



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

Université ABOU BEKR BELKAÏD DE 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 :

Melle KAZI TANI Nessrine

Sur le thème

Elucidation du mécanisme de la douleur par modélisation moléculaire

Soutenu le 27 septembre 2020 devant le jury composé de :

M ^{me} MESLI Fouzia	Professeur	Université de Tlemcen	Présidente
Mr Saïd GHALEM	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
M ^{me} MERAD- BENYAROU Meriem	Professeur	Université de Tlemcen	Encadrante

Année Universitaire 2019/2020

Dédicace

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail et avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie mon travail

- A mes chers parents
- A mes frères
- A ma famille
- A mes professeurs
- A mes amis
- Ainsi à toutes personnes qui m'ont encouragé ou aidé au long de mes études.
- A Mme BENYAROU Meriem pour m'avoir encadrée. Merci

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier le bon Dieu le tout Puissant de m'avoir donné la force et le courage durant ces longues années d'étude.

Ce mémoire a été réalisée au sein de laboratoire Substances Naturelles et Bioactives "**LASNABIO**", dans l'équipe de modélisation moléculaire de la faculté des sciences, Département de chimie, Université de Tlemcen.

En premier lieu, je tiens à remercier **Mme le Professeur BENYAROU Meriem** pour m'avoir honoré et accepté de diriger et de suivre ce travail avec disponibilité, patience, et bienveillance. Je la remercie pour son aide si précieux, ses conseils et ses encouragements.

Je voudrais exprimer ma profonde reconnaissance à **Mme le Professeur Fouzia MESLI** à l'université de Tlemcen faculté des sciences, qui a bien voulu présidé ce jury.

Je remercie Monsieur **le Professeur Mr GHALEM Saïd** directeur du laboratoire de recherche LASNABIO "Substances naturelles et bioactives" de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'examiner mon travail et de participer à ce jury.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions et ont accepté à me répondre à mes questions durant mes recherche.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Sans oublier que c'est grâce à ma famille, mes chers parents, ma sœur, mon frère et par leur présence constante à mes côtés et leur aide sans limites, que j'ai pu faire aboutir ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de mes sincères remerciements et le témoignage de ma profonde gratitude. Je remercie également tous ceux qui mon aider de prêt ou de loin à la réalisation de cet mémoire.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
Les références	3
synthèse bibliographique	
I. Introduction	4
II.la douleur	5
II.1.Différents Types	5
III. Les Enzymes	5
III.1. Généralités sur les enzymes	5
III.2. les kinases	5
III.2.1. la protéine kinase C	6
III.2.1.1. la protéine kinase M zeta	6
III.2.1.1.Rôle Physiologique	7
IV. Les inhibiteurs du récepteur de PKMz	7
IV.1. Le Cannabis thérapeutique	7
IV.1.1.Description botanique :	7
IV.1.2. La composition chimique de <i>Cannabis sativa</i>	8
IV.1.2.1. Les cannabinoïdes	8
IV.2. la capsaïcine	9
Les références	15
LA MODELISATION MOLECULAIRE	
I. Introduction	17
II. Méthodes quantiques	17
II.1. Méthodes Semi Empiriques	18
II.2. Méthodes <i>ab-initio</i>	18
III. Mécanique moléculaire	18
III.1. Champ de forces	19
III.2.différents champ de forces	20
IV. Dynamique moléculaire	20
V.Docking moléculaire	20
V.1 Principe théorique	20
V.2.Protocole général du Docking	22
Les références	24
RESULTATS ET DISCUSSION	

I. Introduction	26
II. Ressources informatiques	27
II.1. Ordinateurs	27
II.2. Logiciels utilisés	27
II.2.1. Le molecular Operating Environment MOE (version 2014)	27
II.2.2. Chem draw Ultra 8.0	27
III. La démarche à suivre :	27
III.1. Préparation de l'enzyme	27
III. 2. Préparation du ligand	28
III.3. Docking moléculaire	28
IV. Protocole du Docking	29
V. Méthodologie de calcul	30
V.1. Préparation de l'enzyme	30
V .2. Préparation des inhibiteurs	31
VI. Résultats et discussion	36
Les références	44
CONCLUSION GENERALE	45

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de fonctionnement des kinases	6
Figure 2: Cannabis sativa - Köhler–s Medizinal-Pflanzen	8
Figure 3: les structures des cannabinoïdes	9
Figure 4 : Énergie entre atomes liés	18
Figure 5 : Principes de base de la conception de la notion clé-serrure	21
Figure 6 : Protocole général de docking	23
Figure 7: schéma présentatif du Protocol de calcul pour le Docking moléculaire	29
Figure 8: L'enzyme protéine kinase C Non simplifié	30
Figure 9: L'enzyme protéine kinase C simplifiée	30
Figure 10: L'enzyme protéine kinase C avec la cavité enzymatique	30
Figure 11 : Ligand de référence (07U)	39
Figure 12 : positionnement du ligand de référence dans le site actif de l'enzyme 3TXO	40
Figure 13 : Interactions H_bond du complexe_3TXO-T5	42
Figure 14 : Interactions H_bond du complexe_3TXO-C3	42
Figure 15 : Interactions H_bond du complexe_3TXO-L6	42
Figure 16 : Interactions H_bond du complexe_3TXO-tramadol-trans	43
Figure17 : Les dimensions de la cavité enzymatique	43
Figure 18:Dimension des ligands T5, C3 et L6 et du site actif de l'enzyme	44

Liste des tableaux

Tableau 1 : la structure du THC et ses similaires	11
Tableau 2 : la structure du CBD et ses similaires	12
Tableau 3 : la structure du Capsaïcine et ses similaires	13
Tableau 4 : Données cristallographique pour l'enzyme.	30
Tableau 5 : Propriétés de Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) et ses dérivés	31
Tableau 6 : les propriétés de CBD (cannabidiol) et ses dérivés.	33
Tableau 7 : les propriétés de la Capsaïcine et ses dérivés.	34
Tableau 8 : Résultats des énergies des complexes formés entre PKM et THC et ses similaires	36
Tableau 9: Résultats des énergies des complexes formés entre PKM (code 3TXO) et CBD et ses similaires	37
Tableau 10 : Résultats des énergies des complexes formés entre PKM et Capsaïcine et ses similaires	38
Tableau 11 : Résultats des énergies des complexes formés entre PKM et les produits commercialisés	39
Tableau 12 : Résultats des interactions et les distances formés entre PKM et les inhibiteurs	41

Liste des abréviations

PKC : protéine kinase C

PKMz : protéine kinase M zeta

THC: Δ -9-tetrahydrocannabinol

CBD: cannabidiol

CBG: cannabigérol

CBN: cannabino

MOE: Molecular Operating Environment

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Toute vie dépend du bon fonctionnement d'une grande variété de catalyseurs organiques ou enzymes. Les structures biologiques correspondent à des fonctions bien définies et la vie d'un organisme dépend du rôle des structures biologiques.

Les enzymes ont fait l'objet de recherches intensives ayant permis de dévoiler les principes du fonctionnement cellulaire. Leur importance s'est encore accrue avec le lancement de projets de séquençage des génomes à grande échelle. De plus, leur intérêt va bien au-delà de la collecte de connaissances fondamentales puisqu'elles trouvent des applications dans des domaines variés tant biomédical (réactifs, kits de diagnostic, méthodes thérapeutiques) qu'industriel (mise en œuvre de technologies à base d'enzymes dans l'industrie agro-alimentaire). [1]

Le fonctionnement harmonieux des organismes vivants est conditionné par un échange permanent d'informations. Ainsi la douleur correspond à un signal indiquant l'existence d'une altération dans une région donnée de l'organisme. La douleur prend chez l'homme une dimension émotionnelle très importante. [2]

La douleur a des dimensions à la fois sensorielles-discriminatoires et émotionnelles-affectives. On sait qu'une grande partie des patients souffrant de douleur chronique ont des troubles du sommeil, de la dépression et/ou de l'anxiété qui contribuent à la détérioration de la qualité de vie [3, 4].

Depuis toujours, les plantes médicinales ont été utilisées pour prévenir ou soigner ou encore soulager diverses maladies et douleurs.

Actuellement les médicaments ont pour la majorité d'entre eux une origine naturelle. Depuis quelques années la recherche de nouveaux composés actifs, se tournent de plus en plus vers l'identification et la caractérisation de molécules issues de matrices naturelles, et s'inspirent de leurs structures moléculaires pour imaginer de nouveaux médicaments.

Néanmoins Certaines douleurs sont relativement réfractaires à de nombreux analgésiques, soulignant l'importance d'identifier de nouveaux agents pharmacologiques.

Les cannabinoïdes font l'objet de nombreuses études récentes dans divers syndromes douloureux avec des résultats globalement assez positifs. [5]

INTRODUCTION GENERALE

De nouveaux traitements comme les patchs de capsaïcine ont été développés pour soulager les patients. La capsaïcine (8-méthyle *N*-vanillyle 6-nonénamide) est un composé chimique de la famille des alcaloïdes (composant actif du piment).

Avec le développement des outils informatiques, la modélisation moléculaire et plus précisément le Docking moléculaire (assemblage ou arrimage moléculaire) a rapidement investi le domaine de la recherche en biologie, médecine, chimie et pharmacie. Celui-ci peut être défini comme la recherche du meilleur appariement entre deux molécules. [6]

Le Docking moléculaire a pour objectif essentiel de prédire la conformation (position et orientation relative) la plus favorable du ligand au sein de son récepteur comme il peut servir à l'optimisation de molécules et au criblage de bases de données. En pharmacie, la découverte et la mise au point de nouvelles substances médicamenteuses peuvent passer par le criblage de bases de données avec des millions de composés pour une même protéine cible, ce qui ne serait pas réalisable en biologie classique. En général, la cible est une protéine et le ligand peut être une petite molécule organique. [7]

Notre étude consiste à inhiber la protéine kinase M zeta (PKMz) impliqué dans la douleur chronique avec une série d'inhibiteur naturel 'cannabinoïdes' qui ont été isolées à partir de la plante *cannabis sativa*, et de la 'capsaïcine' qui est le composant actif du piment.

Cette étude a pour but de minimiser la formation des complexes et par suite retarder sa progression. Afin de rationaliser les propriétés [8] des inhibiteurs et de déterminer les processus réactionnels impliquant ces composés.

Notre travail est subdivisé en quatre chapitres :

- Le premier chapitre est réservé à un rappel sur les enzymes et particulièrement la protéine kinase Mzeta
- Dans le deuxième on donnera un aperçu sur les inhibiteurs choisis 'cannabinoïdes' et la 'capsaïcine'
- Le troisième chapitre est consacré sur les différentes méthodes de la modélisation moléculaire.
- Dans le dernier chapitre on discutera les résultats obtenus.
- Et on terminera avec une conclusion et des perspectives.

INTRODUCTION GENERALE

Références:

[1] D.A. Basketter, C Broekhuizen, M Fieldsend, S Kirkwood, R Mascarenhas, K Maurer, C Pedersen, C Rodriguez, H-E Schiff al. Defining occupational and consumer exposure limits for enzyme protein respiratory allergens under REACH. *Toxicology*. P165-170, **2010**.

[2] La douleur - Académie des sciences <https://www.academie-sciences.fr> › activite › conf › interacad_050509 - Recherche Google.

[3] K. Meyer-Rosberg, A. Kvarnström, E. Kinnman, T. Gordh, L. O. Nordfors, and A. Kristofferson, “Peripheral neuropathic pain—a multidimensional burden for patients,” *European Journal of Pain*, vol. 5, no. 4, pp. 379–389, **2001**.

[4] C. D. Sherbourne, S. M. Asch, L. R. Shugarman et al., “Early identification of co-occurring pain, depression and anxiety,” *Journal of General Internal Medicine*, vol. 24, no. 5, pp. 620–625, **2001**.

[5] Julie Desroches, Pierre Beaulieu Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ? - *Revue Médicale Suisse* vol 4. 1505-1513, **2008**.

[6] D.A. Basketter et al.: Defining occupational and consumer exposure limits for enzyme protein respiratory allergens under REACH. *Toxicology*. P165-170, **2010**.

[7] D. Duhovny, R. Nussinov, H.J. Wolfson, Efficient unbound docking of rigid molecules, **2002**.

[8] G. Náray-Szabó, I. Berente, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, Computer Modeling of Enzyme Reaction, P637-644, **2000**

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

I. INTRODUCTION :

Le cerveau mémorise les souvenirs en ajustant la force des connexions entre les neurones, un phénomène connu sous le nom de plasticité synaptique. [1]

La plasticité synaptique est un mécanisme clé pour la douleur chronique. Elle se produit à différents niveaux du système nerveux, y compris la moelle épinière et le cortex.

La nature persistante de la douleur chronique entraîne une résistance aux analgésiques. Par conséquent, la révélation des mécanismes moléculaires qui sont impliqués dans l'entretien de la plasticité synaptique à long terme liée à la douleur est essentiel pour développer des traitements contre la douleur. [2]

Les études ont principalement porté sur les protéines de signalisation qui déclenchent ces changements de plastique, alors que peu ont abordé le maintien des changements de plastique lié à la douleur chronique.

Les protéines kinases jouent un rôle régulateur important dans les cellules et les organismes. Par conséquent, elles sont soumises à des mécanismes de régulation spécifiques et stricts qui convergent finalement vers le domaine catalytique et permettent aux kinases d'être activées ou inhibées uniquement sur la stimulation appropriés. [3]

II. la douleur :

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle.

C'est une expérience subjective, elle est associée à notre perception d'événement et elle est influencée par nos expériences passées. [4]

II.1. Différents Types :

II.1.1. Douleur nociceptive ou périphérique

La douleur nociceptive est déclenchée par l'activation des récepteurs à l'extrémité des fibres nerveuses. Elle est causée par l'inflammation ou des dommages mécaniques aux tissus.

II.1.2. douleur neuropathique :

C'est l'ensemble des douleurs liées à une affection ou un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central.

Parmi les causes de la douleur neuropathique :

- Les neuropathies du diabète.
- Le zona.
- Les accidents vasculaires cérébraux.

Synthèse bibliographique

- Effets secondaires d'un médicament (par exemple, certains médicaments contre le cancer)
- Certaines carences vitaminiques.[5]

Les douleurs liées à des lésions du système nerveux ne répondent pas, ou agit mal, aux antalgiques usuels, notamment les anti-inflammatoires.

II.1.3. les douleurs mixtes

Elle est également employée lorsque la lésion nerveuse elle-même est liée à des phénomènes inflammatoires.

Elle est présente dans les maladies évolutives en phase terminale. Ces douleurs sont souvent rencontrées dans le cadre de cancers ou après une chirurgie.

III. Les Enzymes

III.1. Généralités sur les enzymes :

Les organismes vivants sont le siège d'un grand nombre de réactions biochimiques très diverses. Ces réactions s'effectuent dans des conditions « douces » ou, normalement, elles seraient très lentes. Si elles ont lieu, c'est parce qu'elles sont catalysées par des macromolécules biologiques : les enzymes.

Les enzymes sont des protéines qui jouent le rôle de catalyseur cellulaire. Elles sont constituées des milliers d'acides aminés liés en une chaîne linéaire. Ces acides aminés diffèrent dans leur nature chimique, sont liés entre eux par des liens covalents appelés liens peptidiques.

Un catalyseur est une substance qui modifie la vitesse d'une réaction chimique mais qui se retrouve inchangée à la fin de la réaction. En termes plus techniques, Un catalyseur est une substance qui abaisse l'énergie d'activation d'une réaction chimique. [6]

Ces enzymes jouent un rôle dans toutes les fonctions, comme la digestion avec des enzymes intervenant dès le stade buccal comme les amylases. Il existe plusieurs types des enzymes tel que ; lipase, protéase, kinase... etc.

III.2. Les kinases :

Le génome humain contient quelques 550 kinases (ainsi que 130 phosphatases) qui régulent l'activité de plusieurs protéines impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire.

Les kinases constituent une classe clé d'enzymes responsables de la régulation de nombreux phénomènes biologiques (différenciation, division, prolifération....) et en particulier dans les mécanismes de signalisation. En attachant de manière covalente un groupe phosphate vers sa cible (phosphorylation) une kinase est capable de réguler une réaction biologique

particulière.

Les protéines kinases sont des médiateurs clés de la signalisation cellulaire et la présence de signaux induit l'activation de protéines kinases qui vont activer leurs cibles à travers leur phosphorylation. Figure 1

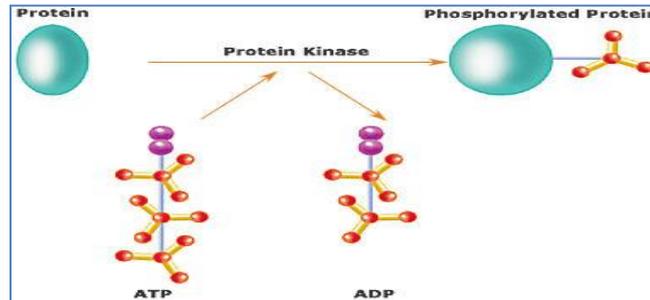
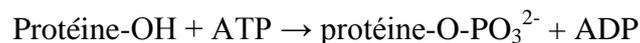


Figure 1 : Schéma de fonctionnement des kinases

(Medicines by Design, National Institute of General Medical Sciences)

Les protéines kinases sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un groupe phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) sur l'hydroxyle (groupe -OH) des chaînes latérales des acides aminés ayant une fonction alcool : sérine, thréonine et tyrosine.



Les différentes protéines kinases sont :

- Protéine kinase A ou PKA
- Protéine kinase B ou PKB
- Protéine kinase C ou PKC
- Protéine kinase G ou PKG

L'inhibition des protéines kinases est devenue, tout naturellement, l'un des premiers choix dans le développement des stratégies ciblées pour divers maladies.

III.2.1.la protéine kinase C

La famille des PKC est constituée d'une dizaine d'isoenzymes, qui partagent une structure protéique conservée, comprenant un domaine catalytique et un domaine de régulation qui auto-inhibe la kinase au repos. En fonction des différents mécanismes d'activation. [7]

Ces protéines kinases atypiques C s'expriment exclusivement dans le cerveau.

III.2.1.1. la protéine kinase M zeta(PKMz)

La PKMz est une isoforme (variante) de la protéine kinase C atypique (PKC), active de façon autonome dans divers troubles neurologiques, notamment la potentialisation à long terme, la cognition, la douleur neuropathique et le cancer.

Synthèse bibliographique

Elle est produite par un PKMz unique en son genre ARNm qui est produit par un promoteur présent au sein de PKCz.

La PKMz possède le domaine catalytique d'une PKCz de pleine longueur, mais elle ne possède pas le système de régulation auto-inhibiteur, elle est donc considérée comme une forme constitutive active de PKCz.

III.2.1.1 Rôle Physiologique

La protéine kinase PKMz joue un rôle crucial dans la construction et le maintien de la mémoire de la douleur en renforçant les connexions entre les neurones.

La PKMz joue un rôle clé dans la persistance des douleurs chroniques, Lorsqu'elle est inhibée, l'hypersensibilité à la souffrance devient beaucoup moins intense. [8]

La PKMz est importante pour le stockage de la mémoire à long terme. La PKMz agit comme un tapis roulant pour transporter les récepteurs vers les synapses. La modulation de l'activité de la PKMz peut perturber ou améliorer la mémoire.

IV. Les inhibiteurs du récepteur de PKMz

IV.1. Le Cannabis thérapeutique

L'intérêt accru des patients pour l'usage médical du cannabis s'est accompagné d'un regain d'intérêt scientifique pour l'usage médical de substances présentes dans la plante de cannabis, « les cannabinoïdes ».

Ceci fait suite à la découverte, au début des années 1990, du système endocannabinoïdes dans le cerveau et le corps humain est impliqué dans la régulation de nombreuses fonctions biologiques, comme la mémoire, la douleur, le sommeil et le système immunitaire.

Les cannabinoïdes, essentiellement drogue récréative ou d'abus pourraient, pour certains d'entre eux, devenir des médicaments. Selon les conditions d'utilisation, ils peuvent être neurotoxiques ou neuroprotecteurs, carcinogènes ou anticancéreux, hyper-émétiques ou antiémétiques, pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires ... [9]

Le cannabis médical (appelé aussi cannabis thérapeutique) désigne le *cannabis sativa* et par extension, l'ensemble des dizaines de phytocannabinoïdes destinés à un usage purement médical. [10]

IV.1.1. Description botanique :

Le *Cannabis sativa* L (en français le chapeau commun) dont l'existence est attestée dès la fin du XIIIe siècle, dériverait du bas latin canapus, qui a donné en latin classique cannabis. Le terme latin dériverait lui-même probablement de l'arabe kannab. [11].

C'est une plante :

- dicotylédone herbacée,
- Elle fait partie de la famille des cannabinaées.
- Plante forte, dressée, rugueuse, à écorce intérieure composée de fibre très résistante avec des feuilles minces, opposées ou alternes, divisées en 5-11 segments linéaires-lancéolés.
- Le fruit est un achaine (fruit sec ne contenant qu'une graine et qui ne s'ouvre pas spontanément à maturité) comprimé.
- Les pieds mâles sont grêles et élancés. Ils se dessèchent rapidement après la pollinisation. Les pieds femelles sont en général plus ramifiés. Ce n'est toutefois que lors de la formation des inflorescences que l'on peut déterminer le sexe de la plante.

[9]

Classification APG III (2009)

Clade : Angiospermes

Clade : Dicotylédones vraies

Clade : Noyau des Dicotylédones
vraies

Clade : Rosidées

Clade : Fabidées

Ordre : Rosales

Famille : Cannabaceae



Figure 2: Cannabis sativa - Köhler-s MedizinalPflanzen

IV.1.2. La composition chimique de *Cannabis Sativa*

IV.1.2.1 Les cannabinoïde

Ce sont des composés d'hydrocarbonés aromatiques intégrant de l'oxygène. A la différence de la majorité des autres drogues (opiacés, cocaïne, caféine et nicotine), ce ne sont pas des alcaloïdes puisqu'ils ne comportent pas d'atome d'azote. [12]

Le Cannabis contient environ 420 composants, dont 60 cannabinoïdes qui agissent sur l'organisme de manière similaire aux endocannabinoïdes (substances endogènes qui exercent une multitude de fonctions dans le corps humain).

Parmi les phytocannabinoïdes nous retrouvons :

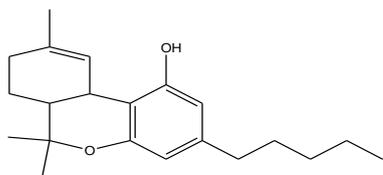
- le Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), le cannabidiol (CBD), le cannabigérol (CBG) et le cannabichromène (CBC).

Synthèse bibliographique

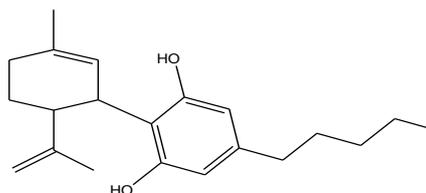
- Les cannabinoïdes sont généralement présents dans la plante sous forme acide
- l'exposition à la lumière et à la chaleur pouvant entraîner leur décarboxylation.

Le groupe carboxyle de ces acides est peu stable (Ils n'ont pas un effet sur le système nerveux central)

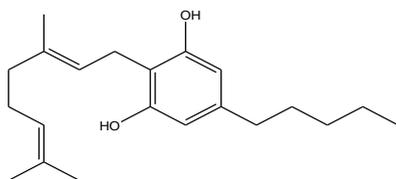
Ces cannabinoïdes (THC, CBD ou CBG) peuvent donc se trouver également sous leur forme neutre dans la plante. Ces dernières présentent une activité pharmacologique très importante.



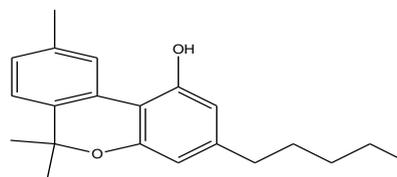
Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC)



cannabidiol (CBD)



cannabigérol (CBG)



cannabinoïde (CBN)

Figure 3 : les structures des cannabinoïdes

Le principal constituant actif du cannabis est le Δ -9- tétrahydrocannabinol (THC) c'est un composé psycho actif.

Le cannabidiol présente des propriétés anticonvulsives, anti-anxiété, antipsychotiques, anti-nauséuses et antirhumatismales ; il est non psycho actif.

Le cannabinoïde : non psycho actif, il présente une activité anti-inflammatoire, il a un effet légèrement antidépresseur, anxiolytique, apaisant ; il est non psycho actif,

Le cannabigérol : il a une activité bactériostatique (inhibe la multiplication des bactéries sans les tuer) il est non psycho actif.

IV.2.Capsaïcine

La capsaïcine, ou trans-8-méthyl-N-vanillyl-6- Nonenamamide, est une molécule extraite du piment rouge mexicain, doté de propriétés analgésiques aujourd'hui synthétisée, appartenant à la famille des vanilloïdes.

Synthèse bibliographique

Cet alcaloïde a été découvert et isolé en 1816 par le pharmacologue chimiste allemand Christian Friedrich Bucholz, et fut appelé capsaïcine par L. T. Thresh[13] En 1878, E. Hogen, un médecin hongrois, démontra que celui-ci cause non seulement un effet d'irritation en bouche, mais aussi augmente la sécrétion de liquide gastrique. La capsaïcine fut synthétisée pour la première fois en 1930 par E. Spath et F. S. Darling. En 1958, la dihydrocapsaïcine fut découverte et nommée capsaïcine [14] En 1961, d'autres alcaloïdes similaires furent isolés du piment par les chimistes japonais S. Kosuge et Y. Inagaki, qui créèrent la famille des capsaïcinoïdes [15.16]

Du point de vue biologique, ce composé permet aux fruits, et donc aux graines de la plante qui les produit, d'être moins exposés à la prédation ; de plus, contrairement aux mammifères, les oiseaux ne sont pas sensibles à son effet, ce qui favorise la dispersion des graines par des agents plus mobiles [17]. La molécule est classée parmi les métabolites secondaires.

Notre étude est basée sur l'interaction de PKMzeta avec des inhibiteurs similaires du THC tableau 1 et CBD tableau 2 et Capsaïcine tableau 3 qu'on a téléchargé partir de la base de données Pubchem.

Synthèse bibliographique

Tableau 1 : la Structure du THC et ses similaires

 <chem>CC1=C(C)C=C(C2=C(O)C=CC=C2C1OC3(C)C(C)C)C3</chem> Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC)	
 <chem>CCCCC1=CC=C2C(O)C=C(C1)OC3(C)C(C)C23</chem> T1	 <chem>CCCCC1=CC=C2C(O)C=C(C1)OC3(C)C=C(C)C3</chem> T2
 <chem>CCCCC1=CC=C2C(O)C=C(C1)OC3(C)C=C(C)C3</chem> T3	 <chem>CCCC1=CC=C2C(O)C=C(C1)OC3(C)C=C(C)C3</chem> T4
 <chem>CCCCCCCC1=CC=C2C(O)C=C(C1)OC3(C)C=C(C)C3</chem> T5	 <chem>CC1(C)C=C(C2=CC=CC=C2)C(O)C=C(C1)OC3(C)C=C(C)C3</chem> T6
 <chem>CCCCC1=CC=C2C(O)C=C(C1)OC3(C)C=C(C)C3</chem> T7	 <chem>CCCCC1=CC=C2C(O)C=C(C1)OC3(C)C=C(C)C3</chem> T8
 <chem>CCCCCCCC1=CC=C2C(O)C=C(C1)OC3(C)C=C(C)C3</chem> T9	 <chem>CCCCC1=CC=C2C(O)C=C(C1)OC3(C)C=C(C)C3</chem> T10

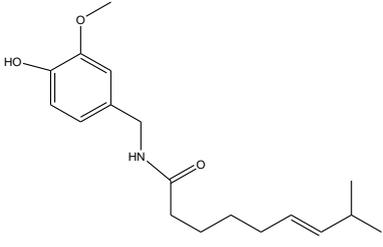
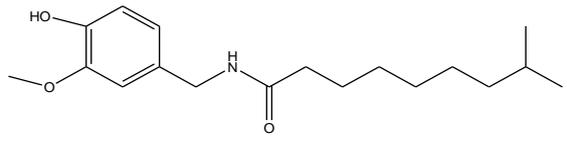
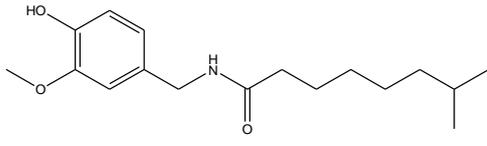
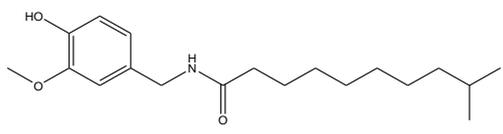
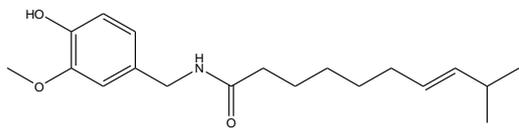
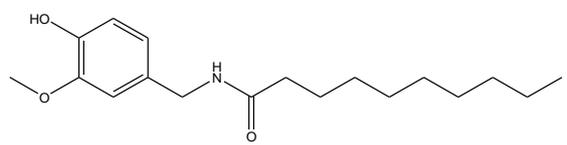
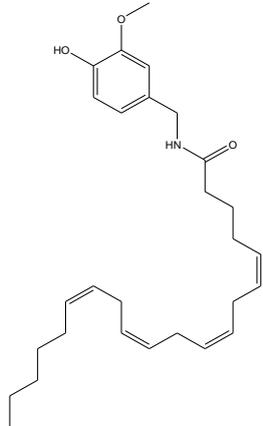
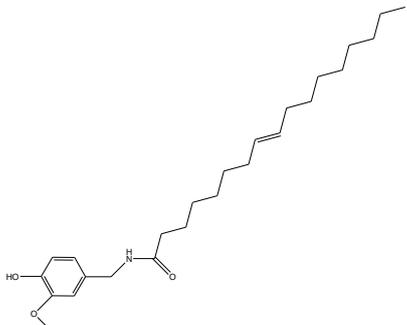
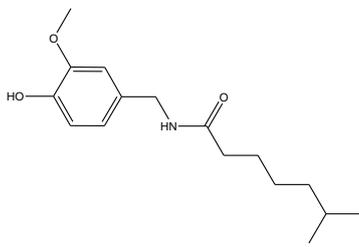
Synthèse bibliographique

Tableau 2 : la Structure du CBD et ses similaires

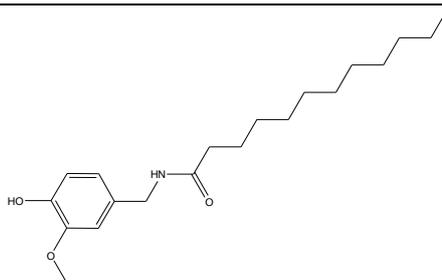
 <chem>CC1=C(C)C=CC(C1)C2=CC(=C(C=C2)O)OCCCC</chem> cannabidiol (CBD)	
 <chem>CC1=C(C)C=CC(C1)C2=CC(=C(C=C2)O)OCCCC</chem> C1	 <chem>CC1=C(C)C=CC(C1)C2=CC(=C(C=C2)O)O</chem> C2
 <chem>CC1=C(C)C=CC(C1)C2=CC(=C(C=C2)O)O</chem> C3	 <chem>CC1=C(C)C=CC(C1)C2=CC(=C(C=C2)O)O</chem> C4

Synthèse bibliographique

Tableau 3 : la Structure du Capsaïcine et ses similaire

 <p style="text-align: center;">Capsaïcine</p>	
 <p style="text-align: center;">L1</p>	 <p style="text-align: center;">L2</p>
 <p style="text-align: center;">L3</p>	 <p style="text-align: center;">L4</p>
 <p style="text-align: center;">L5</p>	 <p style="text-align: center;">L6</p>
 <p style="text-align: center;">L7</p>	 <p style="text-align: center;">L8</p>

Synthèse bibliographique



L9

Synthèse bibliographique

Références:

[1] Helfer, P., and Shultz, T.R. Coupled feedback loops maintain synaptic long-term potentiation: A computational model of PKMzeta synthesis and AMPA receptor trafficking. *PLoS Comput Biol* 14, e1006147. (2018).

[2] Li, X.-Y., Ko, H.-G., Chen, T., Descalzi, G., Koga, K., Wang, H., Kim, S.S., Shang, Y., Kwak, C., Park, S.-W., et al. Alleviating Neuropathic Pain Hypersensitivity by Inhibiting PKM in the Anterior Cingulate Cortex. *Science* 330, 1400–1404. (2010).

[3] Zhang, H., Neimanis, S., Lopez-Garcia, L.A., Arencibia, J.M., Amon, S., Stroba, A., Zeuzem, S., Proschak, E., Stark, H., Bauer, A.F., et al. Molecular Mechanism of Regulation of the Atypical Protein Kinase C by N-terminal Domains and an Allosteric Small Compound. *Chemistry & Biology* 21, 754–765. (2014).

[4] Thierry DELORME La douleur. Un mal à combattre - Recherche Google.

[5] Bouhassira, D. Définition et classification des douleurs neuropathiques. *La Presse Médicale* 37, 311–314. (2008).

[6] Elhadjsaid, K. Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire. Mémoire université Abou Bekr Belkaid Tlemcen. (2016).

[7] Steinberg, S.F. Structural Basis of Protein Kinase C Isoform Function. *Physiological Reviews* 88, 1341–1378. (2008).

[8] Rose Marie Grilo. Le contrôle central de la douleur Central pain control e Bernard Calvino, Laboratoire de neurobiologie, CNRS UMR 7637, ESPCI, 10, France .2005

[9] Giroud, Christian, Marc Bollmann, Aurélien Thomas, Patrice Mangin, and Bernard Favrat 2008 Consommation de cannabis: quels sont les risques? *Annales de Toxicologie Analytique* 20(4): 183–205. 2008

[10] https://fr.wikipedia.org/wiki/Cannabis_sativa

[11] Richard D, Senon JL. Le cannabis. Paris : Presses Universitaires de France. (1997)

[12] Fabresse, N., Becam, J., Carrara, L., Descoeur, J., Di Mario, M., Drevin, G., Duval, T.,

Synthèse bibliographique

Hannas, N., Lanot, T., Marillier, M., et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. *Toxicologie Analytique et Clinique* 31, 153–172. (2019).

[13] J. King, H. WickesFelter, J. Uri Lloyd A King's American Dispensatory. EclecticMedical Publications ([ISBN 1888483024](#)) (1905)

[14] S. Kosuge, Y. Inagaki et K. Uehara. Chemical Constitution of the PungentPrinciples. *Nippon NogeikagakuKaishi (J. Agric. Chem. Soc.)*, 32, 578-581. (1958)

[15] S. Kosuge, Y. Inagaki, H. Okumura Studies on the pungentprinciples of redpepper. Part VIII. On the chemical constitutions of the pungentprinciples. *Nippon NogeikagakuKaishi (J. Agric. Chem. Soc.)*, 35, 923-927. (en) *Chem. Abstr.* 1964, 60, 9827g.(1961).

[16] S. Kosuge, Y. Inagaki Studies on the pungentprinciples of redpepper. Part XI. Determination and contents of the twopungentprinciples. *Nippon NogeikagakuKaishi (J. Agric. Chem. Soc.)*, 36, p. 251 (1962)

[17] J. J. Tewksbury et G. P. Nabhan, « Directeddeterrence by capsaicin in chilies », *Nature*, vol. 412, n° 6845,2001, p. 403–404

MODELISATION MOLECULAIRE

I. Introduction

La modélisation moléculaire regroupe les différentes méthodes qui permettent d'étudier des systèmes moléculaires. Elle repose sur deux formalismes théoriques totalement différents :

- La mécanique quantique qui tient compte des électrons et s'appuie sur la résolution de l'équation de Schrödinger pour décrire les interactions.
- La mécanique moléculaire où les atomes sont représentés par des sphères ayant une masse et possédant une charge et les liaisons sont décrites comme des ressorts.

On définit la modélisation moléculaire comme une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire, elles peuvent être extrêmement complexes et demandent des centaines d'heures de calcul sur un ordinateur même sur un superordinateur. [1]

Les méthodes de la modélisation moléculaire comprennent : les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire.

II. Méthodes quantiques :

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique).

L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique. [2]

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrit par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [2]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRODINGER qui s'écrit pour les états stationnaires.

$$H\Psi = E\Psi$$

Ou :

H : Hamiltonien total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons.

Ψ : Fonction d'onde de la molécule.

E : Energie totale d'une molécule.

II.1. Méthodes Semi Empiriques

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales.

Les méthodes semi-empiriques (CNDO/2, INDO, MINDO/3, MNDO, AM1, PM 3 et SAM1) ne considérant que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

II.2. Méthodes *ab-initio*

Les méthodes Hartree-fock-roothann sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureuses et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA.

Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie.

III. Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est une méthode non quantique, mais elle a un intérêt pour les grands systèmes, comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques. La mécanique moléculaire (MM) est appelée parfois « calcul par champ de force empirique » [3]

La mécanique moléculaire est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ces derniers sont donc implicitement traités.

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « **tiges et boules** » figure4. L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent un modèle mathématique, le « CHAMP DE FORCE » qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire. [4]

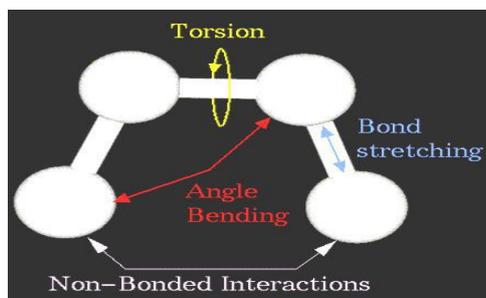


Figure 4 : Énergie entre atomes liés

Dans les approches de mécanique moléculaire, quatre simplifications sont considérées de manière à permettre la description du système modélisé en appliquant des approximations empiriques, à partir des concepts de la mécanique classique :

- Chaque atome est considéré comme une particule sphérique, dotée d'un rayon (typiquement le rayon de Van Der Waals) et d'une charge électrique constante (généralement dérivés de calculs quantiques ou de déterminations expérimentales).
- Chaque liaison covalente est considérée comme un ressort, avec une distance d'équilibre :
 - ✓ soit calculée par des méthodes quantiques,
 - ✓ soit déterminée par des méthodes expérimentales (rayon X, RMN etc.).
- Les atomes non liés peuvent interagir via des interactions électrostatiques et de Van Der Waals.
- Les propriétés des atomes dans les molécules sont transférables à d'autres molécules structurellement corrélées.

Ces simplifications permettent d'exprimer l'énergie potentielle d'un système moléculaire en fonction des paramètres géométriques de celui-ci.

L'expression mathématique correspondante est connue sous le nom « **fonction de potentiel** » ou « **champ de forces** », qui est la dénomination la plus couramment utilisée. [5]

III.1. Champ de forces

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 [6] :

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

Les termes liés correspondent aux liaisons covalentes (β), angles de valence (θ), angles de torsion (φ) et dièdres impropres (ω), soit :

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

Les termes non liés, quant à eux, correspondent aux interactions de Van Der Waals [7], Représentées par un terme de Coulomb, soit :

$$E_{\text{nonliés}} = E_{\text{électrostatiques}} + E_{\text{Van Der Waals}}$$

III.2. différents champs de forces :

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais différents paramètres. On peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques, de macromolécules comme les protéines.....

- **MM2 / MM3 (Allinger)**: champ de force développé par Allinger et Coll. molécules organiques.
- **CHARM (BIO+)** : développé par Karplus et Col, pour le calcul de biomolécules.
- **AMBER (Kollman)**: protéines et acides nucléiques [8]

IV. Dynamique moléculaire :

La Dynamique Moléculaire simule, à partir des lois de la mécanique classique, les trajectoires des atomes en phase cristalline, en solution ou en phase gazeuse.

Elles donnent l'évolution d'un système dans l'espace conformationnel au cours du temps.

[9]

Une simulation de dynamique moléculaire se réalise généralement en quatre étapes :

1. Une étape de minimisation de la structure initiale destinée à éliminer les contacts stériques.
2. Une étape dite de thermalisation au cours de laquelle les vitesses des atomes sont augmentées progressivement afin d'atteindre la température finale choisie.
3. Une étape d'équilibration pendant laquelle les vitesses ne sont plus modifiées. L'énergie cinétique se répartit sur toute la molécule afin d'atteindre son état d'équilibre.
4. Enfin, pendant la dernière étape, appelée dynamique productive, les coordonnées et les vitesses sont sauvegardées pour une analyse de la dynamique [10]

V. Docking moléculaire

V.1 Principes théoriques

Le Docking moléculaire vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules. Les logiciels de Docking 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. Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine, le terme Docking seul est couramment employé pour désigner un « Docking protéine-ligand » [11].

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes : le docking proprement dit et la fonction de scoring :

- La première (le docking moléculaire) 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 [12,13].

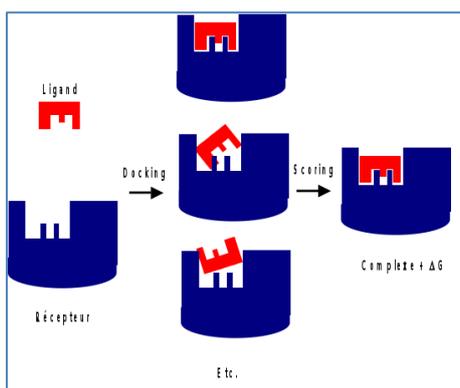


Figure 5 : Principes de base de la conception de la notion clé-serrure. [14]

Le Docking Moléculaire est l'étude des interactions non-liantes intervenant lors de la formation de complexes moléculaires telle que :

- Les interactions VANDerWaals.
- Les interactions électrostatiques.
- Les interactions Hydrogènes.

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 [15].

Toutes les méthodes de «Docking Moléculaire» peuvent être décomposées en trois étapes :

- Caractérisation du récepteur et l'identification du site de fixation.
- L'orientation du ligand dans le site de récepteur.
- L'évaluation de l'orientation du ligand et de son adéquation au récepteur.

V.2. Protocole général de Docking

Les approches utilisées actuellement sont exclusivement calculatoires et évaluées par des outils de visualisation. Ces approches peuvent être décomposées en quatre à cinq phases successives figure 6 :

- Choix du mode de représentation des protéines (tout atome, pseudo-atome, grille, etc.),
- Exploration conformationnel (corps-rigide position/orientation du ligand et/ou flexible position/orientation/forme du ligand),
- Minimisation de la fonction d'évaluation de l'énergie d'interaction (ou fonction de score) des conformations issues de l'exploration,
- Regroupement par ressemblances et classification par évaluation du score, accompagnée d'une étape non automatique d'évaluation visuelle des résultats lorsque le score ne permet pas de discriminer la conformation native des différentes conformations générées.
- Une étape optionnelle d'affinement des complexes sélectionnés par minimisation ou dynamique moléculaire.

Un algorithme de recherche pour explorer les possibilités de modes de liaison, un mécanisme pour placer le ligand dans le site de liaison et une fonction de score pour classer les différents modes de liaison

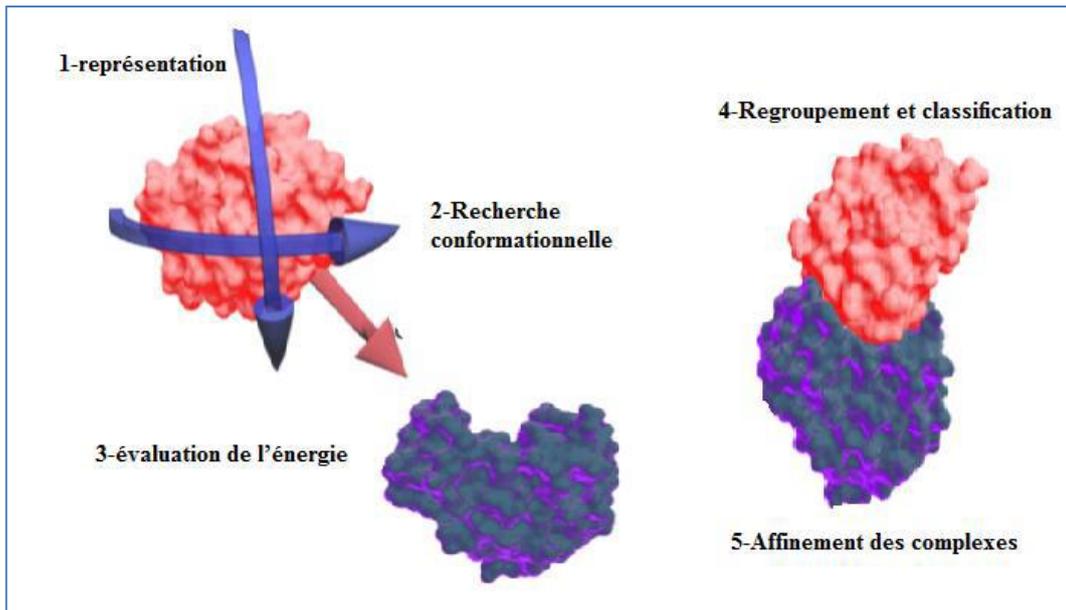


Figure 6 : Protocole général de docking [16]

Références :

- [1] F. LEBBAD. Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation. Thèse de doctorat Université de Tlemcen. **2016**.
- [2] J. Debord, Introduction A La Modélisation Moléculaire, 37-41 ; **2004**
- [3] P. Chaquin, Manuel De Chimie Théorique, Application A La Structure Et La Réactivité En Chimie Moléculaire ,190 .**2000**
- [4] J.S.Lomas, L'actualité Chimique, La Mécanique Moléculaire, Une Méthode Non Quantique Pour Le Calcul De La Structure Et De L'énergie D'entité Moléculaire, 7 .**1986**
- [5] Ayachi, H. Compréhension du mécanisme enzyme-substrat par modélisation moléculaire. Thèse de doctorat Université de Tlemcen **2017**.
- [6] A. Soldera. *Modélisation moléculaire des polymères linéaires*. Techniques de l'ingénieur AF 6-042, **2007**.
- [7] M.J. McQuaid, H. Sun, D. Rigby. *Development of COMPASS force field for molecules With aliphatic azide chains*. Journal of Computational Chemistry 25, 61-71; **2004**.
- [8] B. Coupeze, R.A. Lewis. Docking And Scoring - Theoretically Easy, Practically Impossible? Current Medicinal Chemistry, 13, 2995-3003. **2006**.
- [9] D. Duhovny, R. Nussinov, H.J. Wolfson, Efficient Unbound Docking Of Rigid Molecules, **2002**.
- [10] Bouziane, C. Etude de l'interaction de la phospholipase A2 et flavanones isolées de l'Inule Visqueuse par modélisation moléculaire. Mémoire de Master Université de Tlemcen. **2014**.
- [11] 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**
- [12] 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**.

[13] 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**.

[14] ERLANSON D. A., *Fragment-based lead discovery: a chemical update*. Curr Opin Biotechnol, 17: 643-652, **2006**

[15] D. Duhovny, R. Nussinov, H.J. Wolfson; *Efficient Unbound Docking of Rigid Molecules*. In: Guigó R., Gusfield D. (eds) *Algorithms in Bioinformatics*. WABI **2002**.

[16] Férey N, Bouyer G, Martin C, Drif A, Bourdot P, Ammi M, Nelson J, Burkhardt J-M, Autin L. *Docking de protéines en Réalité Virtuelle : une approche hybride et multimodale*. 2-soumission à RSTI, **2008**, p 10

Résultats et Discussions

I. Introduction

L'interaction entre une protéine et son substrat est la première étape de la plupart des réactions biologiques. Comprendre son mode de fonctionnement c'est définir quels sont les résidus mis en jeu :

- L'affinité entre deux molécules.
- Les distances entre les acides aminés du site actif de l'enzyme et ceux des inhibiteurs.
- L'énergie d'interaction.

De même, la découverte de nouvelles drogues activant ou inhibant l'activité biologique d'une protéine ne peut se faire qu'en prédisant leur affinité respective. C'est dans ce but que des techniques de modélisation moléculaire, regroupées sous le nom d' "Amarrage" ou « Docking moléculaire » ont été développées.

La flexibilité des molécules biologiques résulte de la haute dimensionnalité des systèmes, mais aussi de l'intervention d'un grand nombre d'interactions faibles (Van der Waals, liaison hydrogène, effet hydrophobe, ...). Il est connu qu'elle fait partie intégrante de la dynamique des macromolécules et de leur bon fonctionnement. La négligence de ce paramètre dans les calculs introduit des erreurs, il convient donc de déterminer la flexibilité intrinsèque d'une molécule mais aussi de pouvoir l'introduire, au moins partiellement, dans une procédure de docking.

Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligands) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée

Le docking reste une étape importante dans la compréhension des réactions biologiques et par suite la conception de médicaments. Les approches dans le cadre du docking sont basées sur le concept "clé-serrure".

Le premier objectif de ce travail est d'évaluer les programmes disponibles pour effectuer un docking moléculaire entre une enzyme et des divers ligands.

Ce travail consiste à étudier les interactions entre les différents inhibiteurs (dérivés du Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) et la Capsaïcine) et la protéine kinase C par les méthodes de la modélisation moléculaire.

Dans ce chapitre nous avons rassemblé tous les résultats de calcul effectués dans notre étude et la discussion que nous allons engager est basée sur les énergies d'interaction,

les distances entre certains groupements de la chaîne latérale du site actif de l'enzyme et ceux d'inhibiteurs.

II. Ressources informatiques

II.1. Ordinateurs

Deux ordinateurs ont été utilisés pour l'exécution et l'analyse de ces travaux :

- Un processeur intel(R) Core(TM) i7-3770 CPU @ 3,40 GHz équipé avec 4Go de mémoire RAM.
- Un processeur intel(R) Core(TM) i5-2450M CPU @ 2,5 GHz équipé avec 4Go de mémoire RAM.

II.2. Logiciels utilisés : nous avons utilisé dans notre travail :

II.2.1. Molecular Operating Environment MOE (version 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. Celui-ci permet d'effectuer plusieurs tâches pendant un temps très réduit. Il permet de dessiner les molécules, de les minimiser pour avoir la meilleure conformation de ces molécules. Il permet également de dockner plusieurs ligands rassemblés dans une base de données dans le site actif d'une protéine de manière successive. Ce logiciel présente une forme de docking flexible dans laquelle le récepteur et le ligand changent de conformation et s'adaptent à l'environnement. Il est également possible de représenter l'enzyme et son ligand primitif. [1]

II.2.2. Chemdraw Ultra 8.0

Hyperchem 8.0 est un logiciel de modélisation moléculaire développé par Autodesk, et distribué par Hypercube, (Ontario, Canada). C'est un logiciel sophistiqué, qui est connu pour sa qualité, sa flexibilité et sa facilité d'usage. Unissant l'animation et la visualisation 3D, Hyperchem peut faire des calculs de mécanique, de dynamique moléculaire et même quantiques. [2]

III. La démarche à suivre :

III.1. Préparation de l'enzyme

- Téléchargement des enzymes à partir de la base de données Bookhaven Protein Data Bank PDB
- Simplification des deux chaînes.
- Élimination des molécules d'eau.
- Élimination des éléments de la Co-cristallisation.

III. 2.Préparation du ligand

- Les ligands ont été dessinés par le logiciel Chemdraw8.0.
- L'optimisation a été faite à l'aide de logiciel MOE.

III.3.Docking moléculaire

Après la préparation des enzymes et les inhibiteurs nous arrivons à l'étape du Docking moléculaire c.à.d. le positionnement des inhibiteurs dans le site actif de l'enzyme ; une fois que le complexe est formé nous allons effectuer un calcul de mécanique moléculaire pour chercher la conformation la plus stable, et enfin l'analyse des résultats [3].

IV. Protocole du docking :

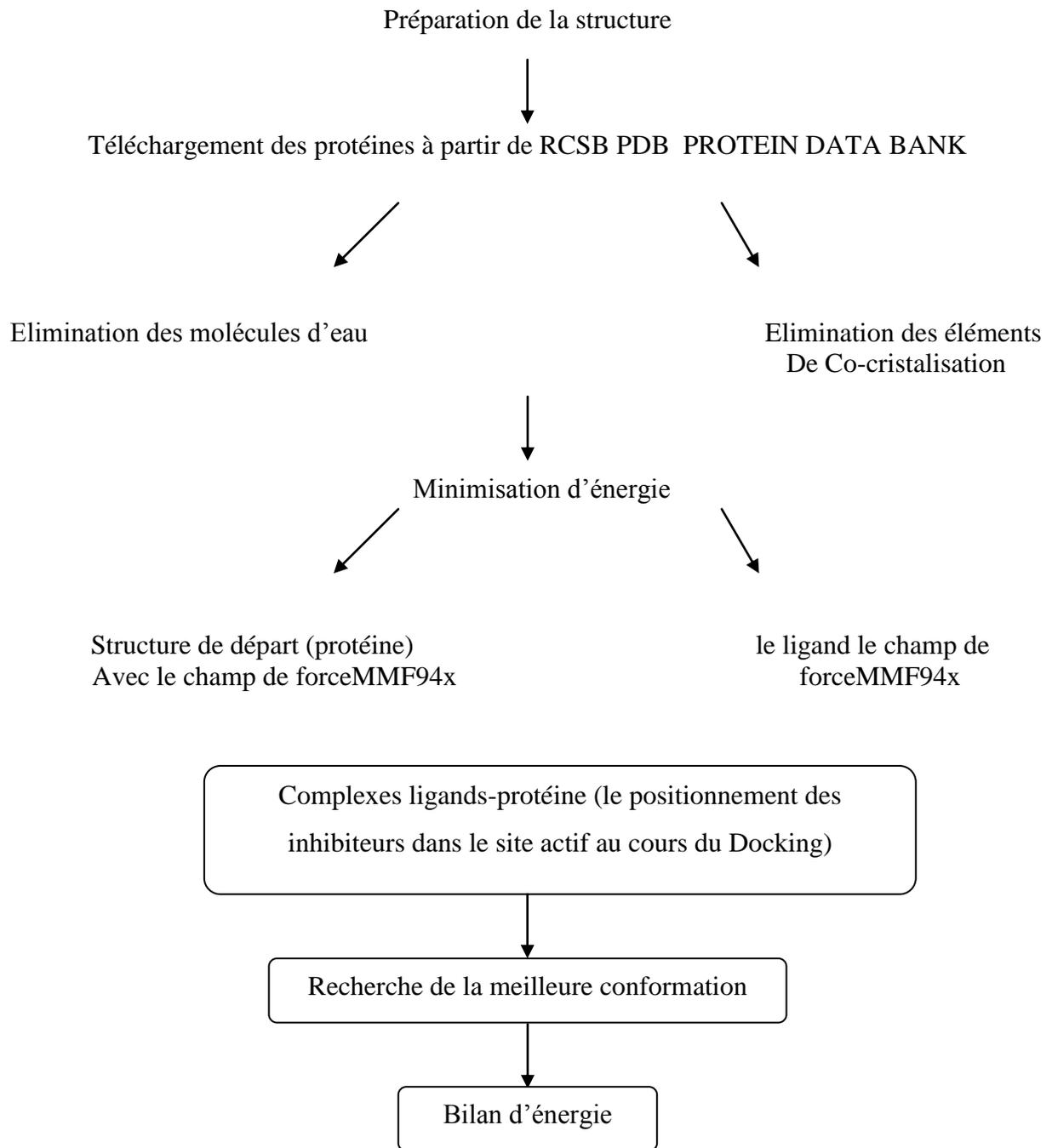


Figure 7 : schéma présentatif du Protocole de calcul pour le Docking moléculaire.

V. Méthodologie de calcul

V.1. Préparation de l'enzyme

Le téléchargement de l'enzyme protéine kinase C (PKC code : 3TXO) figure 8 a été fait à partir de la base de données BookhavenProtein Data Bank (www.rcsb.org/pdb)

La protéine kinase C possède une seule chaîne A contenant 353 acides aminés. L'élimination des molécules d'eau, nous permet d'obtenir un modèle simplifié de l'enzyme figure 9.

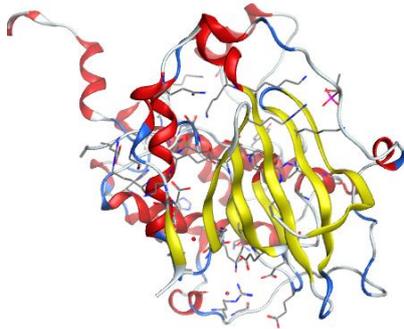


Figure 8 : L'enzyme protéine kinase C Non simplifiée

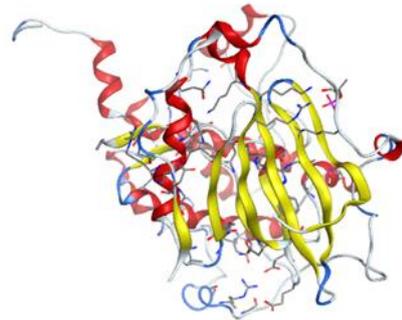


Figure 9 : L'enzyme protéine kinase C simplifiée

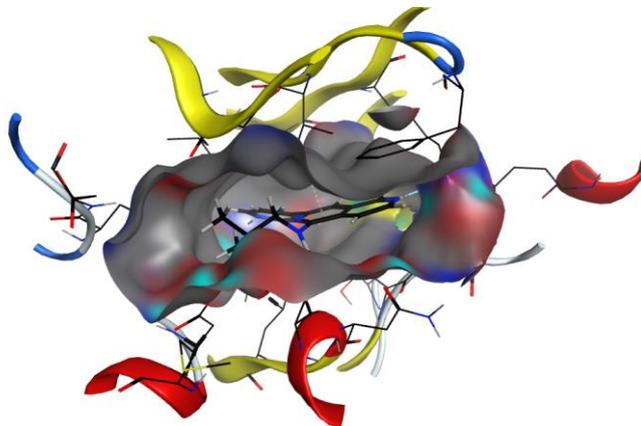


Figure 10 : L'enzyme protéine kinase C avec la cavité enzymatique

La structure tridimensionnelle de l'enzyme a été obtenue par diffraction en rayon X. Les données de la Co-cristallisation sont résumées dans le tableau 4.

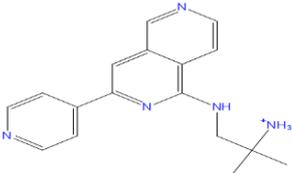
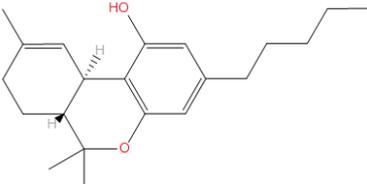
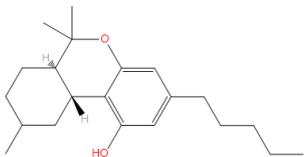
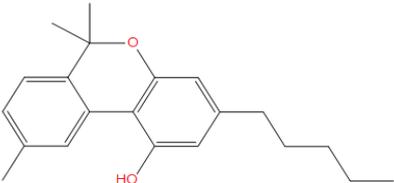
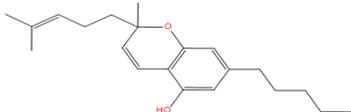
Tableau 4: Données cristallographique pour l'enzyme.

enzyme	classification	Poids moléculaire (KDa)	Polymère	Chaîne	Résolution (Å)
La PKC code 3TXO	Transférane	34.295	1	A	2.05

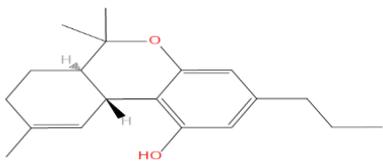
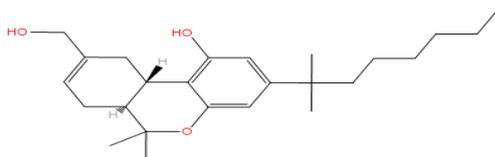
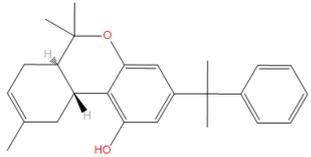
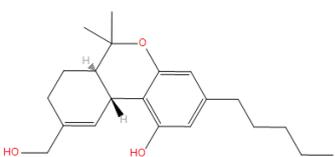
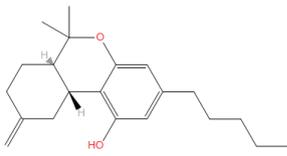
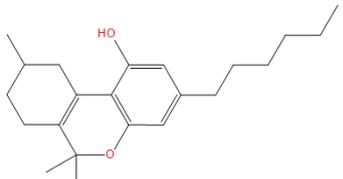
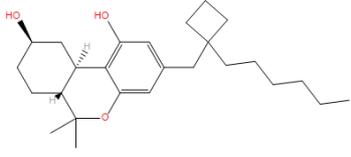
V.2. Préparation des inhibiteurs

Les inhibiteurs utilisés dans notre travail sont des dérivés du THC (Δ -9-tetrahydrocannabinol) tableau 5 et CBD (cannabidiol) tableau 6 et Capsaïcine tableau 7.

Tableau 5 : Propriétés de Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) et ses dérivés

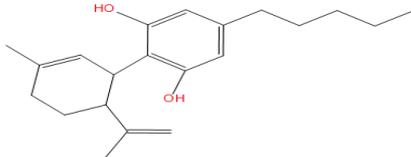
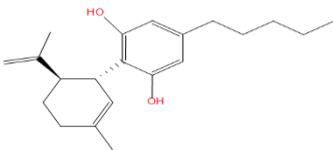
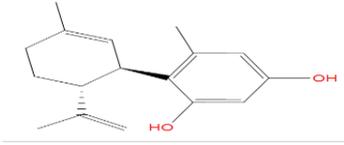
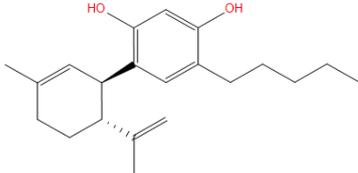
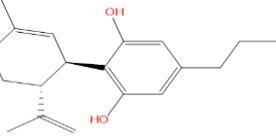
Ligands	Propriétés
<p>Ref</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 294,38 g/mol Log P : 2,12 Log S : -2,31</p>
<p>THC</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 314,47 g/mol Log P : 5,74 Log S : -5,78</p>
<p>T1</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 316,48 Log P : 5,82 Log S : -6,81</p>
<p>T2</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 310,44 Log P : 6,04 Log S : -7,29</p>
<p>T3</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 314,47 Log P : 6,04 Log S : -6,43</p>

Résultats et Discussions

<p>T4</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 286,41 Log P : 4,96 Log S : -4,75</p>
<p>T5</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 386,58 Log P : 6,22 Log S : -6,68</p>
<p>T6</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 362.51 Log P : 6,33 Log S : -6,07</p>
<p>T7</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 330.47 Log P : 4.71 Log S : -4.94</p>
<p>T8</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 314.47 Log P : 5.74 Log S : -5.96</p>
<p>T9</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 328.50 Log P : 6,26 Log S : -7.20</p>
<p>T10</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 400.60 Log P : 6,49 Log S : -7.94</p>

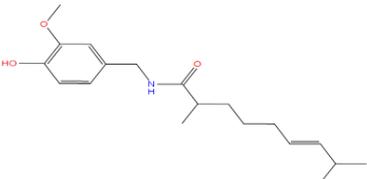
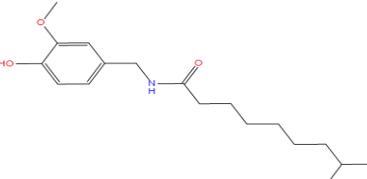
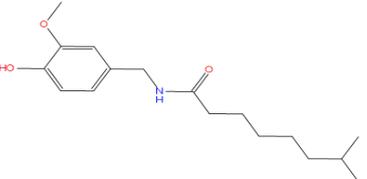
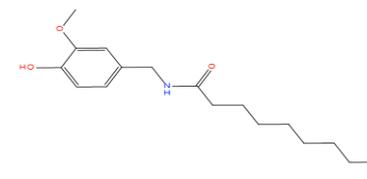
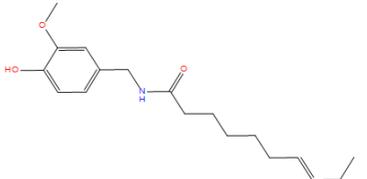
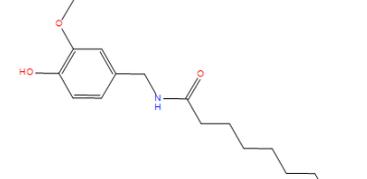
Résultats et Discussions

Tableau 6: Propriétés de CBD (cannabidiol) et ses dérivés.

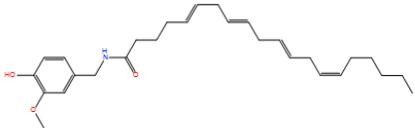
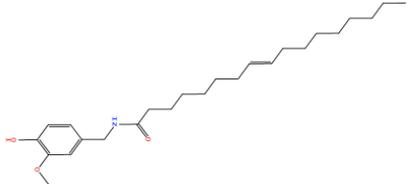
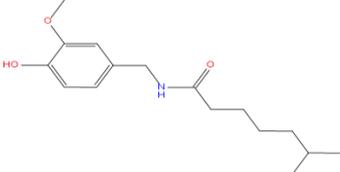
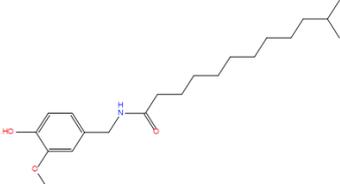
Ligands	Propriétés
<p>CBD</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 314.47 Log P : 5.85 Log S : -6.32</p>
<p>C1</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 314.47 Log P : 5.85 Log S : -6.32</p>
<p>C2</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 258.36 Log P : 4.42 Log S : -4.26</p>
<p>C3</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 314.47 Log P : 5.85 Log S : -6.01</p>
<p>C4</p> 	<p>Toxicité : No Poids : 286.41 Log P : 5.07 Log S : -5.29</p>

Résultats et Discussions

Tableau 7 : Propriétés de la Capsaïcine et ses dérivés.

Ligands	Propriétés
<p>Cap</p> 	<p>Toxicité : No Poids :319.44 Log P :4.30 Log S :-4.70</p>
<p>L1</p> 	<p>Toxicité : No Poids :307.43 Log P :4.28 Log S :-5.04</p>
<p>L2</p> 	<p>Toxicité : No Poids :293.43 Log P :3.89 Log S :-4.52</p>
<p>L3</p> 	<p>Toxicité : No Poids :321.46 Log P :4.67 Log S :-5.55</p>
<p>L4</p> 	<p>Toxicité : No Poids :319.44 Log P :4.45 Log S :-5.01</p>
<p>L5</p> 	<p>Toxicité : No Poids :307.43 Log P :4.42 Log S :-5.04</p>

Résultats et Discussions

<p>L6</p> 	<p>Toxicité : No Poids :439.64 Log P :7.43 Log S :-9.00</p>
<p>L7</p> 	<p>Toxicité : No Poids :403.61 Log P :6.93 Log S :-8.10</p>
<p>L8</p> 	<p>Toxicité : No Poids :279.38 Log P :3.5 Log S :-4.00</p>
<p>L9</p> 	<p>Toxicité : No Poids :349.51 Log P :5.45 Log S :-6.58</p>

VI. Résultats et discussions.

Les résultats des énergies des complexes formés entre PKC et les différents ligands choisis pour notre étude sont regroupés dans les tableaux 8,9 et 10 suivant :

Tableau 8 : Résultats des énergies des complexes formés entre PKM et THCet ses similaires

Les complexes	Le nombre de poses	Scores kcal/mol	RMSD
3TXO-référence	9	-8.1331	0.614
3TXO-THC	10	-6.4058	0.685
3TXO-T1	10	-6.1768	1.043
3TXO-T2	10	-6.61	1.098
3TXO-T3	10	-6.7266	1.304
3TXO-T4	8	-5.9286	0.924
3TXO-T5	9	-7.8023	1.215
3TXO-T6	9	-6.1025	1.247
3TXO-T7	10	-6.9212	1.256
3TXO-T8	10	-6.0689	0.903
3TXO-T9	10	-6.7280	1.168
3TXO-T10	10	-6.4869	1.326

$E_{\text{complexe_3TXO-T5}} > E_{\text{complexe_3TXO-T7}} > E_{\text{complexe_3TXO-T9}} > E_{\text{complexe_3TXO-T3}} > E_{\text{complexe_3TXO-T2}} > E_{\text{complexe_3TXO-T10}} > E_{\text{complexe_3TXO-THC}} > E_{\text{complexe_3TXO-T1}} > E_{\text{complexe_3TXO-T8}}$.

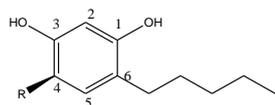
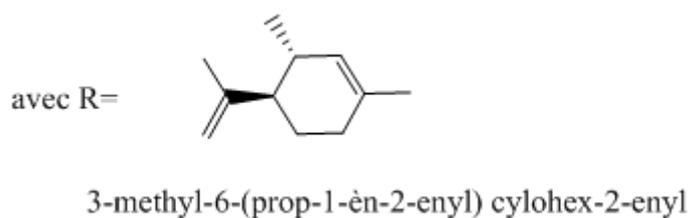
A la lumière des résultats obtenus dans le tableau 8 le ligand T5 est probablement le meilleur inhibiteur pour l'enzyme étudiée.

Tableau 9 : Résultats des énergies des complexes formés entre PKM (code 3TXO) et CBD et ses similaires.

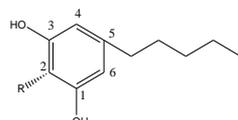
Complexes	Nombre de poses	Scores kcal/mol	RMSD
3TXO-référence	9	-8.1331	0.614
3TXO-CBD	10	-5.6441	1.039
3TXO-C1	9	-6.5217	1.094
3TXO-C2	7	-6.0619	0.976
3TXO-C3	10	-6.6969	1.134
3TXO-C4	10	-5.7972	1.169

Le complexe_3TXO-C3 est le complexe est le plus stable avec une énergie de -6.6969 kcal/mol.

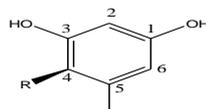
$E_{\text{complexe_3TXO-C3}} > E_{\text{complexe_3TXO-C1}} > E_{\text{complexe_3TXO-C2}} > E_{\text{complexe_3TXO-C4}} > E_{\text{complexe_3TXO-CBD}}$



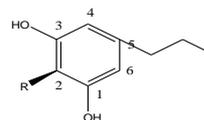
C3



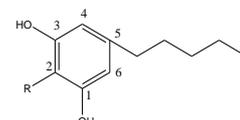
C1



C2



C4



CBD

L'introduction du groupement R influe sur la stabilité du complexe (3TXO-dérivé de CBD)

Tableau 10 : Résultats des énergies des complexes formés entre PKM et Capsaïcine et ses similaires.

Complexes	nombre de poses	Scores kcal/mol	RMSD
3TXO-référence	9	-8.1331	0.614
3TXO-capsaïcine	10	-7.0379	1.162
3TXO-L1	10	-6.9313	0.846
3TXO-L2	10	-6.5671	0.859
3TXO-L3	10	-7.1916	1.166
3TXO-L4	10	-7.1636	1.222
3TXO-L5	7	-6.5139	1.096
3TXO-L6	10	-8.6704	0.938
3TXO-L7	10	-8.3521	1.114
3TXO-L8	10	-6.6519	1.016
3TXO-L9	10	-8.0506	1.028

Le complexe _ 3TXO-L6 est le plus stable. Donc selon les résultats obtenus dans le tableau 10 on peut prédire que le ligand L6 inhibe mieux notre enzyme choisie.

Etude comparative entre les meilleurs ligands et les produits commercialisés.

D'après les résultats obtenus et reportés dans le tableau 11 on remarque que :

- les inhibiteurs choisis dans notre étude inhibent mieux l'enzyme PKMz (3TXO) que les produits commercialisés.

Résultats et Discussions

- Le ligand L6 dérivé de la capsaïcine présente une énergie égale à **-8.6704 kcal/mol** inhibe mieux l'enzyme PKMz choisie dans notre étude que le ligand de référence possédant une énergie égale à **-8.1331 kcal/mol**.

A la lumière de ces résultats on prédit que le ligand L6 dérivé de la capsaïcine est probablement le meilleur inhibiteur pour l'enzyme PKMz (3TXO). Pour cela on propose la synthèse de ce derniers et de réaliser les tests d'activité biologiques tel que l'activité antioxydante, toxicité...

Tableau11 : Résultats des énergies des complexes formés entre PKM et les produits commercialisés

Les complexes	Le nombre de poses	Scores kcal/mol	RMSD
3TXO-T5	9	-7.8023	1.215
3TXO-C3	10	-6.6969	1.134
3TXO-L6	10	-8.6704	0.938
3TXO-Tramadol cis	9	-5.6648	0.855
3TXO-Tramadol trans	9	-5.7571	1.030
3TXO-morphine	9	-4.2865	0.947
3TXO-référence	9	-8.1331	0.614

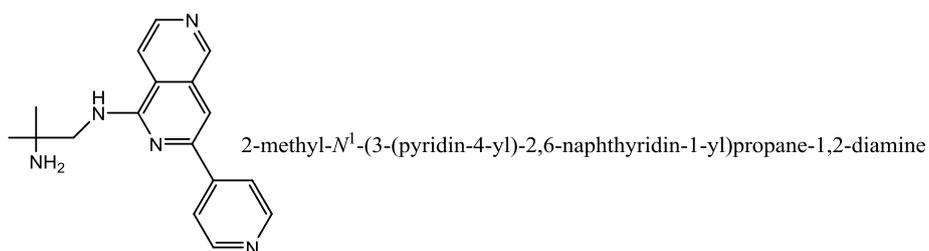


Figure 11 : Ligand de référence (07U)

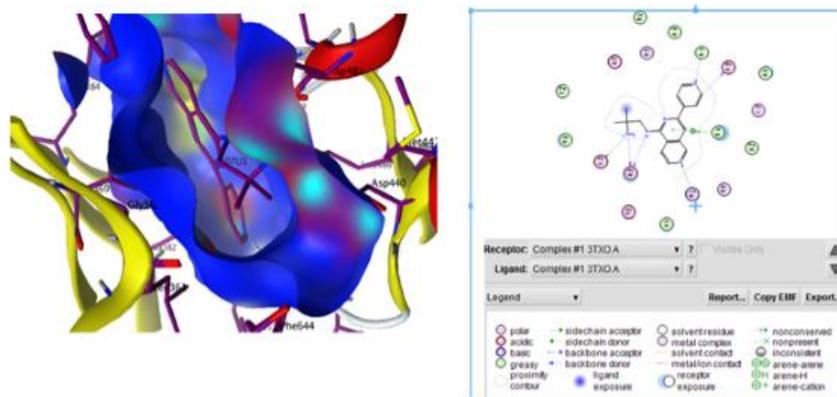


Figure 12 : le positionnement du ligand de référence dans le site actif de l'enzyme 3TXO

Pour la validation du protocole, les résultats du docking moléculaire des complexes (complexe _ dérivé du THC, complexe _CBD et complexe _ capsaïcine) présentent une valeur de RMSD < 2 ce qui signifie que notre protocole d'amarrage est valide.

Les distances mesurées varient entre **2,26 Å** et **4.35 Å**. Ces valeurs sont applicables selon *Imberty*[4],

D'après les résultats obtenus des interactions formé entre les ligands et les résidus du site actif de l'enzyme PKM (3TXO) sont des liaisons hydrogène fortes et moyennes, on conclue qu'on a une meilleure fixation du ligand dans le site actif. Les résultats des interactions sont représentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résultats des interactions et les distances formés entre PKM et les inhibiteurs.

Résultats et Discussions

Les complexes	Récepteurs/acide aminés		Interaction	Distances (Å)	Energie (kcal/mol)
3TXO-réf	OD2	Asp 440(A)	H-donneur	2.26	109.2
	O	Asp 483(A)	H-donneur	2.68	-11.8
	OD1	Asp 483(A)	H-donneur	2.29	83.5
	N	Val 436(A)	H-accepteur	2.88	-4.2
	OD2	Asp 440(A)	ionique	2.26	-11.9
	OD1	Asp 483(A)	ionique	2.29	-11.5
3TXO-THC	O		H-donneur	2.20	28.6
3TXO-T1	-	-	-	-	-
3TXO-T2	CA	Gly 362(A)	Pi-H	4.55	-0.6
3TXO-T3	O	Phe 366(A)	H-donneur	2.45	2.5
3TXO-T4	-	-	-	-	-
3TXO-T5	O	Leu 361(A)	H-donneur	2.74	-0.9
	OD1	Asp 645 (A)	H-donneur	2.60	-3.1
	CA	Gly 362(A)	Pi-H	3.58	-0.7
3TXO-T6	OD2	Asp 440 (A)	H-donneur	4.12	-4.2
3TXO-T7	N	Val 436 (A)	H-accepteur	3.37	-1.0
3TXO-T8	O	Asp 483 (A)	H-donneur	2.38	2.1
	CD2	Leu 486 (A)	Pi-H	3.98	-0.6
3TXO-T9	-	-	-	-	-
3TXO-T10	O	Asp 483(A)	H-donneur	3.19	-3.7
3TXO-CBD	OD2	Asp 440(A)	H-donneur	3.79	-3.5
3TXO-C1	-	-	-	-	-
3TXO-C2	-	-	-	-	-
3TXO-C3	-	-	-	-	-
3TXO-C4	O	Asp 483 (A)	H-donneur	2.82	-1.6
3TXO-capsaïcine	OD2	Asp 497(A)	H-donneur	4.26	-0.7
3TXO-L1	SD	Met 433(A)	H-donneur	3.48	-1.4
3TXO-L2	OD1	Asp 483(A)	H-donneur	2.72	-5.1
	6-ring	Phe 366(A)	H-pi	4.35	-0.7
3TXO-L3	-	-	-	-	-
3TXO-L4	OD2	Asp 497(A)	H-donneur	2.83	-2.6
3TXO-L5	OE1	Gln 446 (A)	H-donneur	3.04	-1.3
	N	Lys 363A)	H-accepteur	2.74	-5.3
3TXO-L6	OD1	Asp 483(A)	H- donneur	2.99	-5.9
	N	Asp 645(A)	H- accepteur	3.37	-1.7
3TXO-L7	-	-	-	-	-
3TXO-L8	-	-	-	-	-
3TXO-L9	OD2	Asp 497(A)	H-donneur	2.85	-2.2
Tramadol cis	-	-	-	-	-
Tramadoltrans	CG1	Val 369(A)	Pi-H	4.08	-0.7
Morphine	CG1	Val 369(A)	Pi-H	3.76	-0.7

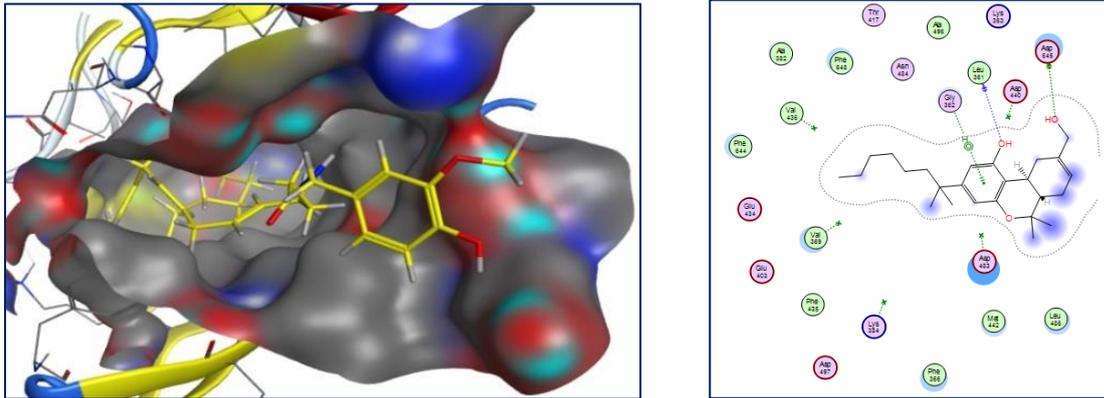


Figure 13 : Interactions H_bond du complexe_3TXO-T5

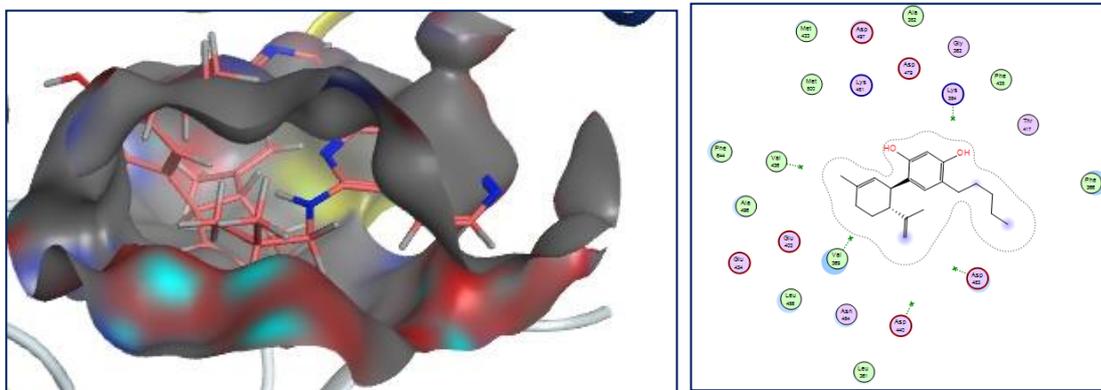


Figure 14 : Interactions H_bond du complexe_3TXO-C3

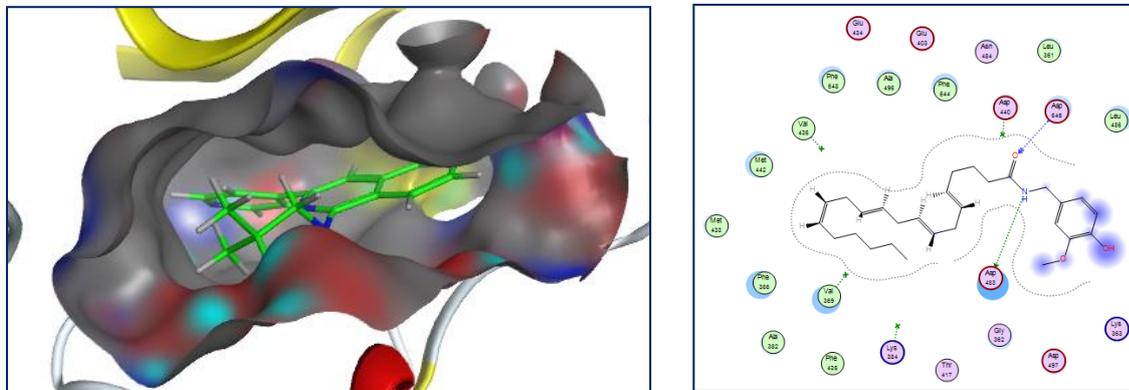


Figure 15 : Interactions H_bond du complexe_3TXO-L6

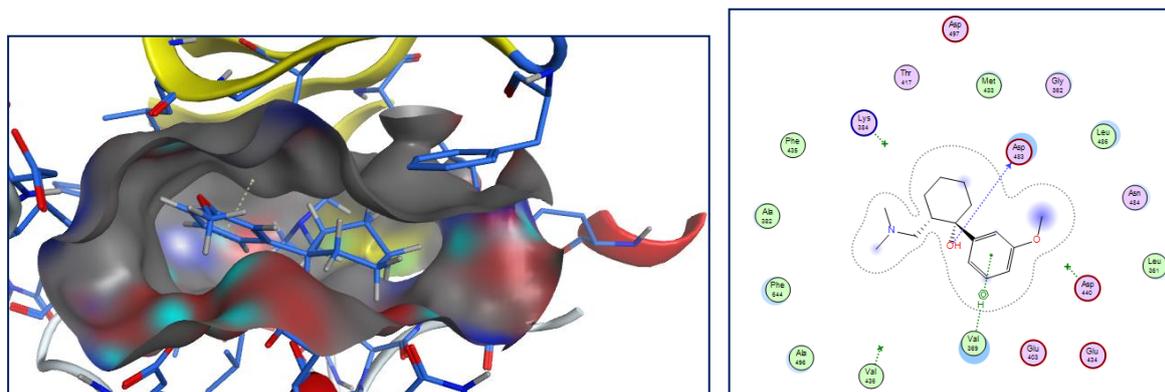


Figure 16 : Interactions H_bond du complexe_3TXO-tramadol-trans

La formation d'un complexe stable dépend de la fixation de l'inhibiteur dans le site actif. La figure 13, 14, 15 présentée ci-dessus montre que les ligands **T5**, **C3** et **L6** prend une forme dans la cavité enzymatique formé par les résidus du site actif, ce qui signifie qu'il y a des interactions qui stabilisent le complexe et par la suite, une meilleure fixation de ces inhibiteurs au niveau de la cavité de l'enzyme.

Notez que nous pouvons discuter de la complémentarité en augmentant ou en diminuant la taille de l'intervalle de la poche du site actif, dans notre cas, elle possède une largeur de **20.81 Å** et une profondeur de **12.86 Å**.

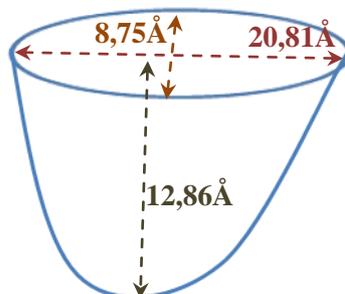
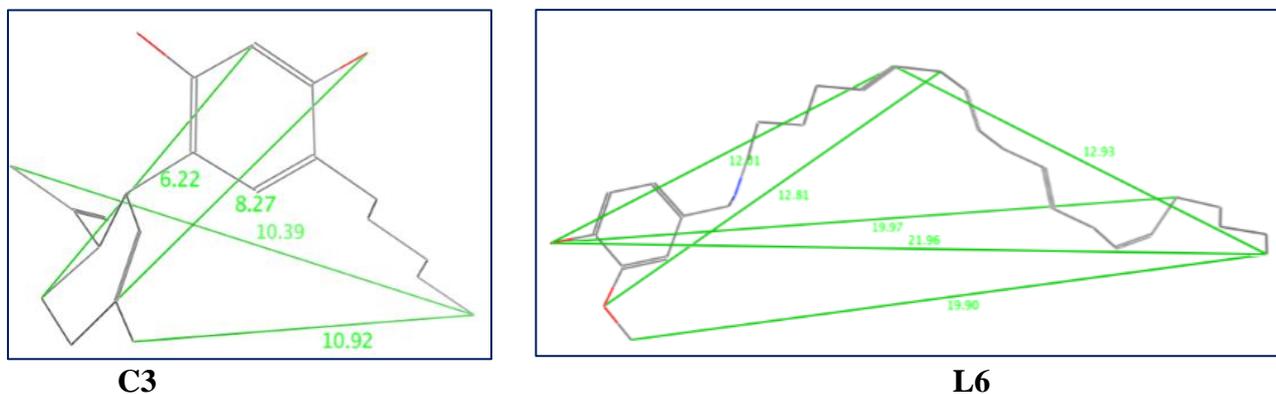
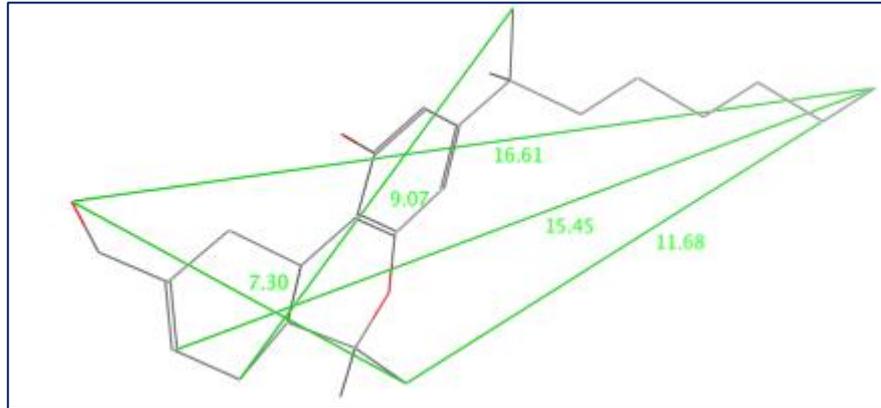


Figure17 : Les dimensions de la cavité enzymatique.



C3

L6



T5

Figure 18: Dimension des ligands T5, C3 et L6 et du site actif de l'enzyme

L'examen de la cavité enzymatique et le calcul des distances entre les inhibiteurs et les chaînes latérales des résidus constitutifs du site actif et des énergies obtenus confirment que les inhibiteurs **L6**, **T5** et **C3** présentent une forte interaction et une meilleure complémentarité avec le récepteur PKM (code 3TXO)

References:

[1] Molecular Operating Environment (MOE) Chemical Computing Group, Montreal, Quebec, Canada10, **2012**.

[2]P.Labute, C. Williams, M. Feher, E.Sourial, J. M. Schmidt.Flexible Alignment of Small Molecules, *J. Med. Chem.* *44*, P1483-1490.**2001**.

[3]Ayachi Hichem ; Compréhension du mécanisme enzyme-substrat par modélisation moléculaire : Cas du diabète de type 2 ; thèse de doctorat Université de Tlemcen.**2017**.

[4]A.Imberty, K. D. Hardman, J.P. Carver, S. Pérez: “Molecular of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site ofconcanavaline a”, *glycobiology*, *1*, 631–642, **1991**

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les récentes difficultés de l'industrie pharmaceutique ne semblent pouvoir se résoudre que par l'optimisation de leur processus de développement des médicaments. Cette dernière implique de plus en plus de techniques dites "haut-débit", particulièrement efficaces lorsqu'elles sont couplées aux outils informatiques permettant de gérer la masse de données produites. Notre travail de recherche a pour but essentiel d'acquérir des compétences en simulation informatique, en particulier la modélisation moléculaire pour contribuer au développement *insilicodé* nouveaux inhibiteurs des cibles enzymatiques jouant un rôle prometteur dans le traitement de la douleur.

Pour étudier ces interactions, nous avons choisi logiciel de docking moléculaire MOE (Molecular Operating Environment), qui utilisent un algorithme génétique. Ce programme a été développé pour aider à la mise au point de molécules à activité thérapeutique. Il s'agit de calculs entre des composés de petit poids moléculaire et des récepteurs protéiques de types enzymatiques.

Dans le cadre de l'étude des mécanismes régissant l'évolution de la maladie de la douleur, nous nous sommes intéressés aux interactions moléculaires entre l'enzyme PKMz étudiée et les différents inhibiteurs, à l'aide des méthodes de modélisation moléculaire. Les outils informatiques retenus pour mener à bien cette étude sont : la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et le Docking moléculaire

Notre travail de mémoire est basé sur l'interaction enzyme – substrat par modélisation moléculaire et plus précisément le docking moléculaire. Cette étude comprend quatre chapitres :

Le premier chapitre comporte une synthèse bibliographique ou nous avons présenté des notions sur :

- La douleur
- L'enzyme PKMz choisie
- Les inhibiteurs similaires de Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), le cannabidiol (CBD) et la trans-8-méthyl-N-vanillyl-6-Nonenamide (capsaïcine)

La deuxième chapitre consiste à une étude de modélisation moléculaire dont les méthodes quantiques, Méthodes non quantiques, Docking moléculaire ce qui nous permettra d'étudier les modes d'interactions enzyme-substrat

Le troisième chapitre, a été consacré aux résultats obtenus ainsi qu'à la discussion et à l'interprétation de ces derniers. Nous avons pu élucider les mécanismes d'interaction entre les l'enzyme étudiée et trois séries d'inhibiteurs par visualisation différents types de liaisons mises en jeu.

- Similaire de de Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC),
- Similaire ducannabidiol (CBD)
- et la trans-8-méthyl-N-vanillyl-6-Nonenamide (capsaïcine)

Les résultats montrent que pour la première étude de la PKMz et les différents similaires de THC étudiés. Les valeurs obtenues relatives aux énergies d'interaction Score et les distances mesurées entre les groupements des inhibiteurs et ceux des chaînes latérales dans la cavité sont du même ordre

CONCLUSION GENERALE

de grandeurs pour tous les inhibiteurs à l'exception de T5 qui présente une meilleure inhibition pour ralentir l'évolution de l'enzyme étudiée.

Dans la deuxième étude, nous avons abordé l'approche de PKMZ avec les différents similaires de CBD. Les résultats obtenus lors du docking moléculaire ont montré que l'inhibiteur C3 établit des interactions avec les résidus de l'enzyme, et par conséquent l'existence d'une affinité.

Le complexe 3TXO_C3 présente une énergie plus faible que les autres complexes formés.

La troisième étude est consacrée à la discussion des résultats obtenus à partir des calculs effectués concernant l'étude théorique de l'inhibition de la PKMZ et les dérivés de la capsaïcine. La discussion est basée sur les énergies d'interaction minimale des complexes 3TXO - dérivés capsaïcine obtenus à l'aide du programme Molecular Operating Environment MOE.

L'examen de la cavité enzymatique, et le calcul des distances entre les inhibiteurs R et les chaînes latérales des acides aminés constitutifs du site actif et des énergies calculées, confirment que l'inhibiteur 3TXO_L6 avec les groupes OH présente une forte interaction de liaison hydrogène et une meilleure complémentarité avec la PKMz.

A la lumière de ces résultats (Tableau1) et en comparant les énergies des meilleurs complexes formés, il ressort que le ligand L6 inhibe l'enzyme PKMz mieux que le ligand T5 mieux que le ligand C3 d'énergie respective **-8.6704 Kcal/mol., -7.8023Kcal/mol. et -6.6969 kcal/mol.**

D'après une étude comparative qui a été réalisée entre les trois meilleurs inhibiteurs (T5, C3 et L6) et des produits commercialisés (le Cis Tramadol, TransTramadol et la Morphine) l'énergie des complexes -inhibiteurs (T5, C3 et L6) formés est plus faible que celle des complexes commercialisés (le Cis Tramadol, TransTramadol et la Morphine) formés (Tableau1).

A la lumière de ces résultats on conclut que le ligand L6 similaire de la capsaïcine est le meilleur inhibiteur pour notre enzyme choisit.

Selon les résultats reportés dans le tableau 1 on remarque que le complexe 3TXO-L6 est plus stable que le complexe 3TXO – référence. Donc on conclut que le ligand L6 inhibe l'enzyme 3TXO mieux que le ligand de référence.

Tableau1 : Résultats des énergies des complexes formés entre PKM et les produits commercialisés

Les complexes	Le nombre de poses	Scores kcal/mol	RMSD
3TXO-T5	9	-7.8023	1.215
3TXO-C3	10	-6.6969	1.134
3TXO-L6	10	-8.6704	0.938
3TXO-Tramadol cis	9	-5.6648	0.855
3TXO-Tramadol trans	9	-5.7571	1.030
3TXO-morphine	9	-4.2865	0.947
3TXO-référence	9	-8.1331	0.614

CONCLUSION GENERALE

Pour conclure, au vu des résultats obtenus dans ce travail, qui consiste en l'élucidation de l'inhibition de la PKMz par les méthodes de modélisation moléculaire dans le but de découvrir de nouveaux médicaments antidouleur, nous proposons le Ligand L6 :

- Comme nouveaux inhibiteurs potentiels de l'enzyme.
- La synthèse du L6
- De faire des tests d'activité biologiques telle que l'activité anti oxydante, toxicité....

L'inhibiteur L6 sera probablement le meilleur pour ralentir l'évolution de la douleur.

En perspective :

Il est à noter que la connaissance moléculaire des complexes enzymes - substrat est hautement difficile, et que notre contribution à la compréhension des processus reste certainement à compléter. Cependant ce travail n'est pas encore terminé, les prochaines étapes consisteront :

- A utiliser d'autres programmes de docking moléculaire, parmi les plus récents et les plus performants que ceux que nous avons utilisés, pour tester tous les inhibiteurs de différents enzymes étudiés jusqu'à présent afin de proposer les meilleurs.
- Il faut tenir compte également de l'effet de solvant qui a été négligé dans notre approche.
- Enfin une étude expérimentale in vitro et/ou in vivo devra permettre de vérifier ensuite les résultats théoriques obtenus.

Un autre aspect dont il faut tenir compte et qu'on ne peut le quantifier, est le paramètre RMSD (RootMean Square Deviation) entre deux conformations supposées

Résumé :

Le développement important des moyens informatiques au cours de ces dernières années a permis à la chimie et à la biochimie de s'enrichir d'un outil informatique spécialement dédié à l'analyse structurale des molécules chimiques et biologiques. Ce nouvel outil explique d'un point de vue structurel les propriétés des molécules : c'est la modélisation moléculaire, dans ce but qu'intervient le docking qui est une méthode qui prédit l'orientation d'une molécule par rapport à une autre pour avoir le complexe le plus stable.

Notre recherche consiste à étudier l'inhibition des enzymes appliqués dans l'évolution de la douleur avec des séries d'inhibiteurs à l'aide des programmes de docking moléculaire pour avoir l'effet inhibitrice de ces molécules

Mots Clés : Modélisation Moléculaire, Docking Moléculaire, Interactions, Douleur...

Abstract:

The significant development of computing resources over the last few years has enabled chemistry and biochemistry to be enriched with a computer tool specially dedicated to the structural analysis of chemical and biological molecules. This new tool explains from a structural point of view the properties of molecules: it is the molecular modeling, for a purpose that docking is used, a method that predicts the orientation of a molecule in relation to another in order to have the most stable complex.

Our research consists in studying the inhibition of enzymes applied in the evolution of pain with series of inhibitors using molecular docking programs to have the inhibitory effect of these molecules.

Key Words: Molecular Modeling, Molecular Docking, Interactions, Pain.

خلاصة

أتاح التطور الكبير لموارد الحوسبة على مدى السنوات القليلة الماضية إثراء الكيمياء والكيمياء الحيوية بأداة كمبيوتر تشرح هذه الأداة الجديدة من وجهة نظر هيكلية. مخصصة خصيصاً للتحليل الهيكلي للجزيئات الكيميائية والبيولوجية خصائص الجزيئات: إنها النمذجة الجزيئية، لغرض استخدام الالتحام، وهي طريقة تتنبأ بتوجيه جزيء فيما يتعلق بجزيء آخر. آخر من أجل الحصول على أكثر التعقيدات استقراراً. يتكون بحثنا من دراسة تثبيط الإنزيمات المطبقة في تطور الألم بسلسلة من المثبطات باستخدام برامج الالتحام الجزيئي. ليكون لها التأثير التثبيطي لهذه الجزيئات. **الكلمات الأساسية:** النمذجة الجزيئية، الالتحام الجزيئي، التفاعلات، الألم،