*

*A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.*

*Mon adorable mère Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

*Mon Chère père, Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'un père puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je prie Dieu, le tout-puissant, de l'accueillir en son vaste paradis. Amen.*

*A mes chères sœurs Iman, Nour el Houda et Aicha. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. J'ai de la chance de t'avoir. Que Dieu vous garde.*

*A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ce projet, ma chère amie Boudjemaa Chaimaa. Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite. J'espère que nous resterons toujours aussi unis.*

*Mlle. Medjahdi Fatima Zohra*

## *Remerciements*

*Tout d'abord nous adressons nos plus sincères sentiments de reconnaissance et de remerciement envers **ALLAH**, le clément et le miséricordieux, lequel nous accordé la force et le courage de mener bien ce modeste travail.*

*Ma gratitude s'adresse à **Dr.Merad Boukli Hacene Faiza** enseignante à l'université de Tlemcen, pour son encadrement, son orientation, ses conseils et la disponibilité qu'elle nous a témoignée pour nous permettre de mener à bien ce travail.*

*Je tiens à remercier **Professeur GHALEM Said** enseignant à l'université de Tlemcen et Directeur du laboratoire de recherche **LASNABIO** "Substances naturelles et bioactives" pour l'honneur qu'il me fait de présider ce jury.*

*J'adresse mes vifs et sincères remerciements au **Professeur M. BENYAROU**, Professeur à l'université de Tlemcen pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Enfin, nos remerciements à tous nos amis, nos collègues qui nous ont soutenu été encouragé pour la réalisation de cet humble mémoire.*

# Sommaire

<i>Dédicaces</i> .....	III
<i>Remerciements</i> .....	IV
<i>Liste des figures</i> .....	VII
<i>Liste des tableaux</i> .....	VII
<i>Liste des abréviations</i> .....	VIII
<i>Introduction Générale</i> .....	1
<i>I.1 Physiopathologie de la maladie :</i> .....	5
<i>I.2 Classification de l'hypercholestérolémie :</i> .....	6
<i>I.2.1 Primaire:</i> .....	6
<i>I.2.2 Secondaire:</i> .....	6
<i>I.3 Causes de l'hypercholestérolémie :</i> .....	7
<i>I-4 Les conséquences d'une hypercholestérolémie :</i> .....	7
<i>I.5 Mesures Hygiéno-diététiques :</i> .....	7
<i>I.6 L'enzyme HMG-CoA Réductase :</i> .....	8
<i>I-7 Médicamenst utilisés dans le traitement de l'hypercholestérolémie :</i> .....	9
<i>I.7.1 Les statines:</i> .....	9
<i>I.7.1.1 Liste des statines commercialisées:</i> .....	10
<i>I.7.1.3 Quand prescrire une statine?</i> .....	11
<i>I.7.1.4 Limite des statines:</i> .....	12
<i>I-8 Travaux antérieurs :</i> .....	12
<i>II.1 Introduction :</i> .....	16
<i>II.2 La mécanique moléculaire :</i> .....	16
<i>II.2.1 Champ de Force en mécanique moléculaire :</i> .....	17
<i>II.3 Dynamique moléculaire :</i> .....	18
<i>II.3.1 Calcul de dynamique moléculaire :</i> .....	18
<i>II.4 Docking moléculaire :</i> .....	18
<i>II.4.1 Etapes de Docking Moléculaire :</i> .....	20
<i>II.4.2 Fonctions de scores :</i> .....	20
<i>II.4.3 Algorithme du docking :</i> .....	21
<i>III.1 Introduction :</i> .....	23
<i>III.2 Matériels et méthodes :</i> .....	24
<i>III.2.1 Ordinateur :</i> .....	24

<i>III.2.2</i>	<i>Banque de données :</i> .....	24
<i>III.2.3</i>	<i>Logiciel utilisé :</i> .....	25
<i>III.2.4</i>	<i>Le protocole de calcul :</i> .....	25
<i>III.2.4.1</i>	<i>Préparations de l'enzyme :</i> .....	25
<i>III.2.4.2</i>	<i>Préparation des ligands :</i> .....	28
<i>III.2.5</i>	<i>Docking moléculaire :</i> .....	30
<i>III.2.6</i>	<i>Utilisation de ADME :</i> .....	30
<i>III.3</i>	<i>Résultat et discussion :</i> .....	31
<i>III.3.1</i>	<i>Résultats</i> .....	31
<i>III.3.2</i>	<i>Discussion</i> .....	34
	<i>Conclusion Générale</i> .....	38

## *Liste des figures*

Figure 1: Plaque d'athérome .....	5
Figure 2: Les conséquences de l'hypercholestérolémie [4] .....	7
Figure 3: Activités physique .....	8
Figure 4: 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA réductase .....	8
Figure 5: Synthèse de cholestérol.....	9
Figure 6: Statine .....	9
Figure 7: Structurel similaire entre compactin et HMG CoA .....	10
Figure 8: Les classes pharmaceutiques de statine .....	11
Figure 9: Structure des stilbènes testés.....	12

Figure 1 : Principe général d'un programme de Docking .....	19
---	----

Figure 1: L'interface de la Protéine Data Bank (PDB) .....	24
Figure 2: L'interface de la Pubchem .....	25
Figure 3: l'enzyme tétramère de 1DQ8 .....	26
Figure 4: l'enzyme simplifié de 1DQ8.....	26
Figure 5: Diagramme d'interaction Lig4-1DQ8 .....	35
Figure 6: œuf bouilli de ligand4 .....	36

## *Liste des tableaux*

Tableau 1: Données cristallographique pour l'enzyme 1DQ8 .....	27
Tableau 2: Propriétés pour les neuf inhibiteurs.....	28
Tableau 3: Structures chimiques pour les neuf inhibiteurs .....	28
Tableau 4: descripteurs moléculaires des ligands .....	31
Tableau 5: Interactions des différents ligands avec le site actif de 1DQ8 .....	31
Tableau 6: le score (énergies) des complexes 1DQ8_ligand .....	32
Tableau 7 : Résultats des propriétés pharmacocinétiques des ligands .....	33

## *Liste des abréviations*

### **A**

ADH : Hypercholestérolémie autosomique dominante

ARH : Hypercholestérolémie autosomique récessive

### **H**

HA: Acceptor Hydrogene

HD: Donnor Hydrogene

HDL: High Density Lipoprotein

HF: Hypercholestérolémie familiale

HMG-CoA R: 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-Coenzyme A réductase

### **I**

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

### **L**

LDL: low density lipoprotein

### **M**

MM : mécanique moléculaire

MOE: Molecular Operating Environment

### **N**

NCBI : le Centre national de l'information sur la technologie BIO

### **P**

PDB: Protein Data Bank

PH : Hypercholestérolémie polygénique

### **R**

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

# **Introduction Générale**



## *Introduction Générale*

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque majeur d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires <sup>[1]</sup>. L'athérosclérose est une cause fondamentale de la maladie coronarienne, qui est devenue l'une des principales causes de décès dans le monde <sup>[2,3]</sup>. L'augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires semble être due au mode de vie sédentaire et à une alimentation riche en graisses et en protéines <sup>[4,5]</sup>.

Le traitement de l'hypercholestérolémie réduit le taux de cholestérol dans le sang, ce qui réduit le risque de maladie cardiovasculaire <sup>[6]</sup>. La 3-Hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase catalyse l'étape limitant le taux de synthèse du cholestérol dans le foie <sup>[7]</sup>

Les statines telles que l'atorvastatine, la pravastatine, la simvastatine et la lovastatines ont une classe de molécules commercialisés en tant qu'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et sont prises par des millions de personnes dans le monde entier pour réduire leur taux de cholestérol. Cependant, les statines peuvent provoquer des effets secondaires, notamment une myopathie, et une élévation des enzymes hépatiques voir hépatotoxicité <sup>[8,9]</sup>.

Compte tenu de cela, le développement et l'application de nouvelles méthodes pour inhiber l'HMG-CoAR est susceptible de jouer un rôle de plus en plus important dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

Les Stilbènes et leurs dérivés ont attiré l'attention en raison de leurs diverses structures chimiques et de leurs applications pharmacologiques potentielles <sup>[9,10]</sup>. Des chercheurs ont mené une étude sur une classe de stilbène hydroxylé qui sont le resvératrol et leur similaires, avec résultat réduction de la synthèse du cholestérol <sup>[11,12]</sup>.

L'objectif de ce travail consiste à étudier l'inhibition de 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA réductase par différents ligands tel que d'autres dérivés de stilbène en utilisant les méthodes de modélisation moléculaire.

Notre travail s'articule autour de trois chapitres.

Nous commençons par une introduction générale

Le premier chapitre portera sur une étude bibliographique sur l'hypercholestérolémie.

Dans le deuxième chapitre, nous évoquerons des généralités sur la modélisation moléculaire.

Le dernier chapitre (matériel et méthode + résultats et discussion) présente les résultats obtenus et discussion de l'étude de l'interaction de quelque inhibiteurs hypocholestérolémiant (dérivés de stilbène) avec l'enzyme HMG Co A reductase par docking moléculaire.

Enfin nous achèverons par une conclusion générale qui résume l'ensemble des résultats obtenus.

## Références

- [1] Chan, J.; Karere, G. M.; Cox, L. A.; VandeBerg, J. L.; Iughetti, B. P. L.; Bruzzi, P.; E. Leiva; S. Wehinger; L. Guzmán; R. Orrego; Descamps, L. T. O. S.; Bruckert, E.; Bukiya, A. N.; Rosenhouse-Dantsker, A.; Morita, T. K. Y.; MoriakiInoko; Keong, C. Y.; Cid-Conde, L.; López-Castro, J.; Mennickent, S.; Vladimirova-Kitova, L. G.; Kitov, S. I.; SafilaNaveed. *Hypercholesterolemia*; InTech, **2015**.
- [2] Ahangari, N.; GhayourMobarhan, M.; Sahebkar, A.; Pasdar, A. Molecular Aspects of Hypercholesterolemia Treatment: Current Perspectives and Hopes. *Annals of Medicine* **2018**, 50 (4), 303–311..
- [3] Zárata, A.; Manuel-Apolinar, L.; Saucedo, R.; Hernández-Valencia, M.; Basurto, L. Hypercholesterolemia As a Risk Factor for Cardiovascular Disease: Current Controversial Therapeutic Management. *Archives of MedicalResearch* **2016**, 47 (7), 491–495.
- [4] Grundy, S. M.; Stone, N. J.; Bailey, A. L.; Beam, C.; Birtcher, K. K.; Blumenthal, R. S.; Braun, L. T.; de Ferranti, S.; Faiella-Tommasino, J.; Forman, D. E.; Goldberg, R.; Heidenreich, P. A.; Hlatky, M. A.; Jones, D. W.; Lloyd-Jones, D.; Lopez-Pajares, N.; Ndumele, C. E.; Orringer, C. E.; Peralta, C. A.; Saseen, J. J.; Smith, S. C.; Sperling, L.; Virani, S. S.; Yeboah, J. **2018**  
 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **2019**, 139 (25).
- [5] Callias, C. Les alicaments dans la lutte contre l’hypercholestérolémie. **2007**, 18
- [6] Slater, E. E.; MacDonald, J. S. Mechanism of Action and Biological Profile of HMG CoA Reductase Inhibitors: A New Therapeutic Alternative. *36 (Supplement 3)*, 72–82. **2015**
- [7] Arantes, AA; Falé, PL; Costa, LCB; Pacheco, R.; Ascensão, L.; Serralheiro, ML Inhibition of HMG-CoA reductase activity and cholesterol permeation through Caco-2 cells by caffeoylquinic acids from Vernoniacondensata leaves. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2016**, 26, 738–743.
- [8] Hartanti, L.; Yonas, SMK; Mustamu, JJ; Wijaya, S.; Setiawan, HK; Soegianto, L. Influence of extraction methods of bay leaves (*Syzygiumpolyanthum*) on antioxidant and HMG-CoA reductase inhibitory activity. *Heliyon* **2019**, 5, 01485.

[9]Gesto, DS; Cerqueira, NM; Ramos, MJ; Fernandes, PA Discovery of new druggable sites in the anti-cholesterol target HMG-CoA reductase by computational alanine scanning mutagenesis. *J. Mol. Model.* **2014**, 20, 217

[10]CsillaZsuzsannaDávid, JuditHohmann and Andrea Vasas. Chemistry and Pharmacology of CyperaceaeStilbenoids: A Review. *Molecules.***2021**, 26, 2794.

[11]Islam R, Zaman A, Jahan I, Chakravorty R. In silico QSAR analysis of quercetin reveals its potential as therapeutic drug for Alzheimer ' s disease. *J Young Pharm* **2013**;5(4):173–9.

[12]Zhou Y, Wu WH, Zhao QB, Wang XY, Bao B. Inhibition of HMG-CoA reductase by MFS, a purified extract from the fermentation of marine fungus *Fusariumsolani* FG319, and optimization of MFS production using response surface methodology. *Chin.J.Nt.Med.***2015**;13(5):346–54.

# Chapitre I : l'hypercholestérolémie

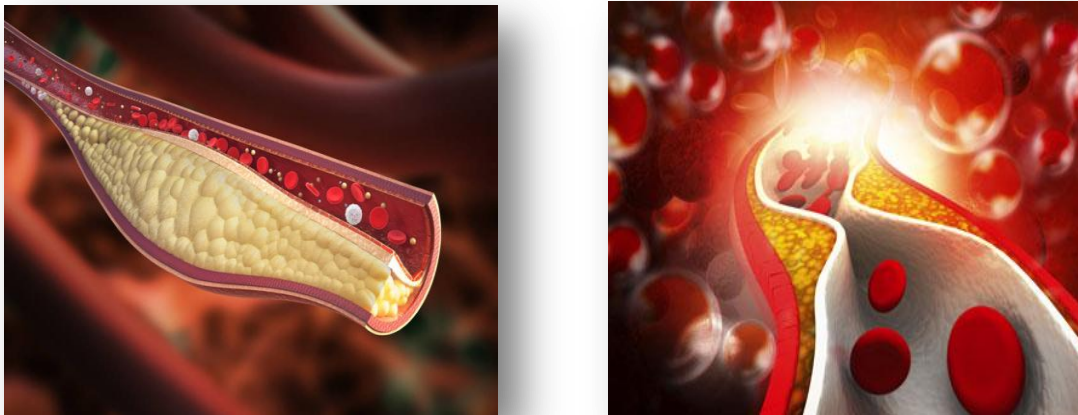
### *I.1 Physiopathologie de la maladie :*

Le cholestérol est l'une des substances corporelles présentes dans le sang et importante pour la santé.

On parle d'hypercholestérolémie lorsque le taux de cholestérol (LDL) présent dans le sang est supérieur à nos besoins réels<sup>[1,2]</sup>. Quand ce n'est pas traité ça risque de développer une maladie coronarienne.<sup>[4]</sup>

L'excès non utilisé par les cellules favorise un dépôt contre les parois des vaisseaux et s'il n'est pas récupéré et ramené au foie par les HDL, il provoque une obstruction des artères amenant à l'infarctus.<sup>[3]</sup>

De plus, les lipoprotéines HDL ne sont pas nocives (elles servent de «nettoyants artériels»). Par conséquent, il est également nécessaire d'examiner la relation entre le cholestérol total et le niveau de lipoprotéines HDL dans le sang (cholestérol total/HDL), une valeur normale considérée inférieure ou égale à 4,5. Sinon, nous parlons fréquemment de l'hypercholestérolémie.<sup>[1]</sup>



**Figure 1: Plaque d'athérome**

## ***1.2 Classification de l'hypercholestérolémie :***

D'un point de vue étiologique, l'hypercholestérolémie peut être classée en :<sup>[5]</sup>

### ***1.2.1 Primaire:***

Troubles du métabolisme des lipides avec génétique, famille (de nombreux cas dans la même famille) ou dans des cas isolés, sans mutation génétique connue ou sans agrégation familiale, lorsque des causes secondaires ont été jetées. Ce groupe comprend:

❖ L'hypercholestérolémie familiale (HF), qui comprend :

- ✓ Hypercholestérolémie autosomique dominante (ADH)
- ✓ FH par mutations du récepteur du LDL (LDLR).
- ✓ Hypercholestérolémie autosomique récessive (ARH ou FH2)
- ✓ Hypercholestérolémie polygénique (PH)

### ***1.2.2 Secondaire:***

L'hypercholestérolémie peut être le résultat d'une maladie (comme le diabète), d'une maladie (comme l'obésité, le vieillissement) ou d'un mode de vie (comme le tabagisme, le manque d'exercice physique ou le stress psychosocial).

Une alimentation riche en cholestérol et en acides gras trans, une alimentation pauvre en acides gras oméga-3 et une synthèse hépatique insuffisante des homologues supérieurs des acides oméga-3 dans les légumes peuvent augmenter l'hypercholestérolémie.

L'insuffisance rénale chronique, le syndrome néphrotique et l'hypothyroïdie sont généralement des causes de taux élevés de triglycérides et de cholestérol. Certains médicaments (tels que la progestérone et les pilules d'œstrogène-progestérone), la corticothérapie, les diurétiques thiazidiques et les bêta-bloquants nécessitent une surveillance de l'état lipidique car ils augmentent le taux de cholestérol et augmentent le risque cardiovasculaire.<sup>[2]</sup>

### ***1.3 Causes de l'hypercholestérolémie :***

Apparemment les hypercholestérolémies pourraient avoir plusieurs causes suivant les cas: hypercholestérolémie familiale due à un défaut chromosomique d'un côté, et de l'autre une hypercholestérolémie due à une trop grande consommation de graisses (hyperlipidémie) ou due à une consommation excessive de graisses aux effets néfastes.<sup>[4]</sup>

### ***1-4 Les conséquences d'une hypercholestérolémie :***



**Accident vasculaire cérébrale**

**Crise cardiaque**

**Maladie vasculaire des  
des jambes**

**Figure 2: Les conséquences de l'hypercholestérolémie [4]**

### ***1.5 Mesures Hygiéno-diététiques :***

L'objectif principal du traitement alimentaire de l'hypercholestérolémie est la réduction du risque de complications cardiovasculaires, limitant les dépôts d'excès de cholestérol.<sup>[3]</sup>

Lorsque le taux de cholestérol est élevé, il est possible de le réduire en valeurs normales par la pratique de l'activité physique et de l'adaptation d'une alimentation équilibrée.<sup>[6]</sup>



Les activités sont recommandées telles que la marche, la natation, le cyclisme. Exercice régulier, selon les patients, augmente le taux de bon cholestérol entre 10 et 20%. C'est la même chose avec une perte comprise entre 3 et 5 kilos, atteindre et maintenir un poids sain. [8]

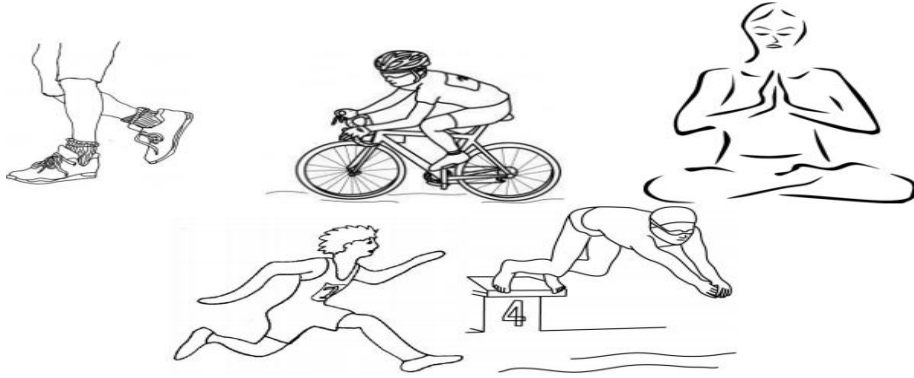


Figure 3: Activités physique

### I.6 L'enzyme HMG-CoARéductase :

HMG-CoARéductase est une glycoprotéine transmembranaire limitant la vitesse qui catalyse une étape clé de la voie du mévalonate, qui est impliquée dans la synthèse de composés naturels essentiels dont les stérols tels que le cholestérol, l'hème, les ubiquinones , hormones dérivées d'isoprénoïdes et vitamine D. [10]

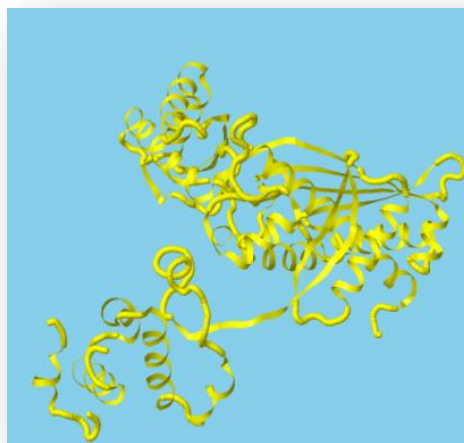


Figure 4: 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA réductase

3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase catalyse la formation du mévalonate, l'étape engagée dans la biosynthèse des stérols et des isoprénoïdes. L'activité de HMG-CoA Réductase est contrôlée par synthèse, dégradation et phosphorylation pour maintenir la concentration des produits dérivés du mévalonate.<sup>[11]</sup>

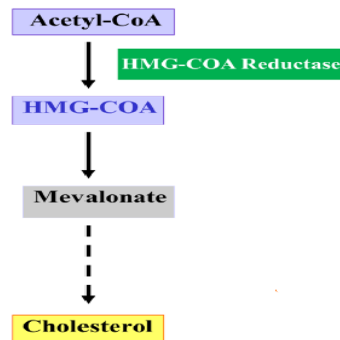


Figure 5: Synthèse de cholestérol

### *1-7 Médicament utilisés dans le traitement de l'hypercholestérolémie :*

L'action des médicaments modernes repose sur les mêmes mécanismes que ceux qui régissent les fonctions des êtres vivants présents dans la nature.<sup>[12]</sup>

#### *1.7.1 Les statines:*

Les médicaments de la classe Statine inhibent HMG COA réductase, enzymatique clé, puis réduire la biosynthèse du cholestérol. Ce sont les molécules qui ont plus de manifestation au niveau scientifique.<sup>[13]</sup>



Figure 6: Statine

Les statines font actuellement partie du groupe de médicaments le plus prescrit au monde. [12]

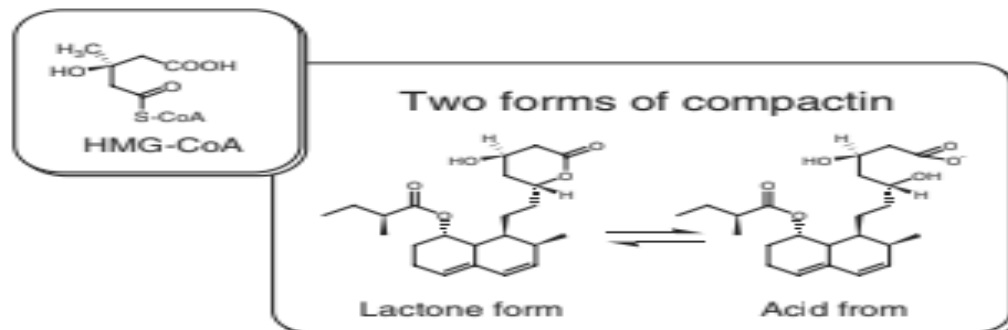
Les statines sont des agents de première classe pour abaisser le miroir LDL. Si un déchet suffisant n'est pas obtenu dans LDL, vous pouvez envisager une statine plus forte. [6]

Les statines sont largement utilisées pour le traitement de l'hypercholestérolémie. Ils réduisent de manière motivée par HMG-COA, réduisant ainsi les taux des LDL plutôt que d'autres médicaments.

### ***1.7.1.1 Liste des statines commercialisées:***

- Atorvastatine 10, 20, 40 ou 80 mg (Tahor ®)
- Fluvastatine 20, 40 ou 80 mg en LP (Fractal ® et Lescol ®)
- Pravastatine 10, 20 ou 40 mg (Elisor ® ou Vasten ®)
- Simvastatine 5, 10 20 ou 40 mg (Lodales ® ou Zocor ®)

La caractéristique structurelle commune de toutes les statines est une chaîne latérale qui existe soit sous forme de cycle fermé (inactif, lactone), soit sous forme de cycle ouvert (actif, acide). [15]



**Figure 7: Structurel similaire entre compactin et HMG CoA**

La famille de statines consiste en huit composés uniques naturellement dérivés ou chimiquement synthétisés.<sup>[6]</sup> Les dérivés de la fermentation fongique comprennent une pravastatine, une simvastatine et une lovastatine, tandis que la fluvastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine sont des composés synthétiques.

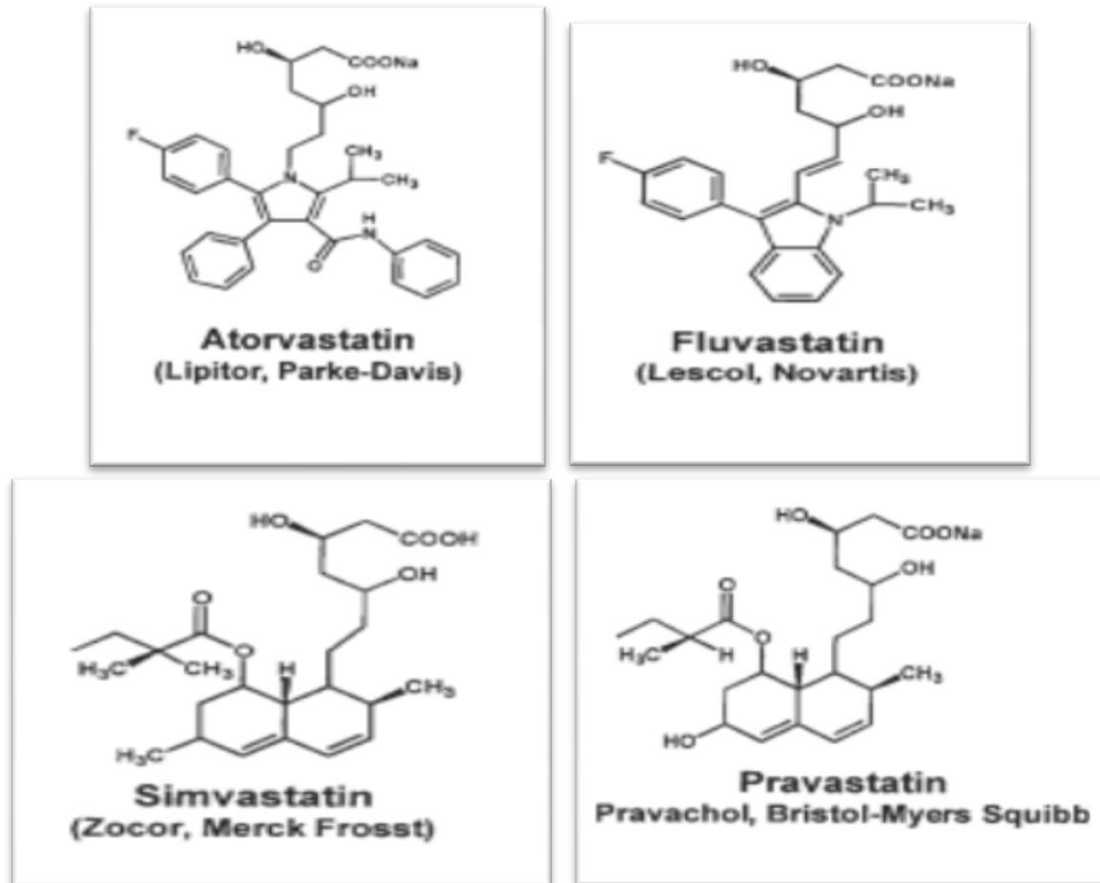


Figure 8: Les classes pharmaceutiques de statine

### 1.7.1.3 Quand prescrire une statine?

Les statines permettent de limiter le développement des plaques dans les artères et de réduire le risque de répétition de l'infarctus.<sup>[13]</sup>

Les statines font partie des inhibiteurs de la HMG CoA réductase. Principalement métabolisé du cytochrome hépatique, leur utilisation est généralement tolérée: cependant, un trouble de la transaminase asymptomatique peut survenir dans des situations de risque.<sup>[2]</sup>

#### I.7.1.4 Limite des statines:

Leurs principaux effets secondaires importants sont patient- et dose dépendants: intolérance à la molécule, toxicité hépatique avec augmentation des transaminases; douleurs musculaires et articulaires et fatigue. <sup>[15]</sup>

#### I-8 Travaux antérieurs :

Keun-Tae Park et collaborateurs ont étudié les activités inhibitrices de cinq stilbènes contre la HMG-CoA réductase et la squalène synthase, qui sont des enzymes clés dans la biosynthèse du cholestérol dans le foie. Tous les stilbènes testés ont montré un effet inhibiteur sur les deux enzymes. Le groupe méthoxy des stilbènes méthoxylés pourrait renforcer l'activité inhibitrice contre l'HMG-CoA réductase et la squalène synthase.

En se basant sur les résultats obtenus dans cette étude, les stilbènes évalués, en particulier l'aglycone méthoxylé le Rhapontin pourrait avoir un potentiel en tant qu'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et de la squalène synthase et qui pourraient être utilisés comme médicaments pour réduire le taux de cholestérol sanguin. <sup>[16]</sup>

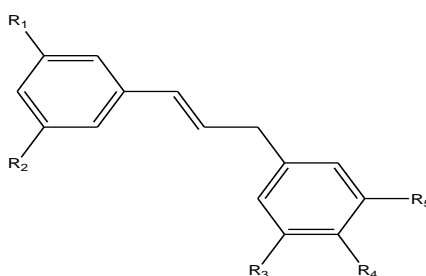


Figure 9: Structure des stilbènes testés

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Mulberroside	OGIC	OH	OH	H	OGIC
Oxyresveratrol-3-O-glucoside	OGIC	OH	OH	H	OH
Oxyresveratro	OH	OH	OH	H	OH
Rhapontin	OGIC	OH	H	OH	OCH <sub>3</sub>
Rhapontigenin	OH	OH	H	OH	OCH <sub>3</sub>

D'autre part, une étude sur l'inhibition de la HMG-COA réductase (code d'accès 1HW9) par les stilbènes tel que le trans-resvératrol et ses similaires montre une bonne inhibition <sup>[17]</sup>

	Constante d'inhibition 1HW9
trans-resveratrol	4,11 $\mu$ M
Piceid	428,71 nM
Gnetin	144,31 nM
Gnetol	44,05 $\mu$ M
Isorhapontigenin	2,68 $\mu$ M
Viniferin	5,87 $\mu$ M
Gnemonoside	29,89 nM
Latifolol	349,39 $\mu$ M
Pravastatin	1,81 $\mu$ M
Rosuvastatin	163,2 nM

## Références

- [1] Chan, J.; Karere, G. M.; Cox, L. A.; VandeBerg, J. L.; Iughetti, B. P. L.; Bruzzi, P.; E. Leiva; S. Wehinger; L. Guzmán; R. Orrego; Descamps, L. T. O. S.; Bruckert, E.; Bukiya, A. N.; Rosenhouse-Dantsker, A.; Morita, T. K. Y.; MoriakiInoko; Keong, C. Y.; Cid-Conde, L.; López-Castro, J.; Mennickent, S.; Vladimirova-Kitova, L. G.; Kitov, S. I.; SafilaNaveed. *Hypercholesterolemia*; InTech, **2015**.
- [2] Callias, C. Les alicaments dans la lutte contre l'hypercholestérolémie. **2007**, 18
- [3]Zárate, A.; Manuel-Apolinar, L.; Saucedo, R.; Hernández-Valencia, M.; Basurto, L. Hypercholesterolemia As a Risk Factor for Cardiovascular Disease: Current Controversial Therapeutic Management. *Archives of Medical Research***2016**, 47 (7), 491–495
- [4]Ahangari, N.; GhayourMobarhan, M.; Sahebkar, A.; Pasdar, A. Molecular Aspects of Hypercholesterolemia Treatment: Current Perspectives and Hopes. *Annals of Medicine***2018**, 50 (4), 303–311.
- [5] Slater, E. E.; MacDonald, J. S. Mechanism of Action and Biological Profile of HMG CoA Reductase Inhibitors: A New Therapeutic Alternative.36 (Supplement 3), 72–82.
- [6]Medani, K.; Mansour, M.; Mohamed, E.; Alfheid, F.; Alghamdi, T.; Sami, W.; Abdalla, S.; Zahrani, M. Prevalence and Risk Factors of Hypercholesterolemia in Majmaah, Saudi Arabia. *Majmaah J Heal Sci***2018**, 7 (2), 34.

- [7] Martinez-Hervas, S.; Ascaso, J. F. Hypercholesterolemia. In *Encyclopedia of Endocrine Diseases*; Elsevier, 2019; pp 320–326.
- [8] Levine, G. N. Hypercholesterolemia. In *Cardiology Secrets*; Elsevier, 2014; pp 306–311.
- [9] Costil, V.; Létard, J.-C.; Guérineau, Y.; Jégo, A.-S.; Canard, J.-M.; Faure, P.; Devulder, F.; Tarrerias, A.-L.; Pingannaud, M.-P. Conseils alimentaires pour prévenir les risques cardiovasculaires et les troubles lipidiques (cholestérol, triglycérides). 2.
- [10] Singh, N.; Tamariz, J.; Chamorro, G.; Medina-Franco, J. L. Inhibitors of HMG-CoA Reductase: Current and Future Prospects. 12.
- [11] Istvan, E. S.; Palnitkar, M.; Buchanan, S. K.; Deisenhofer, J. Crystal Structure of the Catalytic Portion of Human HMG-CoA Reductase: Insights into Regulation of Activity and Catalysis. 12.
- [12] Cicero, A. F. G.; Fogacci, F.; Zambon, A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* **2021**, 77 (5), 620–628..
- [13] Stancu, C.; Sima, A. Statins: Mechanism of Action and Effects. *J Cellular Mol Med* **2001**, 5 (4), 378–387..
- [14] Wong, W. W.-L.; Dimitroulakos, J.; Minden, M.; Penn, L. HMG-CoA Reductase Inhibitors and the Malignant Cell: The Statin Family of Drugs as Triggers of Tumor-Specific Apoptosis. *Leukemia* **2002**, 16 (4), 508–519.
- [15] Hsu, I.; Spinier, S. A.; Johnson, N. E. Comparative Evaluation of the Safety and Efficacy of HMG-CoA Reductase Inhibitor Monotherapy in the Treatment of Primary Hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* **2016**, 29 (7–8), 743–759.
- [16] Keun-Tae Park, Jeong-Keun Kim, and Young-Hee Lim. Deglycosylation of Stilbene Glucoside Compounds Improves Inhibition of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase and Squalene Synthase Activities. *Food Sci. Biotechnol.* 23(2): 647-651; 2014.
- [17] Kholid Abdul Hafidz, Nuraini Puspitasari, Azminah, Arry Yanuar, Yuditya Artha, Abdul Mun'im. HMG-CoA Reductase Inhibitory Activity of Gnetum gnemon Seed Extract and Identification of Potential Inhibitors for Lowering Cholesterol Level. *J Young Pharm.*; 9(4) 559-565; 2017.



# Chapitre II: la modélisation moléculaire

## ***II.1 Introduction :***

La modélisation moléculaire regroupe plusieurs disciplines, en effet, il y'a à la fois des interférences de la chimie, de la physique et de la biologie dans des programmes informatiques spécifiques afin de calculer les structures et propriétés d'entités chimiques et biochimiques (Protéines, acides nucléiques, complexes moléculaires, etc.....).<sup>[1]</sup>

Sur la base de la mécanique classique, que l'application de mécanique moléculaire surgit, elle permet de représenter un atome de système et calculer l'énergie. Les calculs pour différentes conformations de la structure considérée permettent de caractériser différents points de la surface d'énergie possible associée au système. Par conséquent, chaque point de la surface donne une possibilité d'échantillonnage qui génère un système de conformations. Cette méthode de calcul est fortement utilisée pour la description des systèmes importants dépassant des milliers d'atomes.<sup>[2]</sup>

Ces méthodes peuvent être relativement faciles et rapides, ou alors, coûteux et qui demandent des centaines d'heures sur un ordinateur.<sup>[3]</sup>

La modélisation moléculaire nous permet d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules<sup>[4]</sup>. Les molécules prennent de nombreuses conformations, dont certaines correspondent à l'interaction avec un site actif<sup>[5]</sup>.

## ***II.2 La mécanique moléculaire :***

La mécanique moléculaire est une méthode empirique pour des grands systèmes ; comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques coûteuses.<sup>[6]</sup>

La mécanique moléculaire (MM), nous permet de minimiser l'énergie afin d'obtenir des conformations à basse énergie de notre système moléculaire et par suite de réduire des forces initiales trop grandes qui aboutiront à une trajectoire aberrante.<sup>[7]</sup>

Dans le cadre de la MM on considère une molécule comme une série de masses (les atomes) reliés entre eux par des ressorts (liaisons chimiques). Les déformations structurelles peuvent avoir lieu en fonction des interactions entre les masses. <sup>[8]</sup>

La fonction d'énergie est généralement décrite en termes internes reliés directement aux liaisons covalentes des atomes (interactions liantes) et en termes externes traduisant les interactions entre atomes non liés de manière covalente (interactions non liantes). <sup>[9]</sup>

### **II.2.1 Champ de Force en mécanique moléculaire :**

Le champ de force exprime réellement à la moyenne les interactions électroniques entre les atomes. <sup>[10]</sup> reliant les déformations structurelles du système et de l'énergie potentielle. Il fait référence à la fois à l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et aux paramètres qui le composent. <sup>[11]</sup>

La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale se décompose dans une somme des termes additifs que chacune des interactions interatomiques représente. <sup>[1]</sup>

Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interactions. <sup>[12]</sup>

Dans l'expression fonctionnelle des champs de forces classiques, l'énergie potentielle totale du système (E) est exprimée comme étant la somme des contributions énergétiques des termes liés et de celles des termes non liés <sup>[12]</sup>

$$\mathbf{E_{Totale} = E_{liés} + E_{non liés}}$$

Les termes liés correspondent aux liaisons covalentes (b), angles de valence ( $\theta$ ), angles de torsion ( $\varphi$ ) et dièdres impropres ( $\omega$ ), soit :

$$\mathbf{E_{liés} = E_{liaisons covalentes} + E_{angles de valences} + E_{torsions} + E_{impropres}}$$

Les termes non liés, quant à eux, correspondent aux interactions de Van Der Waals représentées par un terme de Coulomb, soit :

$$\mathbf{E_{non liés} = E_{électrostatiques} + E_{Van Der Waals}}$$

### ***II.3 Dynamique moléculaire :***

La simulation de la dynamique moléculaire est un outil qui permet l'étude du comportement dynamique des systèmes en fonction du temps. Cette méthode peut jouer un rôle de prédiction dans de nombreux phénomènes (interaction du récepteur de ligand, diffusion de molécules, formation de structures biologiques complexes, etc...).

Elle obéit à la loi de Boltzmann, ce qui implique que les états de haute énergie sont difficilement échantillonnés. Cela signifie que les changements de conformation (le passage d'un puits potentiel à un autre) sont rarement observés (sont également appelés «événements rares»). Le seul moyen d'augmenter la probabilité d'observer ces transitions est d'étirer autant que possible, de sorte que l'intérêt de faire des simulations longues.<sup>[13]</sup>

#### ***II.3.1 Calcul de dynamique moléculaire :***

La dynamique moléculaire nécessite un ensemble de coordonnées et de vitesses initiales. La géométrie initiale utilisée provient d'une structure établie expérimentalement lorsque cela est possible, sinon il a généré de la force utilisée. L'énergie du système est minimisée pour éliminer toutes les interactions fortement défavorables que, si elles étaient conservées, interromprait la simulation. Les vitesses initiales sont attribuées aux statistiques de Boltzmann.<sup>[14]</sup>

Une dynamique moléculaire se compose de trois phases distinctes :

- Thermalisation
- Equilibration
- Dynamique ou production

### ***II.4 Docking moléculaire :***

Le Docking moléculaire vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, dans les quelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules.<sup>[1]</sup>

Un programme de docking moléculaire a pour but de prédire correctement le mode d'interaction entre deux entités chimiques, et de reconnaître parmi ceux-ci lequel est le meilleur. [12]

Docking (ancrage ou amarrage) est le nom donné aux simulations moléculaires dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un récepteur macromoléculaire (cible de docking) dont la structure tridimensionnelle est connue et d'une petite molécule (ligand). [14]

Une simulation de Docking comprend essentiellement deux étapes : le Docking proprement dit et le Scoring (figure 1).

- La première (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. [12]
- La deuxième (le Scoring) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de Docking. [2] Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées. [15]

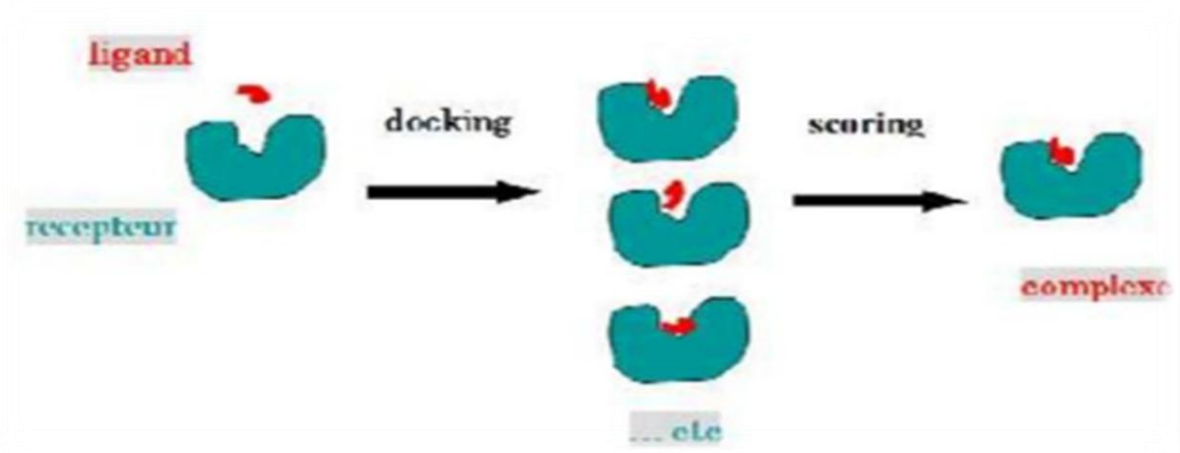


Figure 1 : Principe général d'un programme de Docking

### **II.4.1 Etapes de Docking Moléculaire :**

Deux approches sont principalement employées pour la modélisation du système protéine-ligand.<sup>[1]</sup>

La première étape consiste au téléchargement des structures chimiques des cibles à traiter (Enzyme dans notre cas), pour cela il est nécessaire d'aller directement à la Bank PDB (Protein Data Bank) (<http://www.pdb.org>) et déterminer où sont déposées les structures de ces cibles, Ensuite, la PDB contient plusieurs milliers de structures protéiques obtenues soit par cristallographie (rayons X), soit par RMN.<sup>[12]</sup>

Si la cible n'est pas encore déposée au niveau de la Bank PPB, 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 ; Après le téléchargement de la cible (PDB), nous utilisons un logiciel de visualisation pour voir avec quels ligands l'enzyme est Co-cristallisé (eau, ligands, ion, ...).<sup>[1]</sup>

La deuxième étape, concerne les structures du (ou des) ligand(s) utilisé(s) lors du Docking moléculaire. Il y a deux grandes bases de données de structures chimiques des ligands.<sup>[2]</sup>

La première représente ces structures par les programmes d'informatique de modélisation moléculaire, où les différentes structures sont générées par optimisation de géométrie.<sup>[4]</sup> Ces structures sont gouvernées par les lois de la chimie quantique. Dans le deuxième cas, elles sont obtenues à partir des bases de données comme Pub Chem Project où autres bases de données des structures. Ces dernières ont différentes extensions comme PDB, SDF...<sup>[16]</sup>

### **II.4.2 Fonctions de scores :**

La procédure d'accueil permet de générer une liste de complexes représentant les associations favorables entre le ligand et le récepteur macromoléculaire. L'étape suivante consiste à évaluer ces complexes, à trouver celui qui est le plus susceptible de reproduire au mieux le mode association réel.<sup>[1]</sup>

L'association entre protéines et ligands est gouvernée par plusieurs paramètres thermodynamiques : les interactions hydrophobes, les interactions électrostatiques et les liaisons hydrogène.<sup>[17]</sup>

### II.4.3 *Algorithme du docking :*

Les algorithmes de docking ont été conçus pour rechercher de façon objective, rapide et efficace les modes d'association protéine-ligand les plus favorables . Ces algorithmes peuvent être divisés en deux catégories principales selon la méthode utilisée :<sup>[2]</sup>

- ✓ L'ajustement de fragments.
  
- ✓ Simulation par trajectoire.
  
- ✓ L'ajustement de fragments (Reconstruction) :

Au début, le ligand est coupé sur des parties rigides et flexibles. Parmi les points où les rotations sont possibles, une ou plusieurs ancrages rigides sont définis. Ainsi, une première partie rigide interagit avec le récepteur, les pièces flexibles sont ensuite ajoutées avec une exploration d'angles de torsion. Des logiciels tels que Dock ou surflex utilisent cette approche qui permet un criblage rapide. Simulation par trajectoire (Aléatoire) :

Cette approche est plus précise: à partir d'une position initiale aléatoire, en dehors du site actif, le ligand considéré explore le site étudié par la répétition successive des mouvements et des évaluations de l'interaction ligand -récepteur.

## Références

[1] Leach A, 2001.

[2] Frenkel D et Smit B, 2002 ; Leach A, 2001 ; Santiso E et Gubbins K, 2004.

[3] Liotta D, 1988.

[4] Kollman P, 1996.

[6] Chaquin.P, 2000.

[7] Williams J et al., 1968; Burkert U et Allinger N, 1982.

[8] Williams J et al. 1968 ; Burkert U et Allinger N, 1982 ; Baaden M, 2003

[9] Laguerre M, 2007

[10] Allinger N, 1976.

[11] Allinger N, 1977.

[12] Burkert U et Allinger, 1982 ; Allinger N et al., 1989 ; Allinger N et al., 1996 ; Weiner S et al., 1984 ; Jorgensen W et Rives J, 1988 ; Van Gunsteren W et Karplus M., 1982.

[13] Foloppe N et Hubbard R, 2006

[14] D.F. Mierke , O.E. Said-Nejad , P.W. Schiller , M. Goodman , Biopolymers, 29, 179-96 (1990).

[15] Warren G et al., 2006.

[16] El Hadj said K, 2016.

[17] Foloppe N et Hubbard R, 2006.



***PARTIE***  
***EXPERIMENTALE***

# Chapitre III : Matériels et méthode

+

Résultats et discussion

## *Partie 1 : Matériels et méthode*

### *III.1 Introduction :*

L'interaction entre protéine et son substrat est la première étape de la plupart des dispositifs chimiques. Comprendre son mode de fonctionnement Ceci défini, et permet de connaître le type d'interactions et, par conséquent, il est déduit:

- Affinité entre deux molécules.
- Les distances entre les acides aminés du site actif de l'enzyme et celles des inhibiteurs.
- Énergie d'interaction

De même, la conception de nouveaux médicaments permettant d'inhiber une protéine ne peut être effectuée qu'en prédisant d'abords son affinité respective. C'est en abordant des techniques de modélisation moléculaire regroupées sous le nom "amarrage" ou "dockingmoléculaire". <sup>[1]</sup>

Le logiciel de docking est donc un outil très utile en biologie et en chimie, car la plupart des ingrédients actifs sont de petites molécules (ligands) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement des protéines. <sup>[2]</sup>

Dans ce chapitre on se propose de prédire l'affinité entre lesligands (dérivés de stilbènes) et l'enzyme HMG CoAréductasepar la méthode de docking moléculaire.

## III.2 Matériels et méthodes :

### III.2.1 Ordinateur :

Nous avons effectué nos calculs à l'aide de l'ordinateur

- Edition Windows 7 professionnel
- Processeur : Intel ® Core ™ i7-3770 CPU@ 3.40 GHZ
- Mémoire installée (RAM) :4,00 Go
- Type du système : système d'exploitation 64 bits

### III.2.2 Banque de données :

- La banque de données protéiques (PDB) est la principale banque de données des structures tridimensionnelles des macromolécules biologiques telles que les protéines. Ces structures sont déterminées principalement par cristallographie aux rayons X<sup>[3]</sup>

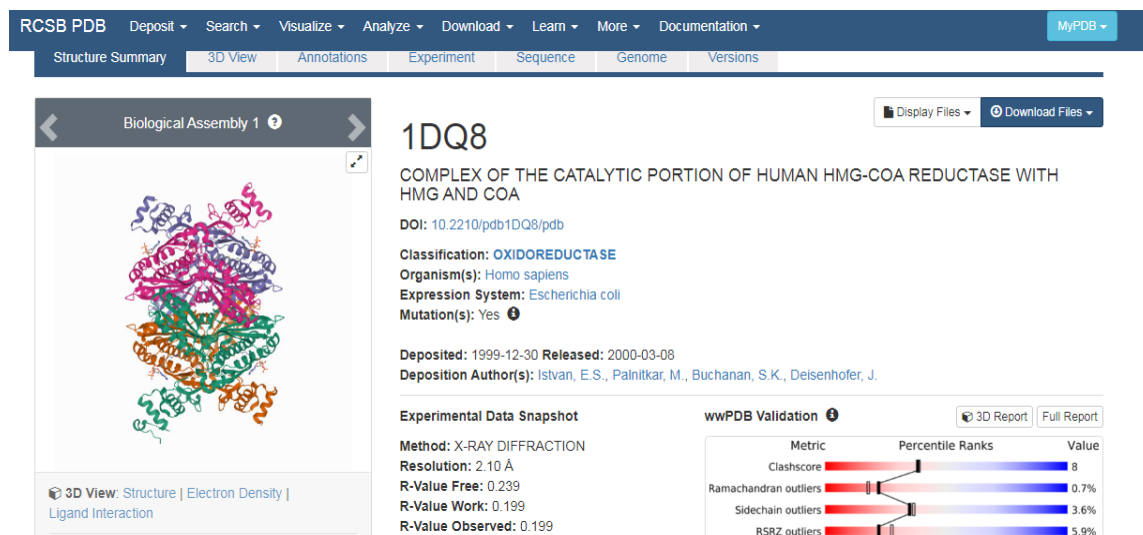


Figure 1: L'interface de la Protéine Data Bank (PDB)

- La banque de données Pubchem est une banque de données de molécules chimiques administrées par NCBI (le Centre national de l'information sur la

technologie BIO). Répertoire plus de 94 millions de composés en publiant gratuitement une grande quantité de données.<sup>[4]</sup>

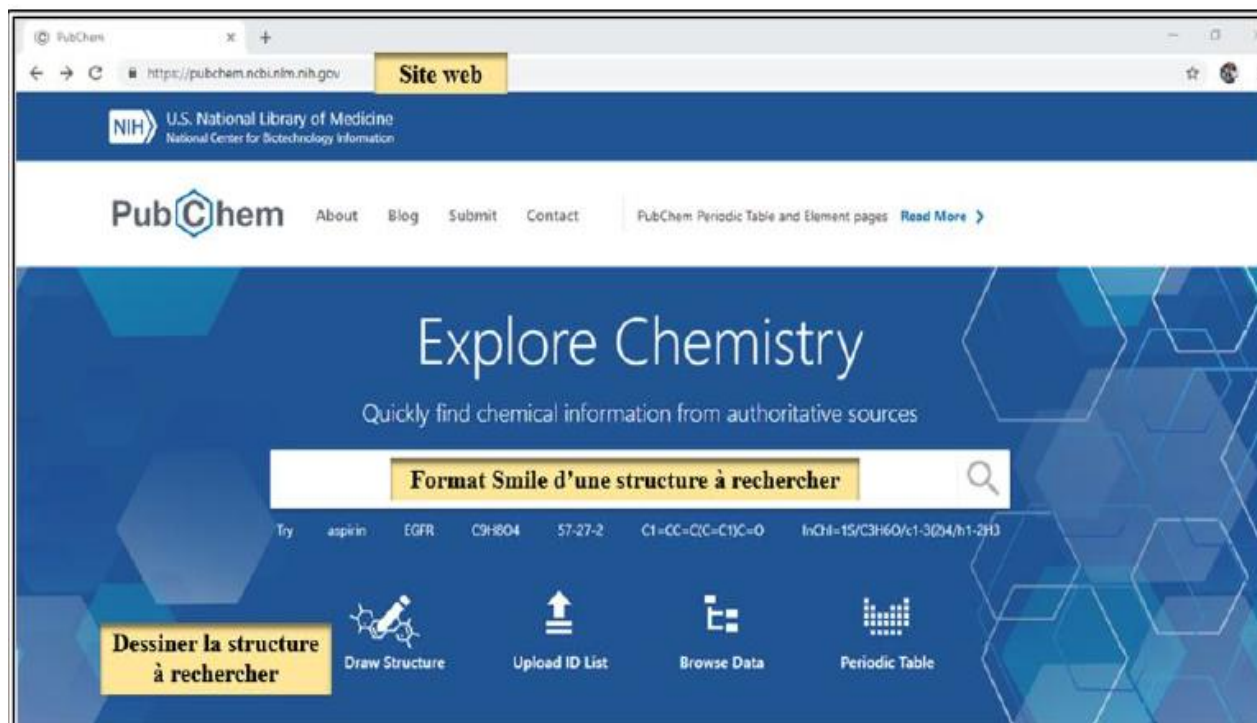


Figure 2: L'interface de la Pubchem

### III.2.3 Logiciel utilisé :

**MOE (Molecular Operating Environment) v. 2014.09.01** est un package pour dire un ensemble de logiciels pour la conception assistée par l'ordinateur de molécules envers une protéine. Il permet de dessiner des molécules, de les minimiser pour avoir la conformation la plus stable. Il permet également à plusieurs ligands de se dockeur sur le site actif d'une protéine<sup>[4]</sup> préalablement Co-cristallisant avec un cofacteur de manière subséquente.<sup>[5]</sup>

### III.2.4 Le protocole de calcul :

#### III.2.4.1 Préparations de l'enzyme :

Le téléchargement de l'enzyme a été fait à partir de la base de données BookhavenProtein Data Bank (code d'accès 1DQ8). Après le téléchargement nous avons éliminé les molécules

d'eau et les d'autres chaines pour avoir un modèle simplifié, et nous avons laissé le ligand de Co-cristallisation.

La structure tridimensionnelle de l'enzyme 1DQ8, ainsi que l'enzyme simplifié est donnée dans les figures 3 et 4.

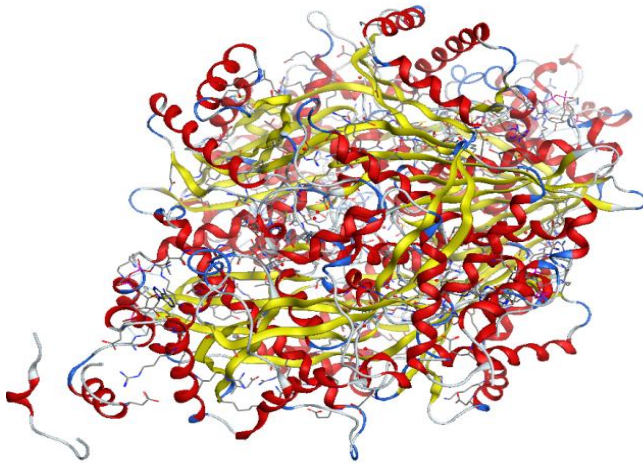


Figure 3: l'enzyme tétramère de 1DQ8

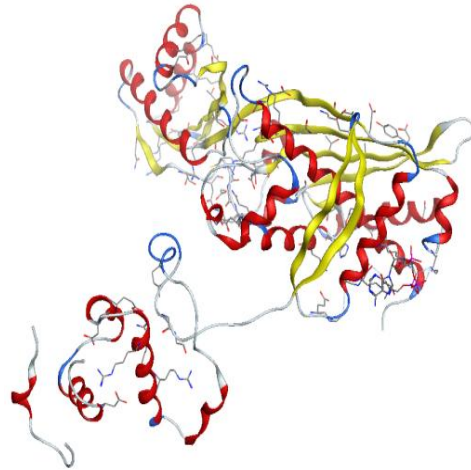
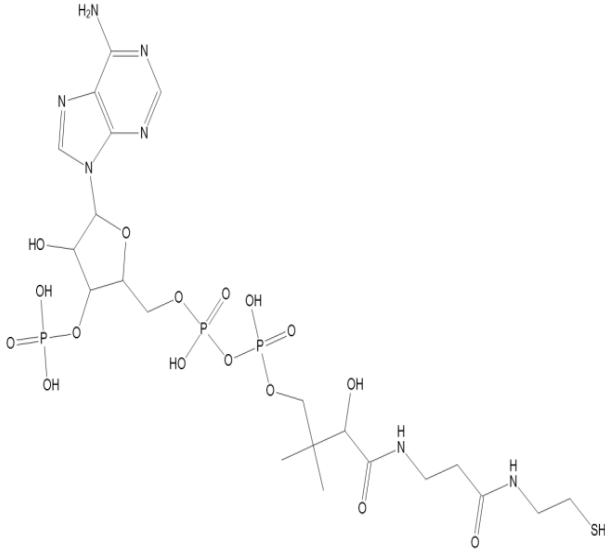


Figure 4: l'enzymesimplifié de1DQ8

Les propriétés de l'enzyme sont mentionnées dans le tableau 1.

**Tableau 1: Données cristallographique pour l'enzyme 1DQ8**

Code d'enzyme (PDB)	1DQ8
Résolution (Å)	2.10
Classification	OXIDOREDUCTASE
Inhibiteur de Co cristallisation	 <p>[[<i>(2R,3S,4R,5R)</i>-5-(6-aminopurin-9-yl)-4-hydroxy-3-phosphonooxyoxolan-2-yl]methoxyhydroxyphosphoryl] [<i>(3R)</i>-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-oxo-4-[[3-oxo-3-(2-sulfanylethylamino)propyl]amino]butyl] hydrogen phosphate</p>
Poids moléculaire Kda	767.53
Chaîne	A
Longueur (Å)	a = 75.297 b = 130.182 c = 92.547
Angle (°)	$\alpha = 90$ $\beta = 106.48$ $\gamma = 90$

### III.2.4.2 Préparation des ligands :

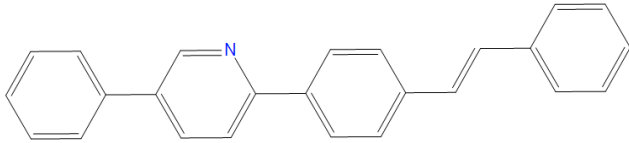
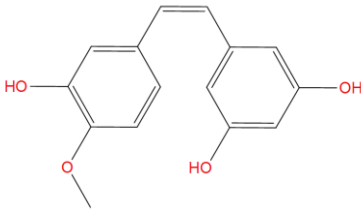
Dans notre étude nous avons choisi de travailler avec les dérivés de stilbène. Les ligands (inhibiteurs) sont téléchargés à partir de la base de données «pubchem».

**Tableau 2: Propriétés pour les neuf inhibiteurs**

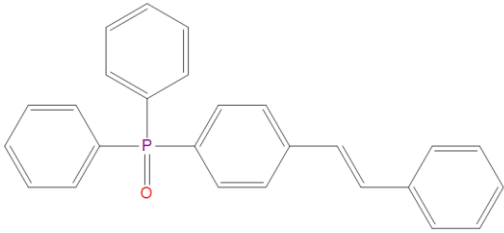
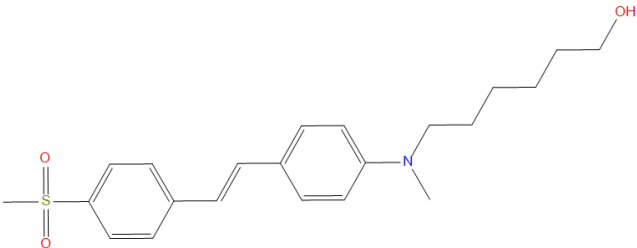
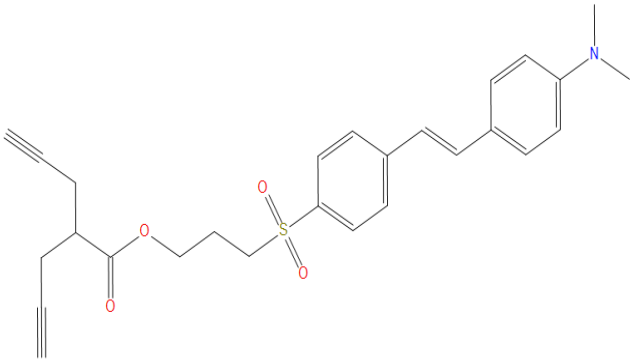
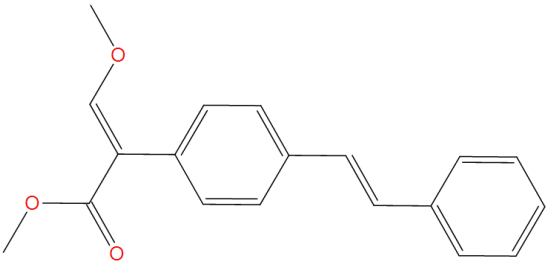
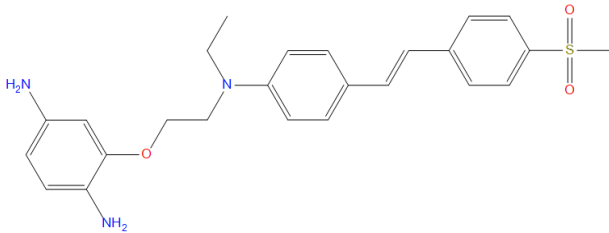
Inhibiteurs	Pubchem CID	Masse molaire (g/mol)	Formule brute
1	15253911	333,4	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> N
2	10879760	258,27	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>
3	12638636	380,4	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> OP
4	19980023	387,5	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> S
5	101925163	463,6	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub> S
6	13729883	294,3	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>
7	101695013	451,6	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
8	15664651	296,4	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>
9	15310991	359,4	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>3</sub> P

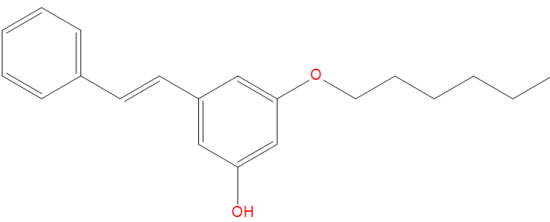
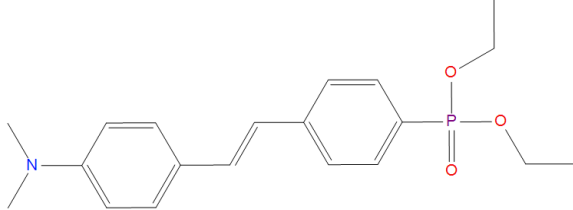
Les différentes structures chimiques des inhibiteurs sont données dans le **tableau 3**.

**Tableau 3: Structures chimiques pour les neuf inhibiteurs**

inhibiteurs	Structure chimique	Le Nom selon l'UIPAC
1		5-phenyl-2-[4-[(E)-2-phenylethenyl]phenyl]pyridine
2		5-[(Z)-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethenyl]benzene-1,3-diol



3		1-diphenylphosphoryl-4-[( <i>E</i> )-2-phenylethenyl]benzene
4		6-[ <i>N</i> -methyl-4-[( <i>E</i> )-2-(4-methylsulfonylphenyl)ethenyl]anilino]hexan-1-ol
5		3-[4-[( <i>E</i> )-2-[4-(dimethylamino)phenyl]ethenyl]phenyl]sulfonylpropyl-2-prop-2-ynylpent-4-ynoate
6		methyl ( <i>E</i> )-3-methoxy-2-[4-[( <i>E</i> )-2-phenylethenyl]phenyl]prop-2-enoate
7		2-[2-[ <i>N</i> -ethyl-4-[( <i>E</i> )-2-(4-methylsulfonylphenyl)ethenyl]anilino]ethoxy]benzene-1,4-diamine

8	 <p>The structure shows a central benzene ring with a hydroxyl group (-OH) at the 3-position and a hexyloxy group (-O(CH2)5CH3) at the 5-position. At the 1-position, there is an (E)-2-phenylethenyl group, which consists of a double bond connecting the ring to a phenyl ring.</p>	3-hexoxy-5-[(E)-2-phenylethenyl]phenol
9	 <p>The structure features a central (E)-2-phenylethenyl group. The phenyl ring of this group is connected at its 4-position to a phosphorus atom. This phosphorus atom is double-bonded to one oxygen and single-bonded to two ethoxy groups (-OCH2CH3). The other phenyl ring of the ethenyl group is substituted at its 4-position with an N,N-dimethylamino group (-N(CH3)2).</p>	4-[(E)-2-(4-diethoxyphosphorylphenyl)ethenyl]-N,N-dimethylaniline

### III.2.5 Docking moléculaire :

Après la préparation de l'enzyme et les inhibiteurs nous arrivons à l'étape du docking moléculaire à l'aide logiciel MOE<sup>[6]</sup>; c.à.d. le positionnement des inhibiteurs dans le site actif de la 1DQ8. La meilleure position c.à.d. la conformation la plus stable retenue correspond à l'énergie la plus petite.

### III.2.6 Utilisation de ADME :

Le site serveur *swissadme* nous fournit des informations en ligne très utiles concernant les ligands et toutes leurs propriétés ceci permet de corroborer les résultats obtenus à partir du logiciel MOE.

### III.3 Résultat et discussion :

#### III.3.1 Résultats

Le logiciel MOE fournit les descripteurs moléculaires pour neuf ligands, ils sont donnés dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4: descripteurs moléculaires des ligands**

Inhibiteurs	Masse molaire (g/mol)	Log P	HD	HA	Toxicité
Ligand 1	333,44	6,59	0	1	NON
Ligand 2	258,27	2,98	3	4	NON
Ligand 3	380,43	4,43	0	1	NON
Ligand 4	387,54	4,25	1	3	NON
Ligand 5	463,60	4,29	0	3	NON
Ligand 6	294,35	4,02	0	2	NON
Ligand 7	451,59	4,33	2	3	OUI
Ligand 8	296,41	5,52	1	2	NON
Ligand 9	359,41	3,74	0	3	NON

*HA*: nombre d'hydrogène accepteurs

*HD*: nombre d'hydrogène donateurs

Les interactions entre différents ligands et résidus du site actif de l'enzyme 1DQ8 sont reportés dans le **Tableau 5**.

**Tableau 5: Interactions des différents ligands avec le site actif de 1DQ8**

Ligands	Acides aminés	Type interactions	Distance	Energie de distance (Kcal /mol)
1	ARG 568	Pi-H	3,89	-0,6
	ARG 571	Pi-cation	4,85	-0,6
2	/	/	/	/
3	LEU 862	H-accepteur	3,48	-0,8
	ARG 568	Pi-H	4,33	-0,8
4	LYS 722	H-accepteur	2,98	-8,4
5	CYS 561	H-donneur	3,31	-1,4
	ARG 568	Pi-H	4,29	-0,7
6	/	/	/	/
7	GLU 569	H-donneur	3,17	-2,7
	ARG 568	H-accepteur	3,06	-1,4

	LYS 722	H-accepteur	3,00	-1,3
	ASN 750	H-accepteur	3,18	9,4
<b>8</b>	HIS 861	H-donneur	3,19	-1,2
<b>9</b>	/	/	/	/

Les calculs de l'énergie des complexes obtenus via le logiciel MOE sont rassemblés dans le **Tableau 6**.

**Tableau6: le score (énergies) des complexes 1DQ8\_ligand**

Complexe 1DQ8-ligand	Energies (score)
<b>Ligand de référence</b>	<b>-6,9733</b>
1DQ8_Ligand 1	-5,3418
1DQ8_Ligand 2	-5,2297
1DQ8_Ligand 3	-5,7417
1DQ8_Ligand 4	<b>-6,0466</b>
1DQ8_Ligand 5	<b>-6,9334</b>
1DQ8_Ligand 6	-5,7493
1DQ8_Ligand 7	-6,3364
1DQ8_Ligand 8	-5,3465
1DQ8_Ligand 9	<b>-6,2239</b>

Le classement des scores en énergie de diverses complexes (enzyme ligand) par ordre croissant est donnée comme suit

1DQ8\_ligand 5 < 1DQ8\_ligand 7 < 1DQ8\_ligand 9 < 1DQ8\_ligand 4 < 1DQ8\_ligand 6 < 1DQ8\_ligand 3 < 1DQ8\_ligand 8 < 1DQ8\_ligand 1 < 1DQ8\_ligand 2

Les diverses propriétés pharmacocinétique des ligands obtenus en ligne à partir du site *SWISSADME* :

Tableau 7 : Résultats des propriétés pharmacocinétiques des ligands

Ligand	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Poids moléculaire (g/mol)</b>	333,43	258,27	380,42	387,54	463,59	294,34	451,40	296,40	359,40
<b>TPSA (Å)</b>	12,89	69,92	26,88	65,99	72,06	35,53	107,03	29,46	48,58
<b>H boundacceptor</b>	1	4	1	3	4	3	3	2	3
<b>H bounddonor</b>	0	3	0	1	0	0	2	1	0
<b>Log S (Esol)</b>	-6,36	-3,97	-5,72	-4,62	-5,29	-4,34	-5,12	-5,42	-4,52
<b>Log P<sub>o</sub>/w</b>	3,83	2,21	3,89	3,51	4,26	3,64	3,03	3,86	4
<b>Lipinski</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Ghose</b>	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes
<b>Veber</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Egan</b>	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Muegge</b>	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
<b>GI</b>	No	Yes	Yes	High	High	High	No	High	Yes
<b>BB</b>	Low	High	High	Yes	No	Yes	High	Yes	High

### III.3.2 Discussion

A la lumière des résultats obtenus nous allons pouvoir prédire le meilleur ligand à partir de résultats de score d'énergie mais en tenant compte des propriétés pharmacocinétiques des ligands ainsi que les interactions des ligands avec le site actif de l'enzyme.

L'estimation de score donne concrètement une idée sur la meilleure affinité, cela veut dire la valeur du score la plus petite correspond à la meilleure stabilité du complexe ligand\_enzyme en question.

D'après le tableau 6, nous donnons le classement de la stabilité décroissante des complexes enzyme\_ligand

1DQ8\_ligand 5> 1DQ8\_ligand 7> 1DQ8\_ligand 9> 1DQ8\_ligand 4> 1DQ8\_ligand 6>  
1DQ8\_ligand 3> 1DQ8\_ligand 8 > 1DQ8\_ligand 1 > 1DQ8\_ligand 2.

D'après ce classement le complexe 1DQ8\_ligand 5 est le plus stable puis viendra le complexe 1DQ8\_ligand 7 ensuite le complexe 1DQ8\_ligand 9 et par la suite le complexe 1DQ8\_ligand 4 ...Etc.

En comparant ces résultats avec les différentes interactions des ligands avec le site actif de l'enzyme 1DQ8 (tableau 5) nous remarquons que le ligand 9 ne représente aucune interaction vis-à-vis de l'enzyme.

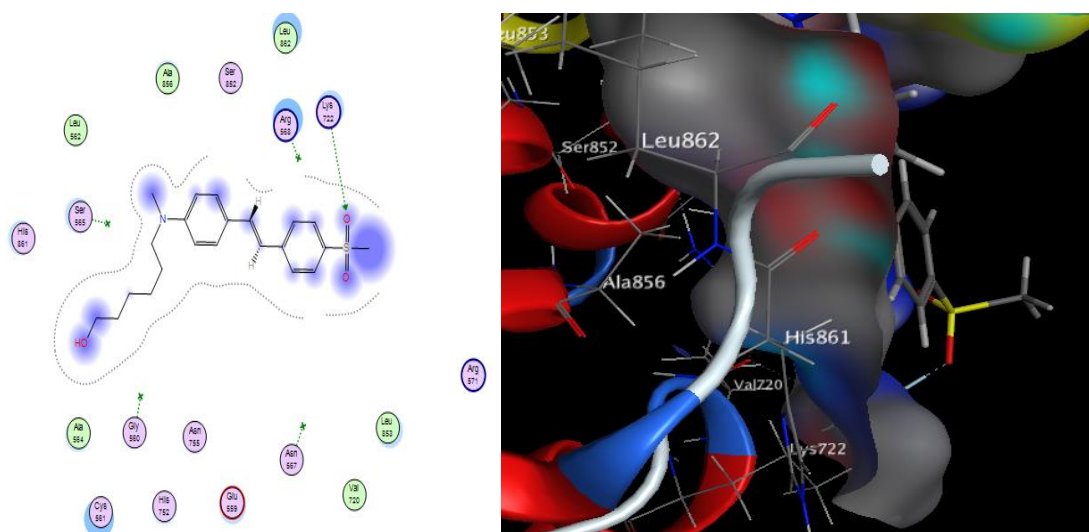
D'autre part en comparant ces résultats qui ne seront fiables que si les descripteurs moléculaires des ligands sont vérifiés (tableau 4), le ligand 7 est toxique, par conséquent il ne peut pas être pris en compte parmi les meilleurs ligands.

De plus un ligand potentiel parvient à être un candidat médicamenteux si l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME) sont vérifiés entre autres la règle des cinq de Lipinski<sup>[7]</sup>, la règle de Veber<sup>[9]</sup>, la règle d'Egan<sup>[10]</sup> et de Mueggy. <sup>[11]</sup>

L'analyse des résultats des propriétés pharmacocinétiques des ligands montre que le **ligand 5** ne vérifie pas totalement les règles "Druglikness" ce que montre le tableau 7, le **ligand 5** ne vérifie pas la règle de Ghose<sup>[8]</sup> et Veber<sup>[9]</sup>

En conclusion l'association de ces plusieurs constatations précédentes révèle que le **ligand 4** est le meilleur ligand et cela suite à :

- ✓ Possède le score le plus petit par rapport au reste des autres ligands
- ✓ Présente des interactions avec le site actif de 1DQ8
- ✓ Fiabilité via les descripteurs moléculaires donnés par le logiciel MOE
- ✓ Vérifie les propriétés pharmacocinétiques



**Figure 5: Diagramme d'interaction Lig4-1DQ8**

De plus nous avons mené des calculs de scoring sur les médicaments anti-hypercholestérolémiants commerciaux tel que Atorvastatine, Pravastatine, Simvastatine

	1DQ8_Ligand 4	1DQ8_Atorvastatine	1DQ8_Pravastatine	1DQ8_Simvastatine
Score	-6,0466	-6,1198	-5,0563	-5,2770

D'après les résultats comparés, le **ligand 4** présente presque la même affinité que l'atorvastatine et a plus d'affinité par rapport au Pravastatine et simvastatine médicaments commerciaux de plus le **ligand 4** n'ayant pas de problèmes de biodisponibilité orale. Ce résultat corroborant nous permet de prédire à priori que le **ligand 4** est un bon candidat pour d'autres recherches.

Voici un modèle de l'œuf bouilli <sup>[12]</sup> (figure 4) pour le ligand 4 qui permet de visualiser la possibilité de ligand a pénétrer au cerveau (BBB) et à l'absorption gastro-intestinale (HIA) passive et ces statistiques permettent à ce genre de petites molécules utiles à la découverte et au développement de médicaments.

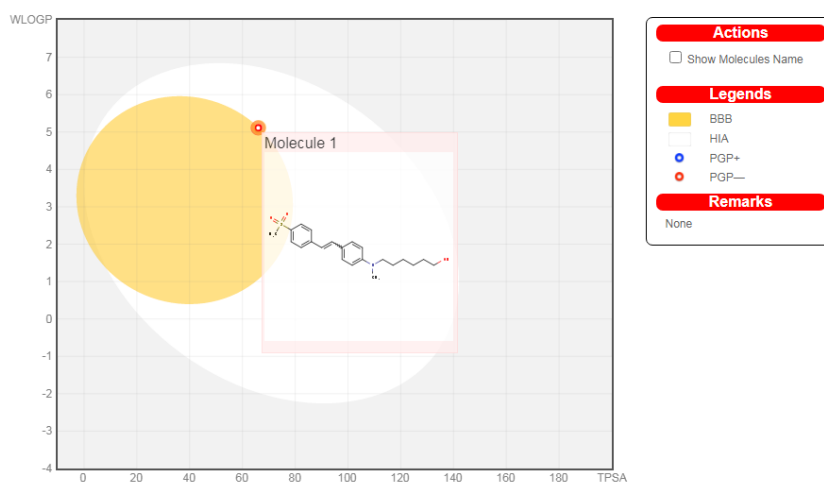


Figure 6: œuf bouilli de ligand4



## Références

- [1]GHARDAOUI Meriem, MERRAD Chadia, thèse de Master en biochimie moléculaire et santé. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase B pour le traitement de la maladie de Parkinson. Université des Frères Mentouri Constantine 1,2017.
- [2]<http://www.molegro.com/mvd-product.php>.
- [3]Protein Data Bank (PDB). Biological Macromolecular Resource.(En ligne) <http://www.pdb.org/pdb/home>.
- [4]The Protein Data Bank.Nucleic Acids Res. 2000, 28; 235-242.db and all, 2000.
- [5]BAHITA Soraya salssabila, HOURI Ibtesam ,mémoire de master en science biologique .Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de l'Aldose réductase par dockingmoléculaire.Université des Frères Mentouri Constantine 1,2019.
- [6]A. Y. Hassan, M. T. Sarg, M. A. El Deeb,A. H. Bayoumi, c and S. I. El Rabeb.FacileSynthesis and Anticancer Activity Study of Novel Series of Substituted and FusedCoumarin Derivatives J. Heterocyclic Chem., 00, 00 (2018).
- [7] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001).Experimental and computational approaches to estimate solubilityand permeability in drug discovery and development settings.Advanced Drug Delivery Reviews, 46(1–3), 3–26. doi:10.1016/j.addr.2012.09.019.
- [8]Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., &Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistrylibraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitativecharacterization of known drug databases. Journal of CombinatorialChemistry, 1(1), 55–68. doi:10.1021/cc9800071
- [9]Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., &Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailabilityof drug candidates. Journal of Medicinal Chemistry, 45(12),2615–2623. doi:10.1021/jm020017n
- [10]Egan, W. J., Merz, K. M., & Baldwin, J. J. (2000). Prediction of drug absorptionusing multivariate statistics. Journal of Medicinal Chemistry,43(21), 3867–3877. doi:10.1021/jm000292e
- [11]Muegge, I., Heald, S. L., &Brittelli, D. (2001). Simple selection criteria for drug-like chemical matter. Journal of Medicinal Chemistry, 44(12),1841–1846. doi:10.1021/jm015507e
- [12]AntoineDaina and Vincent Zoete. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption andBrain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*. **2016**, 11, 1117– 1121

# **Conclusion Générale**

## *Conclusion Générale*

Le travail présenté dans ce mémoire concerne principalement l'utilisation de plusieurs approches théoriques de la modélisation moléculaire dans le cadre de la découverte de nouveaux inhibiteurs (médicaments).

Dans le premier chapitre nous avons donné une description globale de la maladie de l'hypercholestérolémie.

Dans le deuxième chapitre nous avons présenté les principes généraux des calculs de géométrie dans le cadre de la mécanique moléculaire, et un aperçu de Docking moléculaire.

Le Chapitre trois rassemble tous les résultats que nous avons obtenus sur l'étude de l'interaction de quelques dérivés de stilbène avec HMG CoA reductase, ainsi la discussion issue de ces études et des perspectives.

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique de l'interaction entre le 1DQ8 avec une série de neufs ligands notamment les dérivés de stilbène.

Ce travail consiste à faire une comparaison entre 9 inhibiteurs (dérivés de stilbène) avec quelques médicaments commerciaux (Atorvastatine, Pravastatine, Simvastatine).

Le calcul des scores du complexe enzyme/ligand. Pour chaque ligand nous a permis de mettre en évidence le mode d'interaction le plus favorable. Les résultats obtenus montrent l'ordre décroissant du pouvoir d'inhibition des neufs composés.

1DQ8\_ligand 5 > 1DQ8\_ligand 7 > 1DQ8\_ligand 9 > 1DQ8\_ligand 4 > 1DQ8\_ligand 6 > 1DQ8\_ligand 3 > 1DQ8\_ligand 8 > 1DQ8\_ligand 1 > 1DQ8\_ligand 2.

Les résultats montrent que les ligands 5, 7 et 9 possèdent des discordances dans les normes.

A cet effet le ligand L4 reste le plus stable et vérifie les paramètres pharmacocinétiques dans la gamme acceptable et modérément actif. (meilleure affinité).

En conclusion, le résultat prometteur pour le **ligand L4** pourrait en outre être évalué pour générer de meilleurs candidats médicaments.

Nos résultats présentent un intérêt intéressant dans la recherche de nouveaux médicaments réduisant l'hypercholestérolémie. Comme perspectives à ce travail on se propose d'utiliser les approches théoriques de modélisation moléculaire pour étudier d'autres facteurs et d'autres interactions qui peuvent jouer un rôle dans la réduction des atteintes de l'hypercholestérolémie.



## Résumé :

L'hypercholestérolémie c'est une maladie chronique qui nécessite prise en charge à long terme, le cholestérol LDL véhiculées dans la circulation sanguine peut former des dépôts graisseux sur les parois internes de vos vaisseaux sanguins avec le temps il va constituer des cicatrices appelée plaque d'athérome. Pour cette raison, notre travail est basé sur l'inhibition de l'enzyme utilisé dans notre étude : l'HMG CoA réductase. Dans ce contexte, nous avons mené une étude in silico dans le but d'inhiber l'enzyme HMG CoA réductase par des dérivés de stylobène . Pour ce faire, nous utilisons la modélisation moléculaire et plus précisément la méthode d'amarrage moléculaire et appliquons une série de tests effectués pour vérifier les propriétés du médicament, nous avons découvert que **le ligand 4** c'est le meilleurs ligand et cela veut dire pourrait en outre être évalué pour générer de meilleurs candidats médicaments.

## Abstract:

Hypercholesterolemia is a chronic disease that requires long-term management, the LDL cholesterol carried in the bloodstream can form fatty deposits on the internal walls of your blood vessels over time it will form scars called plaque d atheroma. For this reason, our work is based on the inhibition of the enzyme used in our study: HMG CoA reductase. In this context, we carried out an in silico study with the aim of inhibiting the enzyme HMG CoA reductase by stylobene derivatives. To do this, we use molecular modeling and more precisely the molecular docking method and apply a series of tests carried out to verify the properties of the drug, we have discovered that ligand 4 is the best ligand and that means could furthermore be evaluated to generate better drug candidates.

## ملخص:

فرط كوليسترول الدم هو مرض مزمن يتطلب إدارة طويلة الأمد ، الكوليسترول الذي ينقل في مجرى الدم يمكن أن يشكل رواسب سميكة على الجدران الداخلية للأوعية الدموية الخاصة بك مع مرور الوقت سوف تشكل ندوب تسمى الشريان . في هذا السياق ، HMG CoA الأبهري. ولهذا السبب ، يقوم عملنا على منع الإنزيم المستخدم في دراستنا: الحد من إنزيم المختزل عن طريق مشتقات الستايلبين. للقيام بذلك ، نستخدم النمذجة HMG CoA أجرينا دراسة في السيليكو لمنع إنزيم الجزيئية وبشكل أدق طريقة الرسم الجزيئي ونطبق سلسلة من الاختبارات التي أجريت للتحقق من خصائص الدواء ، اكتشفنا أن المثبط 04 هو الأفضل وأن هذا يعني أنه يمكن تقييمه بالإضافة إلى ذلك لتوليد مرشحين أفضل للدوية.