

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

ECOLE NORMALE
SUPERIEURE

B.P: 47 Yaoundé, Cameroun

Tél. : 222 23 12 15



REPUBLIC OF CAMEROON

Peace – Work – Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I

HIGHER TEACHER TRAINING
COLLEGE

P.O. BOX 47 Yaounde, Cameroon

Tel.: 222 23 12 15

Laboratoire de simulation de biophysique Moléculaire

Laboratory for simulation and Molecular biophysics

MODELE QSAR SERVANT A LA PREDICTION DE L'ACTIVITE ANTI-
INFLAMMATOIRE DES MOLECULES

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du Diplôme de :

D.I.P.E.S II

Filière : Physique

Par

OLINGA MBALA Gaspard Freidy

Master ès Sciences

Sous la direction de :

Luc Calvin OWONO OWONO

Professeur

Année académique 2018-2019



DEDICACE

Je dédie ce mémoire :

A ma famille.

REMERCIEMENTS

Ce travail porte le nom d'un auteur, certes, mais il est d'abord à prendre comme le fruit d'un effort collectif. Aussi, prions-nous tous ceux qui ont contribué à sa réalisation de trouver ici la marque de notre profonde reconnaissance.

Nous pensons particulièrement au Professeur Luc Calvin OWONO OWONO notre Directeur de mémoire, pour sa disponibilité, sa bonne volonté et ses précieux conseils.

De plus, je remercie très vivement les membres de mon jury pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'examiner ce mémoire et pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce travail.

J'exprime ma gratitude à Monsieur BEKONO Boris Davy, Doctorant pour sa grande disponibilité et ses conseils tout au long de ce travail.

Ma reconnaissance est exprimée également à tous les enseignants, du Département de physique de l'Ecole Normale Supérieure de Yaoundé I pour les enseignements de qualité qu'ils nous ont donné durant notre formation.

Je ne prive de citer tous ceux qui de près ou de loin, m'ont soutenu, conseillé et pris part. Je pense notamment à:

- Ma famille, dont le soutien moral, spirituel et financier, m'a été d'une très grande.
- Mes compagnons d'études, que chacun trouve à travers ces lignes ma gratitude éprouvée.

TABLE DES MATIERES

DEDICACE.....	i
REMERCIEMENTS	ii
TABLE DES MATIERES	iii
LISTE DES ABREVIATIONS	v
LISTE DES TABLEAUX.....	vi
LISTE DES FIGURES.....	vii
RESUME.....	viii
ABSTRACT	ix
INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE.....	3
1. Les anti-inflammatoires	3
2. Activité des anti-inflammatoires	3
3. Conception des médicaments par ordinateur	4
3.1 Les protéines	4
3.2 Ligand	7
3.3. Docking.....	9
4. La modélisation moléculaire	8
4.1 Les modèles QSAR (ou modèles quantitatifs).....	11
4.2 Dynamique moléculaire	11
CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES	16
1. Matériels.....	17
1.1. Données structurales et biologiques	17
1.2. Outils informatiques	18
2. Méthodes de travail	18
2.1. Préparation de la protéine cible.....	18

2.2. Représentation des ligands (molécules).....	19
2.3. Génération d'une data base (mdb)	19
2.3 Le docking proprement dit.....	19
CHAPITREIII : RESULTATS ET DISCUSSIONS	30
1. Résultats	26
2. Discussion	31
2.1 Discussion sur reproduction des poses par les trois fonctions scoring london, alpha et affinity.....	31
2.2 Discussion sur la validité des modèles QSAR.....	32
CHAPITREIV : IMPLICATIONS PEDAGOGIQUES	33
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	33
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	33

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acides Aminés

Aff : affinity

AI: Anti-Inflammatoire

AINS: Anti-inflammatoire non stéroïdien

AIS: anti-inflammatoire stéroïdien

Alp: alpha

AM1: Austin Model

COX: cyclooxygenase

IC₅₀ : I constant d'inhibition

Lon: London

MOE: Molecular Operating Environment

DHPS: dihydropteroate synthetase

PDB: Protein Data Bank

PG: Prostaglandines

QSAR: Quantitative Structure Activity Relationships

LISTE DES TABLEAUX

Table 2.1 : Série de 13 inhibiteurs chacun étant affecté de son IC_{50}^{exp} et de sa masse molaire.....	24
Table 3.1 : Valeurs des scores obtenus pour le jeu d'essai	28

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Structure tertiaire de la porine (code PDB 1AD4)	5
Figure 1.2 : Evolution du nombre de structures protéiques disponibles dans la PDB.....	6
Figure 1.3 : Le docking protéine- ligand	9
Figure 1.4 : Représentation des interactions intramoléculaires à deux corps.....	13
Figure 1.5 : Représentation des interactions intramoléculaires à trois corps en fonction de l'angle de valence.....	14
Figure 1.6 : Potentiel pour décrire les rotations des atomes autour d'une liaison en fonction de l'angle dièdre.....	15
Figure 2.1 : Structure cristallographique De la protéine	17
Figure 2.2: structure du ligand natif	17
Figure 2.3 Grille qui définit la zone où doit se faire le docking	19
Figure 2.4 : Squelette de départ commun au 16 inhibiteurs.....	20
Figure 3.1 : Pose du ligand avec alpha	26
Figure 3.2 : pose du ligand avec London.....	26
Figure 3.3 : pose du ligand avec affinity.....	27
Figure 3.4 : graphe de corrélation score-Activité (pIC ₅₀) pour le docking 1.....	29
Figure 3.5 : graphe de corrélation score-Activité (pIC ₅₀) pour le docking2.....	30

RESUME

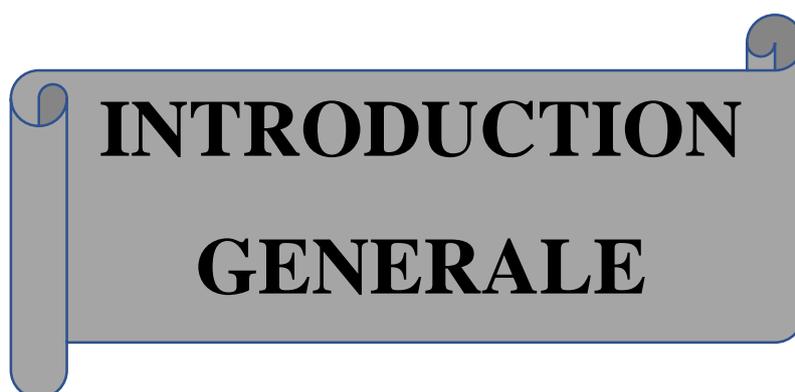
Les infections microbiennes sont de nos jours un problème de santé publique mondiale. Des médicaments sont synthétisés pour faire face à ces infections. Toutefois, une résistance aux antimicrobiens due entre autre à leur mauvais usage, à la mutation génétique bactérienne, à la propagation interpersonnelle des microbes résistants aux médicaments y est observée et pousse de nombreux scientifiques à s'y pencher afin d'apporter une réponse adéquate. Le processus de recherche et de découverte du médicament jusqu'à sa mise sur le marché étant long et onéreux, les techniques de simulations assistées par ordinateur parmi lesquelles le docking sont sollicitées pour une compréhension appropriée. Dans ce travail et ce à l'aide du docking nous avons bâti un modèle QSAR avec pour coefficient de corrélation $R^2 = 0.77$ et pour équation $pIC_{50}^{pré} = -0.2206S - 1.7946$

Mots clés : QSAR, docking moléculaire, ligand, anti-inflammatoire, protéine.

ABSTRACT

Microbial infections are becoming the most pressing issue for global public health. The antimicrobial resistance has become the biggest challenge which is mainly attributed to the changing microbial characteristics, antimicrobial misuse, and adaptation of the infectious microbes to antimicrobials, bacterial genetic mutation and interpersonal spread of drug-resistant microbes. An understanding of the proper mechanism of resistance can help in developing new agents that might have better activity. The process of research and discovery of the drug until its release on the market being long and expensive, computer-assisted simulation such as docking are solicited for an appropriate understanding. In this work we are using docking to built a QSAR model with correlation coefficient is $R^2 = 0.77$ and for equation $pIC_{50}^{pre} = -0.2206S - 1.7946$.

Keys words: *QSAR, molecular docking, ligand, anti-inflammatory, protein.*



**INTRODUCTION
GENERALE**

Un anti-inflammatoire est un médicament destiné à combattre une inflammation. Il s'agit d'un groupe de médicaments destinés à traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en résultent telles que les manifestations rhumatismales, les fractures, les stomatites et les lésions génitales et urinaires. De nombreux anti-inflammatoires sont en vente libre. Comme tous les médicaments, ils peuvent provoquer des effets secondaires et peuvent être à l'origine d'intoxications, notamment par surdosage ou par interaction avec d'autres médicaments, ainsi que d'allergies. Le froid est un anti-inflammatoire naturel. Parmi les médicaments anti-inflammatoires, on distingue les corticoïdes (glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens) et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Ces médicaments ont des structures chimiques très variées. Toutefois, ils présentent des caractères communs :

- Sur le plan pharmacologique : Tous les antiinflammatoires, y compris les non stéroïdiens, inhibent la synthèse des prostaglandines (PG)
- Sur le plan activité : Ils possèdent, en plus de leurs activités anti-inflammatoires, des effets analgésiques et antipyrétiques ;
- Sur le plan chimique : Ils présentent des fonctions acides ou des caractères acides ;
- Sur le plan effets secondaires : Les antiinflammatoires provoquent une lésion de la muqueuse gastroduodénale. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens agissent en inhibant l'action de la cyclo-oxygénase (COX), une enzyme médiant la formation de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. En plus d'être des médiateurs inflammatoires, les prostaglandines ont aussi un rôle dans l'agrégation plaquettaire, la protection de l'estomac et la fièvre. Cela explique les effets secondaires des antiinflammatoires : ils gênent l'agrégation plaquettaire et donc la coagulation du sang (on dit à tort qu'ils « fluidifient le sang »), ce qui peut prévenir la formation de caillots (thrombose), mais aggrave les hémorragies ; ils peuvent provoquer des problèmes gastriques (ulcères) et rénaux ; ils ont pour effet de combattre la fièvre (antipyrétiques).

L'objectif général de ce mémoire est de bâtir un modèle QSAR en vue de prédire l'activité anti-inflammatoire des dérivés du Coumarin-thiazolidine-2,4-dione. Le Docking moléculaire qui vise à prédire la structure d'un complexe constitué d'un ligand et d'une protéine, afin de prévoir les types d'interactions possibles pouvant mener à une valeur d'enthalpie libre de formation qui traduit l'inhibition de la cible étudiée est la méthode étudiée dans le cadre de ce travail.

Ce travail est organisé et présenté de la manière suivante :

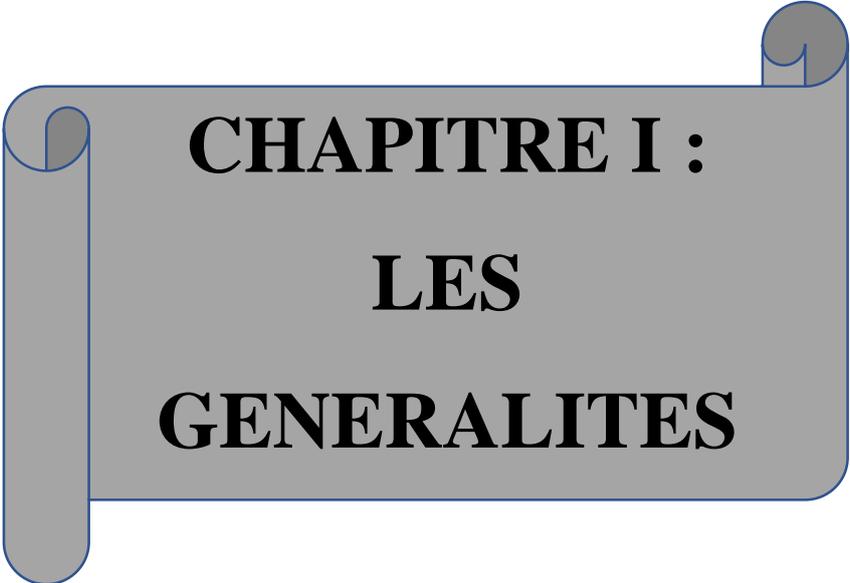
Le premier chapitre est consacré à la revue de la littérature nous présentons d'abord les anti-inflammatoires. En second lieu nous nous focalisons particulièrement sur le docking et enfin nous présenterons les généralités sur le modèle QSAR.

Le second chapitre porte sur la méthodologie utilisée pour réaliser notre étude, à savoir : l'approche théorique du docking, le matériel utilisé pour étudier les différentes interactions. Ce chapitre traite également de la mise en œuvre pratique des simulations moléculaires effectuées.

Le troisième chapitre se consacre aux résultats obtenus et leur analyse qualitative et quantitative. L'un des aspects concerne la comparaison des poses obtenues par docking du ligand natif dans le site actif de la protéine avec les différentes fonctions scoring et sa pose naturelle.

Le quatrième chapitre est dédié à l'implication pédagogique de cette étude.

Nous terminerons ce mémoire par une conclusion et des perspectives de notre travail.



CHAPITRE I :
LES
GENERALITES

De nos jours les infections microbiennes sont devenues un problème de santé publique mondiale. La résistance aux antimicrobiens due entre autre à leur mauvais usage, à la mutation génétique bactérienne, à la propagation interpersonnelle de microbes résistants aux médicaments est le principal défi des scientifiques. La compréhension appropriée du mécanisme de formulation de médicaments couplé à celle de résistance de microbes peut aider à développer de nouveaux antimicrobiens plus actifs et efficaces.

1. Les anti-inflammatoires

1.1. Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

1.1.1 Définition

Les AINS Sont des médicaments dépourvus de noyau stéroïde, ayant une action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont comme principal mode d'action l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) par inhibition d'une enzyme: la cyclo -oxygenase (COX)

1.1.2 Classification des AINS

Les AINS peuvent aussi être classés selon le degré de sélectivité (et donc D'inhibition) de l'AINS pour l'une ou l'autre COX. On en distingue quatre catégories [1]

- Groupe 1 correspond aux inhibiteurs sélectifs de la COX-1. C'est le cas de l'aspirine à faible doses (100 à 300 mg), à visée antiagrégante plaquettaire.
- Groupe 2 est celui des inhibiteurs non spécifiques de la COX, représenté par les AINS classiques.
- Groupe 3 renferme les inhibiteurs préférentiels de la COX-2, représentés par le méloxicam et le nimésulide. Cette propriété antiCOX -2 est cependant perdue lorsque ces produits sont utilisés à fortes doses.
- Groupe 4 comporte les inhibiteurs spécifiques de la COX-2. Leurs représentants sont le célécoxib et l'étoricoxib (Blain et

1.2. Anti-inflammatoire stéroïdien (AIS)

1.2.1 Définition

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes sont des produits pharmaceutiques qui traitent les inflammations. L'anti -inflammatoire stéroïdien constitue une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol. [2]

1.2.2 Classification

Il existe plusieurs variétés d'anti-inflammatoires stéroïdiens: le prednisone, le méthylprednisolone, le prednisolone, le dexaméthasone, le bêtaméthasone, etc. Chaque classe d'anti-inflammatoires se distingue par la durée de leur effet (court/ intermédiaire/ prolongé).

2. Conception des médicaments assistée par ordinateur

La conception assistée par ordinateur nécessite la compréhension d'un certain nombre de notions tels que les protéines, les ligands et les modélisations moléculaires.

2.1 Les protéines

Les protéines sont les molécules les plus complexes et les plus variées des êtres vivants. Un être humain fabriquerait au total 100 000 sortes différentes de protéines. Chaque cellule en fabrique en moyenne 15 000 sortes différentes. Près de 50% du poids sec d'un être vivant est fait de protéines.

Leurs structures aussi bien que leurs fonctions sont incroyablement complexes et variées. Par exemple, certaines protéines, les enzymes, jouent le rôle de catalyseurs de réactions biochimiques, tandis que l'hémoglobine se charge du transport de l'oxygène dans le sang, ou que l'actine et la myosine permettent la contraction musculaire et donc, le mouvement. En résumé, on peut dire que les protéines régulent un grand nombre de processus biologiques.

2.1.1 Structures des protéines

Les protéines sont organisées de manière hiérarchique. Leur structure peut se diviser en quatre niveaux dont les structures primaires, les structures secondaires, les structures tertiaires et les structures quaternaires. Mais nous ne présenterons ici que celles qui interviendront dans la suite de nos travaux à savoir les structures tertiaires.

a) Structure tertiaire ou 3D des protéines

La structure tertiaire d'une protéine est sa disposition tridimensionnelle : c'est la donnée de l'agencement des structures secondaires et de l'organisation spatiale des chaînes latérales. C'est elle qui permet à la protéine d'assurer sa fonction. Par exemple, l'hémoglobine accueille l'oxygène dans une cavité de sa structure tertiaire. De plus, il faut savoir qu'une protéine peut être constituée non pas d'une seule chaîne polypeptidique mais de plusieurs.

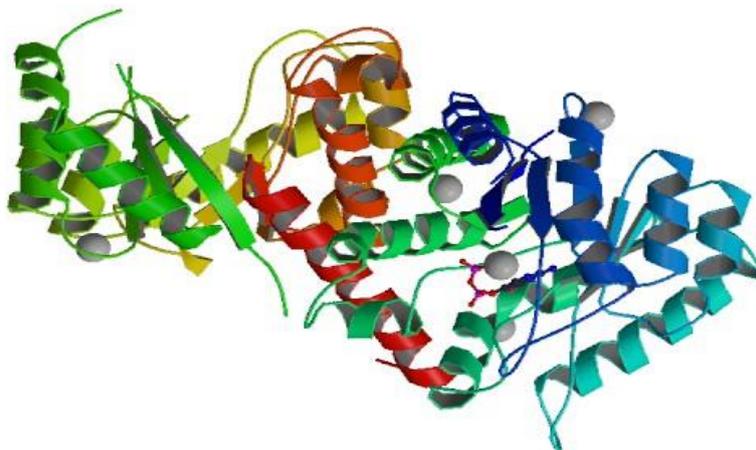


Figure 1.1 : Structure tertiaire de la porine [4] (code PDB 1AD4)

2.1.2 Evolution des structures tertiaires (3D) des protéines

Trois méthodes expérimentales permettent aujourd'hui de déterminer la structure des protéines : la résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique et la cristallographie par rayons X. Cette dernière technique est responsable de la majorité des structures issues d'une base de données de structures accessibles gratuitement appelée la «protein data bank» (PDB) [5], c'est-à-dire plus de 40 000 structures protéiques (juin 2007). La RMN fournit, quant à elle, 6 200 structures contre seulement 150 dans le cas de la microscopie électronique. Le nombre de structures définies en 30 ans jusqu'en 2007 toutes techniques confondues, est représenté à la figure 1.2.

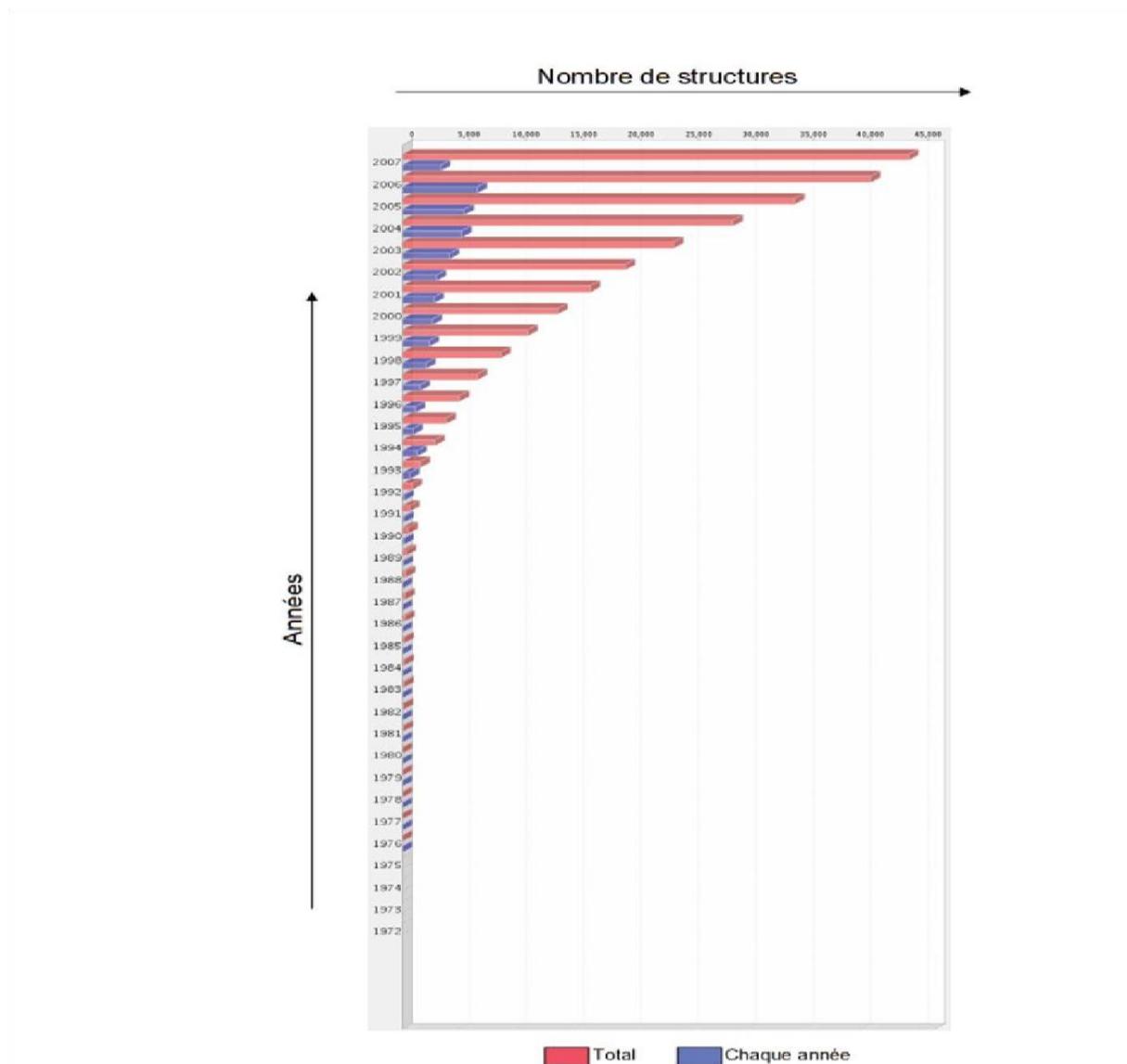


Figure 1.2 : Evolution du nombre de structures protéiques disponibles dans la PDB [6].

L’histogramme montre une évolution exponentielle du nombre de structures définies chaque année (en bleu). Le nombre de structures totales (en rouge) suit également une courbe exponentielle de croissance, prouvant la progression des techniques. Une autre preuve du succès de ces méthodes est la qualité des structures basée sur la résolution, le facteur R, le choix d’une structure cristallographique, le facteur d’agitation thermique, la détermination du site actif et les interactions entre le ligand et le récepteur [6]. Parmi les caractéristiques précédentes nous ne présenterons ci-après que celles qui ont motivées le choix de notre protéine dans la PDB.

2.1.3 Le facteur R

Un autre indicateur est le facteur R qui est une grandeur indicatrice de l'écart entre les facteurs de structures observés et calculés. Le facteur R est compris entre 0 et 1 (plus le facteur R est proche de 0 et plus la prédiction est juste).

2.1.4 Choix d'une structure cristallographique

La combinaison des deux facteurs évoqués précédemment permet de réaliser un choix pertinent de structure cristallographique. Par exemple, une structure de protéine dont le facteur R est proche de 0 mais possédant une mauvaise résolution n'a aucune signification. Typiquement, une structure dont le facteur R avoisine la valeur de 0,2 et possédant une résolution correcte (inférieure ou égale à 2 Å) correspond la plupart du temps à une structure précise et bien définie [7].

2.1.5 Rôle biologique des protéines

Les protéines ont un très grand rôle dans les organismes vivants, on peut citer comme exemples la catalyse enzymatique, car la protéine peut augmenter la vitesse d'une catalyse, le transport membranaire ou cellulaire, la protection immunitaire (anticorps), le mouvement (les protéines musculaire comme l'actine et la myosine), la création et la transmission de l'influx nerveux (système nerveux), le contrôle de la croissance et la différenciation cellulaire (information génétique, hormones...) [8] Dans la majorité des rôles biologiques cités, la protéine joue le rôle de récepteur, et dans la conception des médicaments, elle est le site potentiel par rapport au mode de fixation de différents conformères. La structure tertiaire ou tridimensionnelle (3D) d'une protéine est le paramètre fondamental dont dépend l'expression de ses fonctions biologiques. C'est d'elle que dépendent des interactions protéine-ligand. Ces interactions ont lieu au niveau d'une zone bien précise de la protéine appelée site d'interactions ou site actif de la protéine

2.2 Ligand

Un ligand est une molécule chimique, qui pourrait être composée d'un ou de plusieurs fragments (groupements) [9, 10]. Il peut être : un substrat (molécule qui se fixe au site actif de la protéine ou de l'enzyme pour subir une réaction : décarboxylation, hydrolyse, déshydrogénation...), une coenzyme (molécule qui complète l'action de certaines enzymes) un activateur (composé chimique qui entraîne un changement de conformation du site actif de l'enzyme pour augmenter son affinité), un inhibiteur (contrairement à l'activateur, ce type de ligand modifie la structure électronique du site actif en diminuant l'affinité de l'enzyme).

2.2.1. Ligand natif

C'est un ligand à fonction inhibitrice pouvant avoir des conformations aptes à établir des interactions idéales avec le récepteur (protéine) via les fonctions mathématiques appelées fonction de score, qui évalue de façon rapide l'énergie libre du complexe formé par la protéine et le ligand.

2.2.2 Ligand endogène

Par définition le ligand endogène est une coenzyme présente dans le site actif de la protéine

3. La modélisation moléculaire

Elle consiste en la construction de modèles tridimensionnels à partir de données. Elle trouve sa raison d'être d'une part dans les limitations expérimentales des méthodes de détermination de structure des protéines et d'autre part dans l'incapacité actuelle de prédire la structure 3D d'une protéine. En outre, elle permet d'investiguer les changements de conformations liées à des mutations à partir des structures 3D expérimentales. La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de calculs même sur un super-ordinateur.

Parmi les méthodes de modélisation moléculaires que l'on dispose certaines sont décrites ci-après :

3.1 *Le docking moléculaire*

Les interactions entre protéines sont à la base de la plupart des mécanismes biologiques. Les détails de ces interactions, au niveau moléculaire, sont donc d'un très grand intérêt et peuvent être étudiés par cristallographie aux rayons X ou par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Malheureusement, ces techniques ne permettent pas de détailler la totalité de ces interactions étant donné le nombre incalculable de molécules différentes au sein d'une cellule. Le docking (amarrage) moléculaire vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide. Les logiciels de docking sont 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 catalytique dans lequel cette protéine est impliquée.

3.1.1 Le processus de docking

Le docking est capable de mettre en interaction deux entités (protéine - protéine, protéine -ligand,) [11]. Dans notre cas il s'agit d'interaction protéine – ligand.

L'objectif étant de parvenir à déterminer comment ces deux entités vont s'agencer l'une par rapport à l'autre (figure 1.5). Le problème qui se pose est donc celui-ci : étant données deux entités de structure connue, quelle sera la structure du complexe moléculaire résultante de leur association ? [12].

Le docking étant capable de mettre en interaction deux entités telles que le ligand et le récepteur, l'avantage est de pouvoir prendre en compte un environnement complexe d'acides aminés dans lequel va évoluer le ligand. Toutefois, un point faible du docking est d'omettre la variabilité structurale de la protéine lors de la fixation du ligand. Cette approximation peut parfois être la cause d'erreurs de prédiction [13].

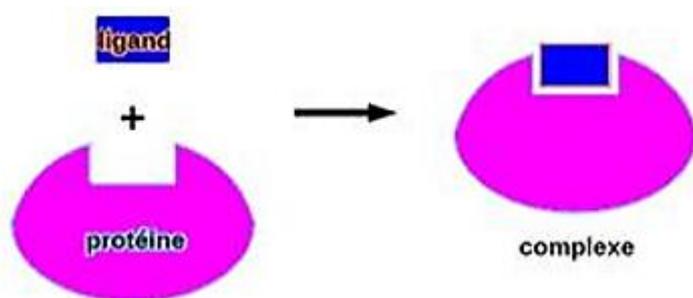


Figure 1.3 : Le docking protéine- ligand [13]

3.1.2 Les types de docking

Trois types de docking sont disponibles et laissent le choix en fonction du besoin :

- Le docking rigide où les entités sont représentées comme des objets rigides qui ne peuvent pas changer leurs formes spatiales durant le processus du docking.
- Le docking semi-flexible, où une seule entité est considérée comme flexible.
- Le docking flexible, où les deux entités sont considérées comme flexibles.

Pour un docking protéine-ligand, le niveau semi-flexible est plus utilisé. Dans ce cas le ligand est considéré comme flexible et la protéine comme rigide.

3.1.3 Méthodologie du docking

Le docking moléculaire peut se diviser en deux grandes étapes : la première consiste à explorer l'espace conformationnel entre les deux entités et la deuxième consiste à évaluer les candidats (poses) issus de la première étape. La question étant de savoir quel algorithme de recherche sera choisi et quelle fonction de score sera utilisée.

a) La recherche conformationnelle

Dans le cas de la recherche conformationnelle, on peut considérer comme fixe l'une des deux entités (le récepteur) pendant que la seconde (le ligand) cherche la meilleure conformation afin de trouver comment s'y emboîter. L'utilisation d'un algorithme de recherche efficace, permettant d'atteindre un bon compromis entre l'espace conformationnel couvert et le temps de calcul nécessaire est indispensable. A cette fin, différents algorithmes d'optimisation ont été utilisés au fil des années, tels que Monte Carlo, les algorithmes génétiques et bien d'autres encore [14].

b) Fonction de score (le scoring)

Le score est une estimation de l'affinité entre la macromolécule et la petite molécule organique. Un score ne prédit donc en rien une activité mais bien une affinité.

Un algorithme de recherche dans l'espace conformationnel, aussi efficace et rapide soit-il, ne servira à rien du tout s'il n'est pas couplé à une bonne fonction de score. En effet, aucun programme de docking n'arrivera à ses fins s'il est incapable de discriminer les solutions potentiellement bonnes des mauvaises. Or, ce rôle est joué par la fonction de score [14]. Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se lie à un récepteur. C'est globalement une approximation de l'enthalpie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe.

Différentes approches existent pour effectuer une telle évaluation, certaines basées sur des critères énergétiques et d'autres, géométriques. Plus clairement, notons que les fonctions de score englobent les fonctions d'évaluation et les fonctions de réévaluation :

Les fonctions d'évaluation vont sélectionner des candidats potentiels pendant la phase de recherche et les fonctions de réévaluation classent les prédictions de telle sorte que celles dont la géométrie est proche du complexe natif soient classées parmi les meilleures.

Au cours de la phase de recherche, les méthodes de recherche systématiques évaluent des millions de configurations, ce qui nécessite une fonction de score simplifiée pour permettre une recherche dans des temps de calcul raisonnables [15]. Certaines méthodes utilisent uniquement des critères géométriques [16]. Les programmes de docking dont la

fonction d'évaluation est basée sur des critères énergétiques prennent en considération l'enthalpie libre d'interaction entre les divers partenaires formant le complexe, ainsi que l'enthalpie libre de chacun de ces partenaires dans leur conformation respective. La structure du complexe le plus probable correspond au minimum d'enthalpie libre.

Les programmes de docking dont la fonction d'évaluation est basée sur des critères géométriques vont quant à eux s'attarder sur la complémentarité des surfaces moléculaires. Ici, l'idée est que le complexe moléculaire prédit sera d'autant meilleur si les deux molécules s'emboîtent parfaitement [15].

La formule thermodynamique utilisée pour le « scoring » est la suivante :

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complexe}} - \Delta G_{\text{ligand}} - \Delta G_{\text{récepteur}} \quad (1.1)$$

3.2 Les modèles QSAR (ou modèles quantitatifs)

Lorsque les propriétés ou structures physico-chimiques sont exprimées par des chiffres on peut proposer une relation mathématique ou relation quantitative à activité entre les deux. Ainsi les modèles de prédiction d'activité permettent de caractériser la relation entre la structure moléculaire et l'activité biologique (le plus souvent exprimées par des logarithmes des activités) ou les propriétés physico-chimiques des molécules. Ce type d'analyse est plus connue sous les acronymes anglais "QSPR" et "QSAR" (Quantitative Structure Property Relationship et Quantitative Structure- Activity Relationships). Les informations extraites à partir des résultats d'étude de QSAR peuvent être utilisées pour obtenir une meilleure connaissance des structures moléculaires et probablement le mode d'action au niveau moléculaire. Ces informations peuvent alors être utilisées pour prévoir les propriétés physicochimiques et les activités biologiques de nouveaux composés ainsi que pour concevoir de nouvelles molécules ayant des propriétés bien déterminées. Le traitement mathématique et statistique de ces informations permet de sélectionner les variables et déterminer une équation reliant de façon optimale la structure et l'activité.

4. Dynamique moléculaire

4.1- Définition

La dynamique moléculaire est une méthode de modélisation qui permet de simuler l'évolution des atomes et des molécules au cours du temps pour une température supérieure à 0K. Ainsi elle permet de sonder les propriétés des matériaux à partir de l'échelle microscopique[16].

4.2- Principe

La dynamique moléculaire simule le mouvement des atomes en calculant la succession au cours du temps, des positions des atomes d'un système donné. Dans ce modèle, les atomes sont considérés comme des points matériels caractérisés par des données connues telles que : une masse, une charge électronique et un type (potassium, le chlore, le sodium... etc.). On associe également à l'atome une position dans l'espace, un vecteur vitesse. Le mouvement de ces atomes est régi par l'équation du mouvement de Newton :

$$\mathbf{F}_i = m_i \boldsymbol{\gamma} \quad (1.1)$$

Où F_i , m_i et γ , sont respectivement la force, la masse et l'accélération de l'atome i . La force F_i , exercée sur la particule i de masse m_i est dérivée d'un champ de forces U ($F_i = -\frac{\partial U}{\partial r_i}$). Ainsi, la réalisation d'un calcul de dynamique moléculaire exige tout d'abord qu'on se dote d'un champ de force. Ensuite, il faut résoudre numériquement les équations du mouvement.

3.3. Champ de forces

Un champ de force se réfère à un ensemble de paramètres et d'équations qui permettent la description de l'énergie potentielle U d'un système atomique ou moléculaire. Les paramètres sont généralement obtenus à partir de calculs de mécanique quantique (*ab initio* ou semi-empiriques) ou par ajustement sur les données expérimentales issues de la diffraction des rayons X, la RMN, la spectrométrie infrarouge, la diffusion Raman. Ce champ de force est paramétré de telle sorte qu'il reproduise pour une famille de molécules donnée, les propriétés expérimentales (la fonction de densité radiale, permittivité diélectrique,). L'énergie potentielle d'un champ de force se décompose en une composante intramoléculaire (énergies de déformations harmoniques des liaisons, des angles) et une composante intermoléculaire décrivant les interactions entre atomes non liés du type électrostatiques et Van der waals. La forme générale de l'énergie totale est donnée par la relation: [16].

$$E_{totale} = E_{liée} + E_{non-liée} \quad (1.2)$$

Où les composants des contributions covalentes et non-covalentes sont donnés par les sommes suivantes:

$$E_{liée} = E_{liaison} + E_{angle} + E_{angle\ dièdre} \quad (1.3)$$

$$E_{non-liée} = E_{électrostatique} + E_{van\ der\ waals} \quad (1.4)$$

Différents champs de force ont été construits afin d'être appliqués à différents problèmes, dans la mesure où la qualité du résultat des simulations numériques dépend de la bonne description du champ de force. Les champs AMBER, CHARMM et GROMOS [16].ont été développés

en premier lieu pour la dynamique moléculaire des macromolécules, bien qu'ils soient communément employés pour la minimisation d'énergie. On peut également citer les champs de force de DREIDING, OPLS, TERSOFF et CLAYFF qui sont utilisés pour la simulation des matériaux amorphes, des nanotubes de carbones[16]. Cependant l'objectif d'un champ de force est de prendre en compte les interactions intermoléculaires et les interactions intramoléculaires. Dans la section suivante, nous allons développer les liaisons chimiques faibles d'importance biologique.

a. Énergie des interactions liées

- **Déformation des liaisons (deux corps)**

Le champ de force utilise un potentiel harmonique pour décrire la liaison entre deux atomes voisins. Dans ce potentiel, les deux atomes sont liés par une force qui dérive d'un potentiel harmonique. Le potentiel harmonique, illustré dans la figure 2.1, est donné par :

$$U_{liaison}(b_{ij}) = K_r(b_{ij} - b_{ij}^0)^2 \quad (1.5)$$

Où b_{ij} est la distance entre l'atome i et l'atome j en(Å), b_{ij}^0 est la longueur de liaison à l'équilibre et K_r est la constante de rappel en (kcal/mol/Å²).

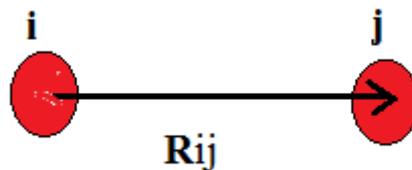


Figure 1.4 : Représentation des interactions intramoléculaires à deux corps

- **Déformation des angles**

Le potentiel harmonique schématisé ci-dessous et utilisé par le champ de force pour décrire la flexibilité du triplet d'atomes considéré est :

$$U_{angle}(\theta_{ijk}) = K_{\theta}(\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^2 \quad (1.6)$$

Où θ_{ijk} est l'angle de valence entre les 3 atomes (en degré), θ_{ijk}^0 l'angle d'équilibre (en degré) et K_{θ} la constante de raideur angulaire associée (en / kcal mol).[19].

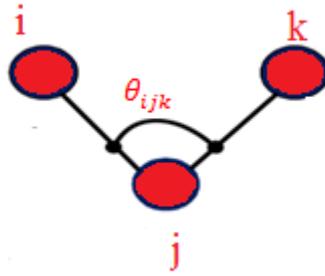


Figure 1.5 : Représentation des interactions intramoléculaires à trois corps en fonction de l'angle de valence.

- **Déformation des dièdres**

Le terme énergétique de déformation des dièdres concerne trois liaisons. Ce terme contribue à la barrière d'énergie lors de la rotation. Il est défini par :

$$U_{\text{dièdre}} = \frac{1}{2} \times [a_1 (1 + \cos (\phi_{ijk})) + a_2 (1 - \cos (2\phi_{ijk})) + a_3 (1 + \cos (3\phi_{ijk}))] \quad (1.7)$$

Où a_1 , a_2 et a_3 sont des coefficients de Fourier et ϕ_{ijkl} est l'angle dièdre entre les plans (ijk) et (jkl) comme le montre la figure ci-dessous :

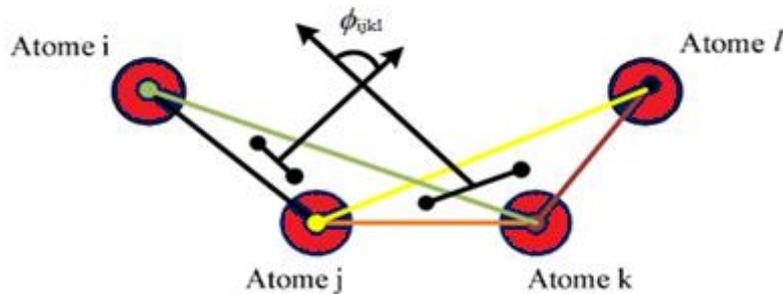


Figure 1.6 : Potentiel pour décrire les rotations des atomes autour d'une liaison en fonction de l'angle dièdre.

b. Énergie des interactions non-liées

Les interactions intermoléculaires concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes. Elles sont décrites par deux termes : un terme Van Der Waals et un terme électrostatique.

- **Interactions de Van Der Waals**

Le terme de Van der Waals est en général calculé à l'aide d'un potentiel de Lennard- Jones dont le terme est le suivant :

$$U_{LJ}(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (1.8)$$

Où ε_{ij} représente le minimum de l'énergie potentielle et σ_{ij} est la distance d'équilibre de séparation atomique pour laquelle l'énergie entre deux atomes est nulle.

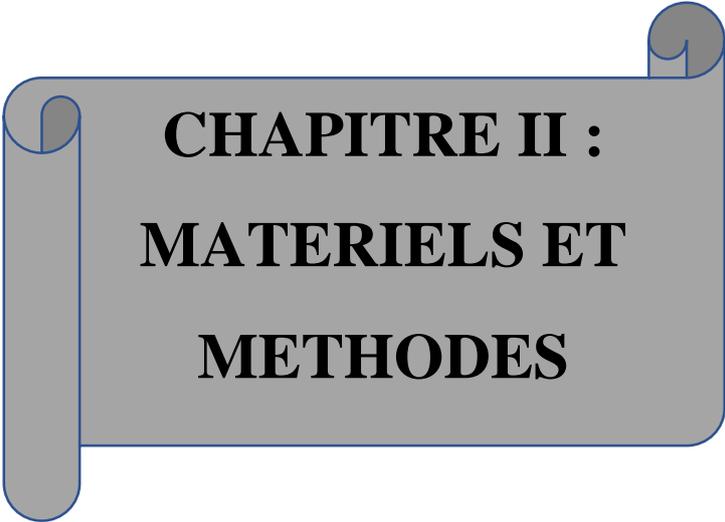
- **Interactions électrostatiques**

Elle est évaluée par la loi de Coulomb donnée par :

$$U_{LJ}(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}} \quad (1.9)$$

Où q_i et q_j sont les charges des atomes i et j.

Dans le cadre de ce mémoire, le jeu de molécules que nous avons choisis appartient au groupe des AINS, précisément les dérivés des coumarines (coumarin-thiazolidine-2,3-dione), dont une étude comparative entre la technique conventionnelle et la technique des micro-ondes montre une forte activité antimicrobienne et anti-inflammatoire [18]. En vue de bâtir un modèle QSAR visant à prédire l'activité anti-inflammatoire de ces molécules nous allons dans le Chapitre 2 présenter le matériel et notre méthode de travail.



**CHAPITRE II :
MATÉRIELS ET
MÉTODES**

L'objectif de ce chapitre est de présenter le matériel utilisé ainsi que les méthodes qui sous-tendent ce travail.

2. Matériels

2.1. Données structurales et biologiques

La protéine data bank (PDB) est la banque de données où sont stockées structures chimiques des cibles à traiter en l'occurrence la structure tridimensionnelle des macromolécules biologiques d'intérêt thérapeutique : protéines essentiellement et acides nucléiques. Ces structures sont déterminées soit par cristallographie aux rayons X, soit par résonance magnétique nucléaire (RMN).

Le complexe (DHPS avec le composé OH-CH₂-PTERIN-PYROPHOSPHATE) ayant pour code 1AD4 (figure 2.1) a été cristallisé par rayon X. sa résolution est de : 2.4 Å et de facteur R égal à 0.176 et nous l'avons obtenu par téléchargement à partir de la PDB. Cette protéine a pour ligand natif (endogène) HH2 (figure 2.2), c'est un oxydo-reductase car il faut noter que le premier chiffre de la codification nous renseigne sur la classification de l'enzyme. Ainsi on a les oxydo-reductases, les transférases, les hydrolases, les lyases, les isomérases et les ligases suivant que le premier chiffre est égal à 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

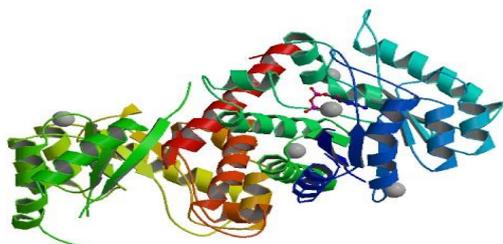


Figure 2.1 : Structure cristallographique

De la protéine (1ad4)

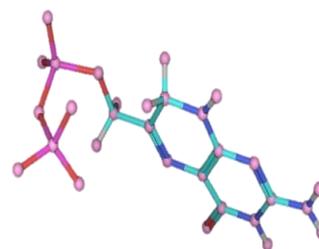


Figure 2.2: structure du ligand natif

a) Détails expérimentaux

La structure cristallographique que nous avons utilisée a été obtenue par diffraction aux rayons x. Elle appartient au groupe d'espace P12₁1. Rappelons que le groupe d'espace d'un cristal contient l'ensemble des opérations de symétrie de la structure cristalline. Les

paramètres cristallins sont des grandeurs utilisées pour décrire la maille d'un cristal. On distingue trois longueurs a , b , c et trois angles α , β , γ , qui déterminent entièrement le parallélépipède qui est la maille. Les paramètres cristallins de notre enzyme sont : $a = 65.748$ $b = 42.142$ $c = 99.040$ et $\alpha = 90.00$ $\beta = 100.06$ $\gamma = 90.00$ a , b , c sont en angström et α , β , γ en degré. Elle appartient donc au système réticulaire monoclinique.

1.2. Outils informatiques

Pour faire nos docking les logiciels suivants ont été mis à notre disposition par le laboratoire de biophysique : MOE et chemDraw.

a) Présentation du logiciel MOE

MOE en abrégé *Molecular Operating Environment* est un logiciel conçu pour permettre la modélisation moléculaire, la bio-informatique et le criblage virtuel. Il permet la construction des molécules en dimension trois. C'est un package qui comporte plusieurs modules utilisant les méthodes semi-empiriques, contrairement aux méthodes *ab initio*. Ici il faut savoir que le docking peut se faire de façon rigide ou flexible, les ligands épousent la forme du site actif de l'enzyme.

3. Méthodes de travail

2.1. Préparation de la protéine cible

La structure cristallographique de DHPS (Code pdb 1AD4) étant entachée de quelques défauts, nous avons effectué un travail préliminaire avant de passer au docking :

- Suppression des molécules d'eau.
- La structure du complexe a été protonée (ajout des hydrogènes).
- Nous avons sélectionné le ligand natif
- puis nous avons étendu la sélection à $4,5\text{\AA}$.

Nous avons utilisé à chaque fois des contraintes spatiales sous forme de boîte. C'est dans le but d'appliquer une barrière au niveau du site actif de la protéine afin que les inhibiteurs aient une zone bien définie dans laquelle ils vont se mouvoir dans le site actif. Ainsi nos docking ont été effectués à l'intérieur d'une boîte ayant les caractéristiques suivantes :

- Origine : X = 34 Y = 6 Z = 39
- Rayon : X = 14 Y = 15 Z = 15

Ci-dessous la zone où doit s'effectuer le docking

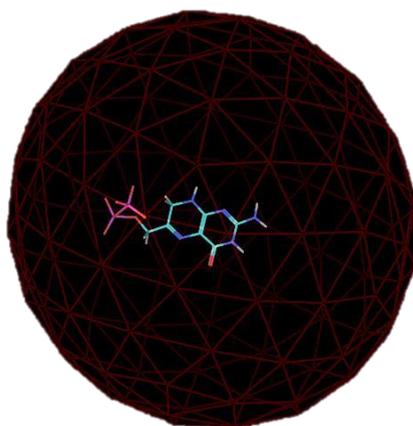


Figure 2.3 Grille qui définit la zone où doit se faire le docking

2.2. Représentation des ligands

Les ligands sont des molécules qui sont capables de se loger dans le site actif de l'enzyme. Nous les dessinons au préalable à l'aide du logiciel MOE et nous procédons à la minimisation afin d'avoir une conformation stable suivant ce schéma :

Compute → *Energie minimize* → *Hamiltonian (AM1)* → *Gradient (0.01)*

2.3. Génération d'une data base (mdb)

Les molécules construites sont enregistrées dans une base appelée mdb. La mdb permet de lancer le docking de tous les ligands que l'on souhaiterait docker dans le site actif de la protéine. On note que chaque ligand est docké à son tour.

2.3 Le docking proprement dit

Pour se faire, trois docking ont été réalisés avec différentes fonctions scores. Ces fonctions scores permettent de déterminer la conformation qui représentera au mieux le ligand concerné. L'autre utilisation des scores est de pouvoir classer les premières poses de chaque ligand afin d'établir un classement final des molécules les plus prometteuses. Le score est une donnée numérique utile pour quantifier la cohésion du ligand avec le récepteur. C'est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe. Mais toute fois le meilleur score ne correspond pas toujours à la meilleure pose. Les fonctions scores utilisées sont :

- London dG Scoring, qui estime l'énergie libre de liaison du ligand.
- Affinity dG Scoring, elle évalue la contribution enthalpique à l'énergie libre de liaison
- Alpha dG Scoring qui est une combinaison de deux termes. Le premier terme mesure l'ajustement du ligand au site de liaison et le second terme mesure les effets des liaisons hydrogènes.

2.4. Présentation des inhibiteurs

Le jeu de molécules que nous avons utilisé dans calculs provient d'un même laboratoire et dont les activités expérimentales ont également été mesurées [18]. Ce sont les dérivés du coumarin-thiazolidine-2,4-dione ayant pour squelette de départ :

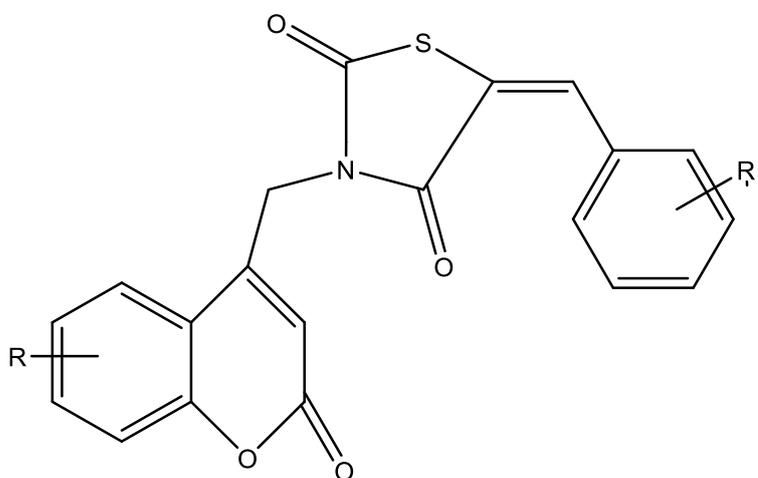
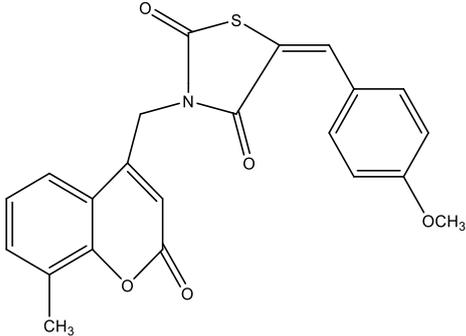
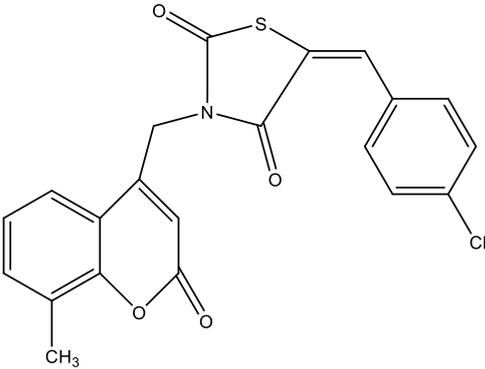
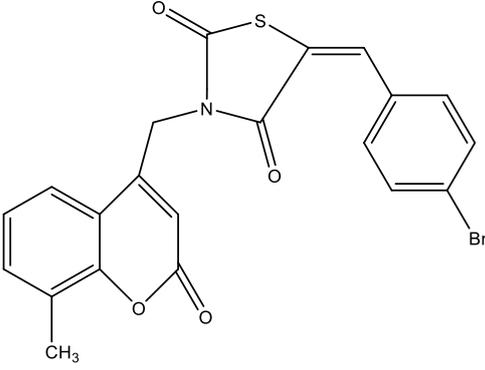
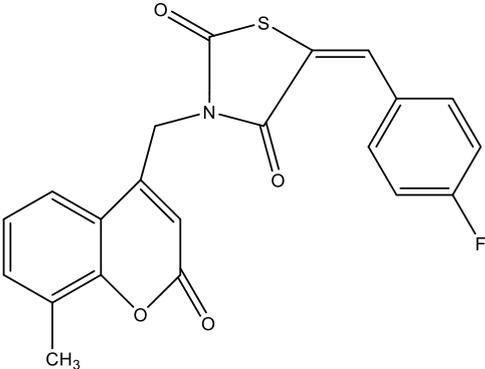
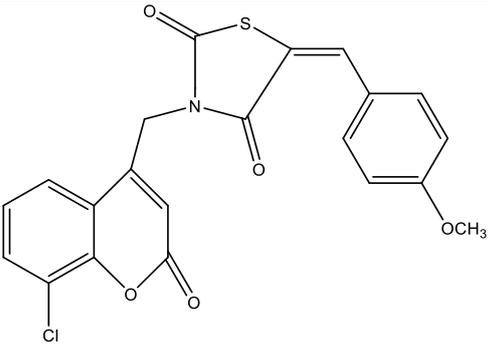
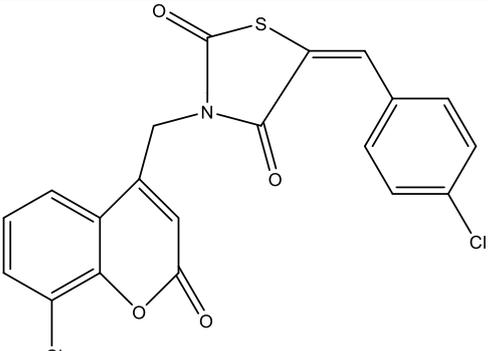
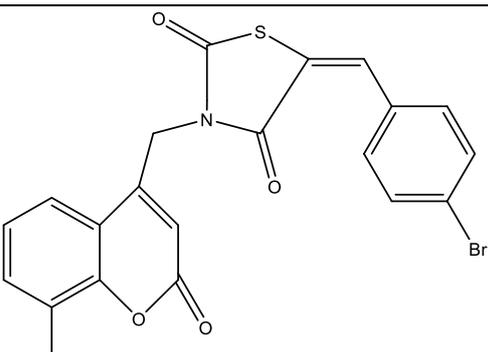
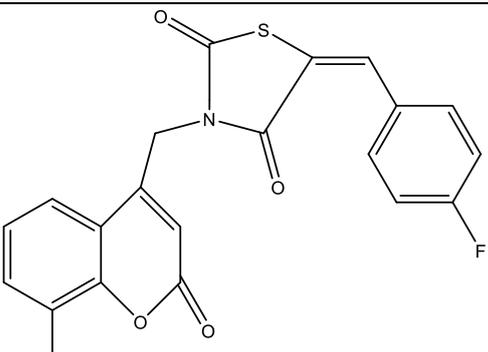


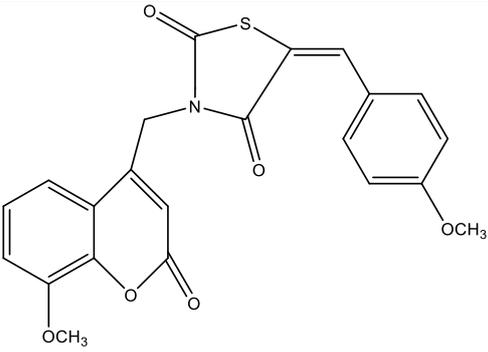
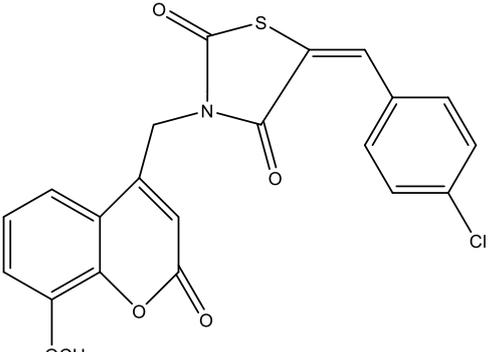
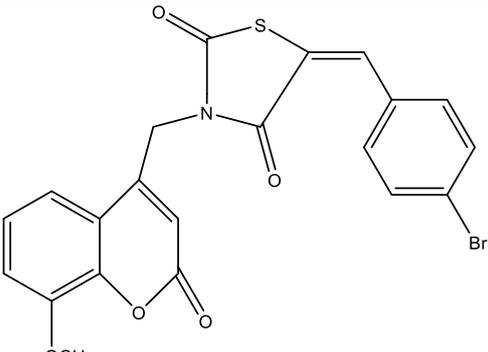
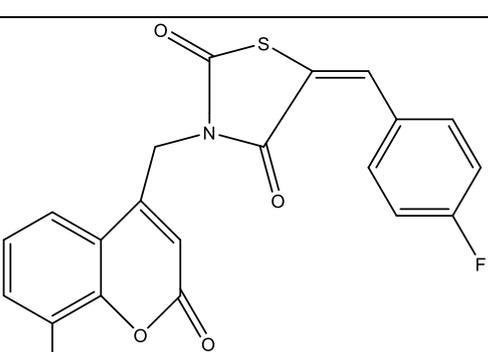
Figure 2.4 : Squelette de départ commun au 13 inhibiteurs

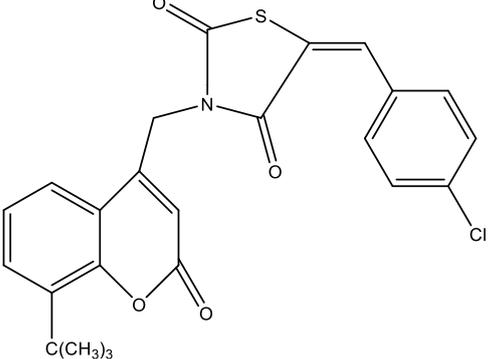
Il s'agit de 13 inhibiteurs dont les activités ont été mesurées expérimentalement et résumés dans le tableau ci-dessous ;

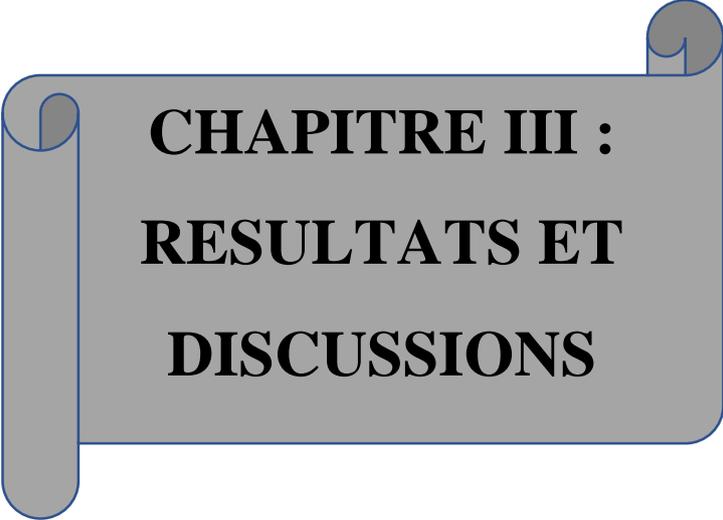
Table 2.1 : Série de 13 inhibiteurs chacun étant affecté de son IC_{50}^{exp} et de sa masse molaire

Désignation	COMPOSE	IC_{50}^{exp} (µg/ml)	Formule brute	Masse molaire (g/mol)
COU 1		35.34	$C_{22}H_{17}NO_5S$	407
COU2		54.69	$C_{21}H_{14}ClNO_4S$	411.5
COU3		169.89	$C_{21}H_{14}BrNO_4S$	456
COU4		98.08	$C_{21}H_{14}FNO_4S$	395

COU5		80.63	$C_{21}H_{14}ClNO_5S$	427
COU6		56.06	$C_{20}H_{11}Cl_2NO_4S$	432
COU7		113.56	$C_{20}H_{11}BrClNO_4S$	476
COU8		92.63	$C_{20}H_{11}ClFNO_4S$	415

COU9		67.25	$C_{22}H_{17}NO_6S$	423
COU10		43.26	$C_{21}H_{14}ClNO_5S$	427
COU11		101.44	$C_{21}H_{14}BrNO_5S$	472
COU12		81.17	$C_{21}H_{14}FNO_5S$	411

COU13	 <p>The chemical structure of COU13 consists of a 4-methylphenol ring (with a C(CH₃)₃ group at the para position) connected via a methylene bridge to the nitrogen atom of a 5-membered 1,3,4-thiazolidin-2-one ring. The 2-position of the thiazolidinone ring is substituted with a trans-4-chlorobenzylidene group.</p>	59.23	C ₂₅ H ₂₃ NO ₅ S	449
-------	---	-------	---	-----



**CHAPITRE III :
RESULTATS ET
DISCUSSIONS**

1. Résultats

Les résultats présentés dans ce chapitre 3 portent sur deux volets. Le premier concerne la comparaison des poses obtenues par docking du ligand natif dans le site actif de la protéine avec les différentes fonctions *scoring* et sa pose naturelle. Le deuxième est essentiellement quantitatif et est décrit par les corrélations entre les activités expérimentales et les scores *in silico* par les modèles QSAR.

Le Docking

Le ligand natif a été docké dans le site actif de la protéine avec les différentes fonctions *scoring* que nous avons présentées au chapitre 2. Les poses obtenues ont été comparées avec la pose naturelle dans le cristal. Ainsi les trois schémas suivants montrent la comparaison de ces poses du ligand natif avec celle de sa conformation naturelle dans le site actif du cristal obtenues en utilisant respectivement les fonctions *scoring* alpha, london et affinity lors du docking.

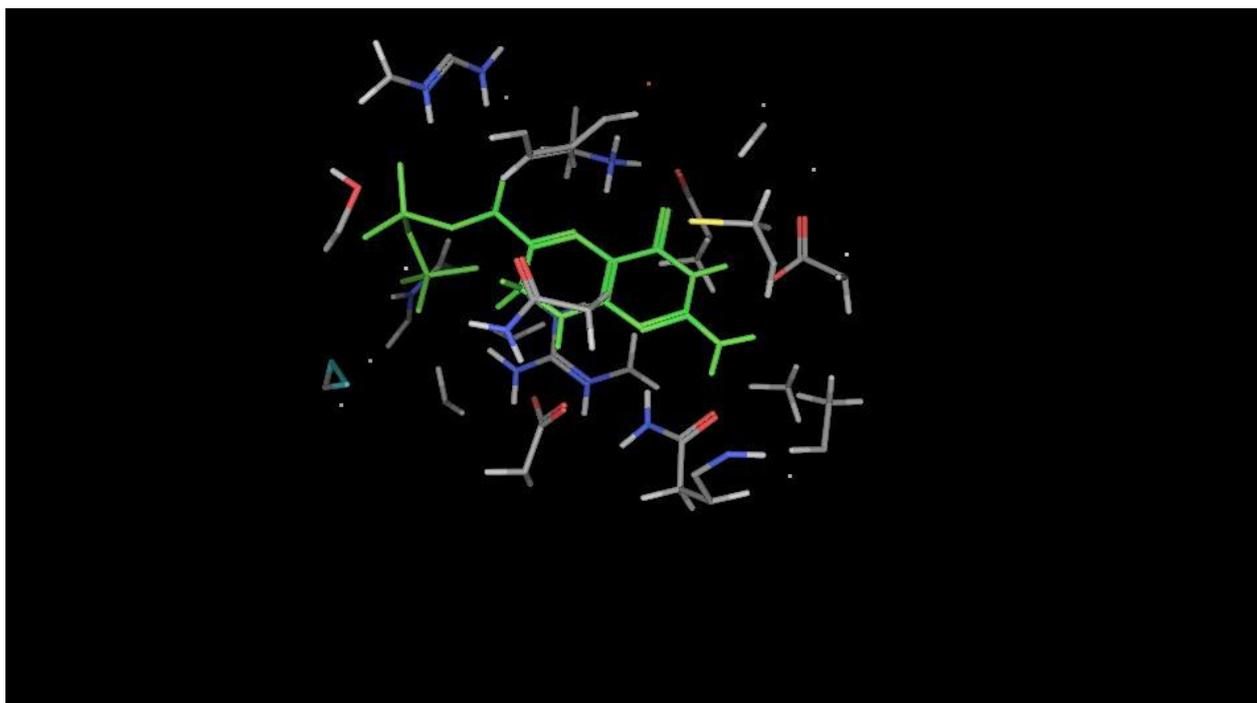


Figure 3.1 : Pose naturelle dans le cristal avant le docking

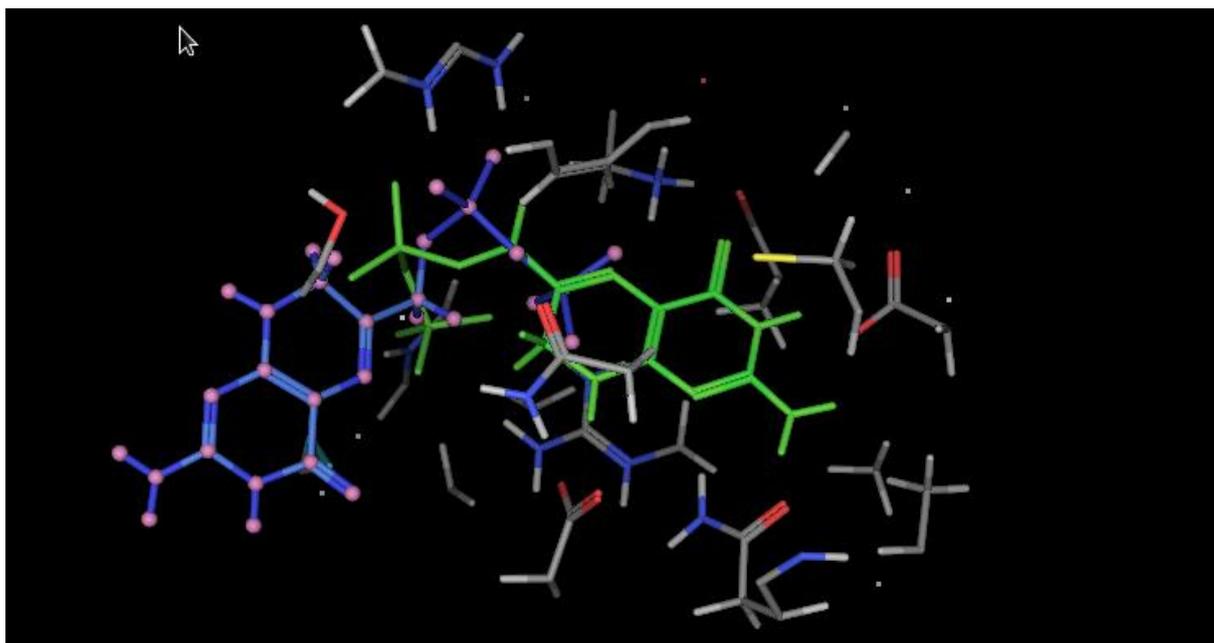


Figure 3.2 : Superposition du ligand natif avec la fonction score alpha

Le schéma suivant montre la pose du ligand natif obtenue en utilisant la fonction scoring London lors du docking avec celle de sa conformation naturelle dans le site actif du cristal.

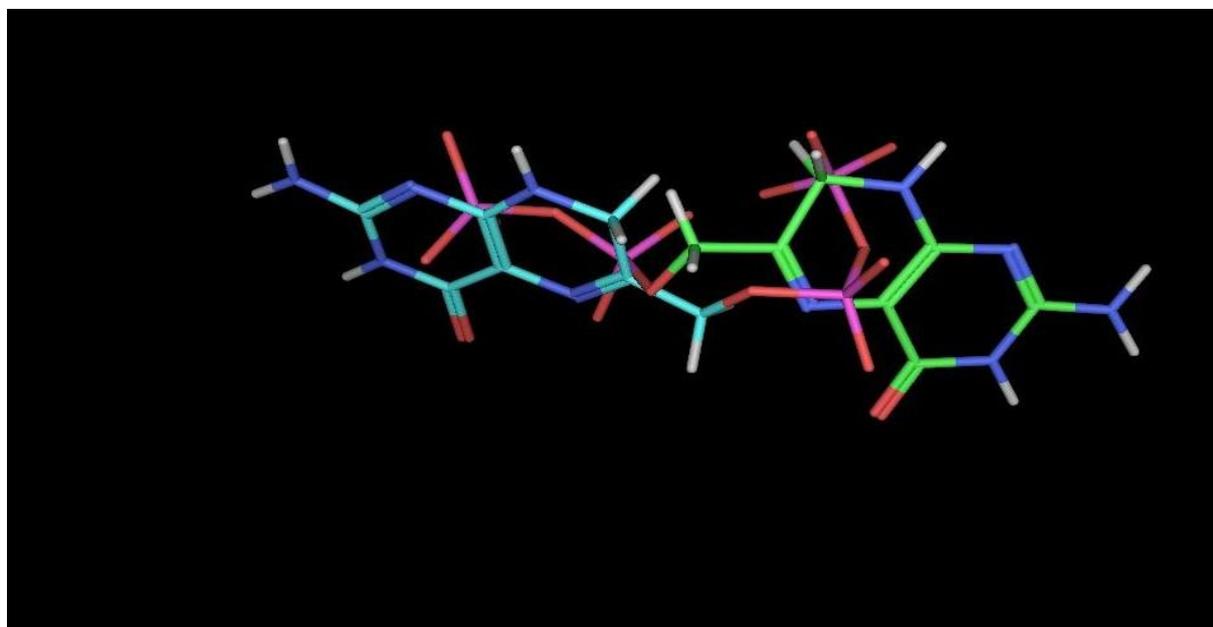


Figure 3.3 : Superposition du ligand natif avec la fonction score London.

Le schéma suivant montre la pose du ligand natif obtenue en utilisant la fonction *scoring affinity* lors du docking avec celle de sa conformation naturelle dans le site actif du cristal.

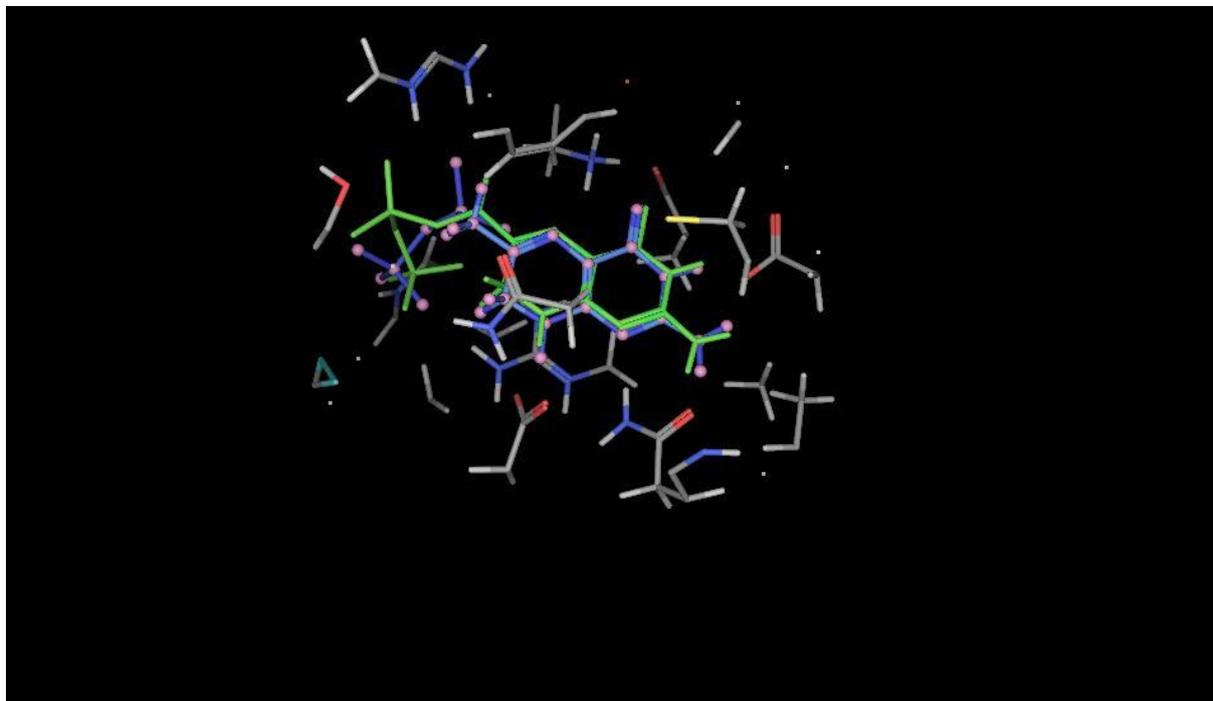


Figure 3.4 : Superposition du ligand natif avec la fonction score affinity

Légende : Les atomes de carbones de la pose naturelle (conformation dans le cristal) sont en cyan ceux de la pose obtenue en dockant sont en bleu ciel.

Il ressort que les poses du ligand natif docké se superposent à sa pose naturelle dans le cristal par l'utilisation de la fonction *scoring affinity*. En revanche l'utilisation de la fonction *scoring alpha* et *London* n'ont pas permis l'obtention d'une superposition entre les poses du ligand natif docké et sa pose naturelle dans le site actif. Ce qui signifie que, dans l'ensemble, les fonctions *scoring* utilisées dans MOE sont capables de reproduire les poses correctement. Cependant le fait que certaines fonctions reproduisent des poses et d'autres pas sera élucidé dans la partie discussion.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant : Ces tableaux montrent les différents résultats obtenus avec les inhibiteurs du jeu d'essai pour le docking que nous avons réalisé.

Table 3.1 : Valeurs des scores obtenus pour le jeu d'essai

Désignation	S(kcal/mol) Docking1	S(kcal/mol) Docking2	M (g/mol)	IC ₅₀ (mol/l)
COU1	- 13.31	- 13.31	407	1.18
COU2	-12.41	-12.41	411.5	1.00
COU3	-13.80	-13.80	456	0.77
COU4	-9.50	-11,50	395	0.26
COU5	-9.62	-9,62	427	0.25
COU6	-13.22	-13,22	432	1.25
COU7	-12.62	-12,62	476	1.03
COU8	-12.78	-11,00	415	1.03
COU9	-13.03	-13,03	423	1.20
COU10	-12.35	-12,35	427	0.99
COU11	-13.04	-13,04	472	1.09
COU12	-12.04	-12,04	411	0.85
COU13	-13.14	-13,14	449	1.25

D'après le tableau 3.1, nous avons tracé une courbe corrélant les scores et les activités des ligands du *training set* et l'équation obtenue représente notre modèle QSAR.

Nous avons corrélé les scores avec les activités expérimentales en faisant la correspondance ($pIC_{50} = -\log IC_{50}$).

La courbe de corrélation entre les scores et les pIC_{50} obtenue est la suivante :

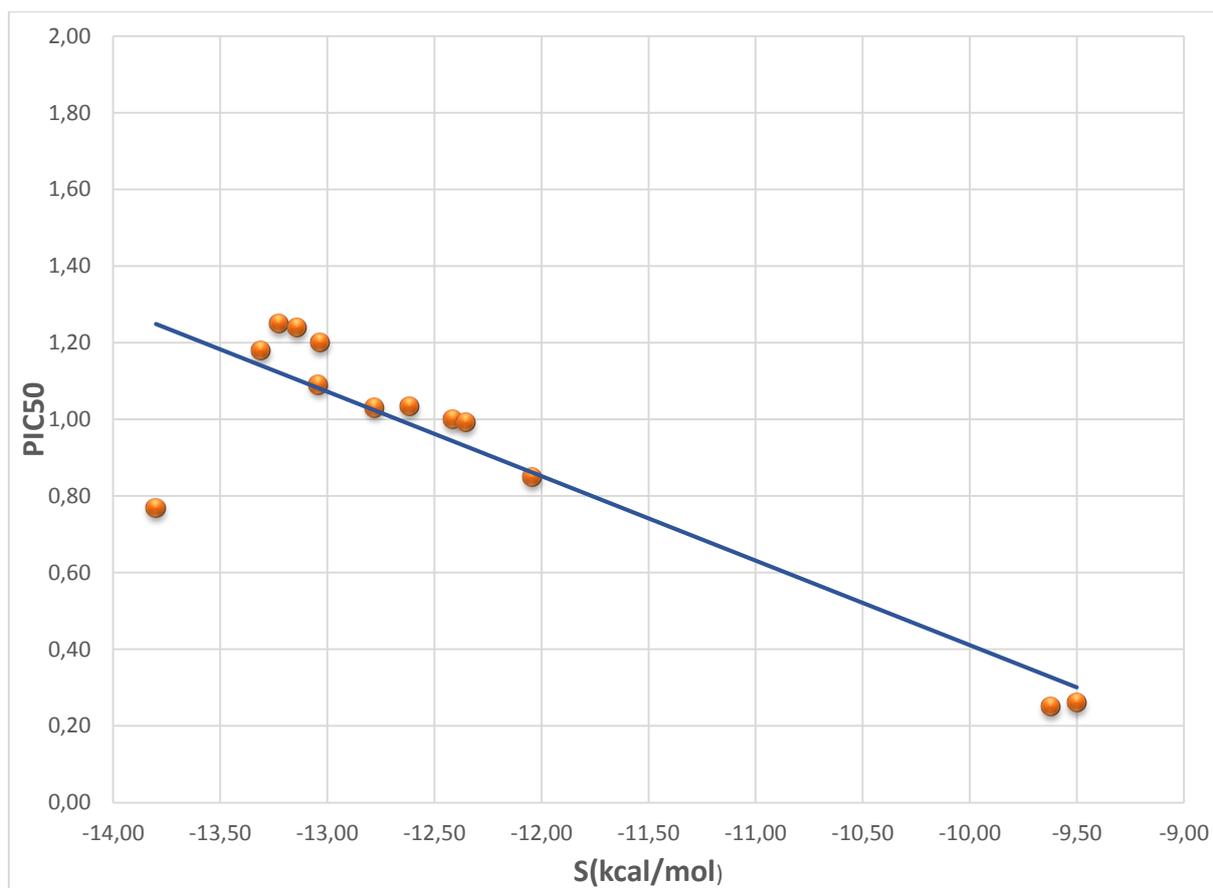


Figure 3.4 : graphe de corrélation score-Activité (pIC_{50}) pour le docking 1.

$$\text{Equation du QSAR : } pIC_{50}^{pré} = -0.2206S - 1.7946$$

$$R^2 = 0.77$$

Légende : le docking 1 est celui effectué par la fonction score *affinity* dans lequel on a observé une superposition entre le ligand natif docké et la pose naturelle.

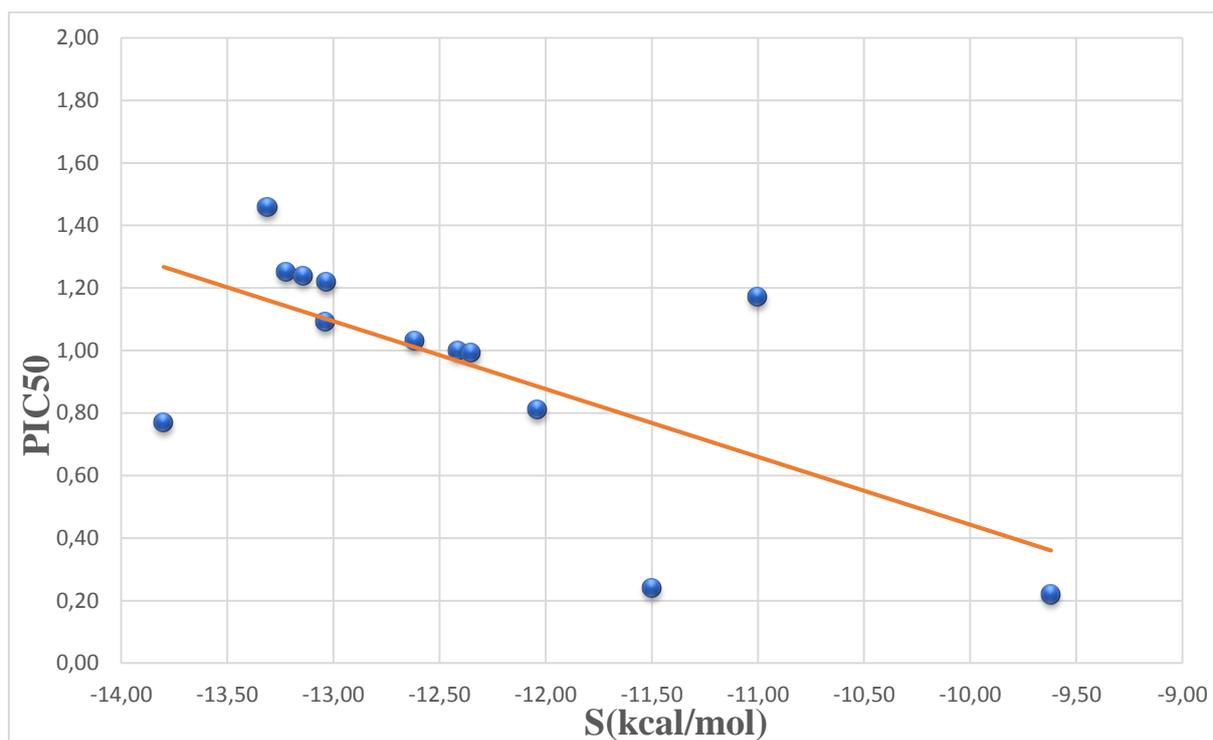


Figure 3.5 : graphe de corrélation score-Activité (pIC₅₀) pour le docking 2.

$$\text{Equation du QSAR : } pIC_{50}^{pré} = -0.2168 S - 1.7251$$

$$R^2 = 0.43$$

Légende : le docking 2 est celui effectué par la fonction score alpa, aucune superposition n'a été faite avec la pose naturelle.

2. Discussion

Les résultats présentés dans ce travail portent sur deux volets. Le premier concerne la comparaison des poses obtenues par docking du ligand natif dans le site actif de la protéine avec les différentes fonctions scoring et sa pose naturelle. Le deuxième est essentiellement quantitatif et est décrit par les corrélations entre les activités expérimentales et les scores in silico par les modèles QSAR.

2.1 Discussion sur reproduction des poses par les trois fonctions scoring London, alpha et affinity.

Sur la figure 3.3 de la première partie de ce chapitre, nous avons observé une superposition de la pose du ligand natif avec celle reproduite par la fonction scoring affinity.

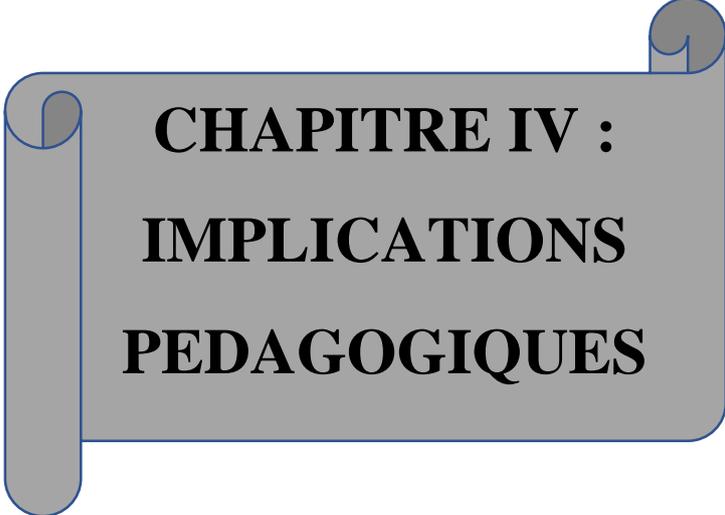
Par contre les fonctions scoring alpha et London n'ont pas pu reproduire des poses identiques avec celle du ligand endogène. Le contraste entre ces différentes fonctions scoring peut s'expliquer par plusieurs facteurs parmi lesquels les types d'interaction. Les fonctions scoring ne tiennent pas en compte les mêmes types d'interactions. Ainsi si une fonction scoring tient compte de telles ou telles interactions et que celles-ci sont absentes dans notre système, les poses obtenues avec cette fonction scoring seront forcément de mauvaise qualité.

2.2 Discussion sur la validité des modèles QSAR

La meilleure corrélation $R^2 = 0.77$ obtenue grâce au résultat du docking 1 avec un *Rescoring 1* correspondant à Affinity DG et le *Rescoring 2* correspondant à *Affinity DG*, nous montre que 77.62% environ des interactions ont été pris en compte par l'équation du QSAR.

Pour ce qui est de la corrélation $R^2 = 0.4348$ obtenue grâce au résultat du docking 2 avec *Rescoring 1 Alpha* et pour *Rescoring 2 Alpha*, nous montre que seul 43.48% des interactions ont été prises en compte par l'équation du QSAR. On conclut que notre docking n'a pas été bien fait. Ceci s'explique par le fait que le ligand le plus actif possède le grand score (la plus grande énergie) tandis que le ligand le moins actif possède le plus petit score (la plus petite énergie). Il est pourtant prévisible que le plus actif forme un complexe de plus faible énergie par rapport au moins actif.

Cependant, bien que le modèle obtenu soit acceptable, il reste néanmoins perfectible. Le protocole utilisé peut comporter des limites dans son ensemble. Des erreurs manuelles de construction graphique ainsi que celles dues aux performances des moyens informatiques ne sont pas non plus à omettre.



**CHAPITRE IV :
IMPLICATIONS
PEDAGOGIQUES**

4. Introduction

Ce chapitre a pour but de donner l'intérêt de ce travail dans le système éducatif. En effet, ce thème étant orienté vers une problématique liée à la simulation numérique des médicaments, son intérêt en découle directement et se situe principalement à, trois niveaux : pédagogique, didactique et social.

4.1. Intérêts pédagogiques

Cette étude a permis de capaciter les futurs enseignants que nous sommes dans le décryptage et l'analyse de situations de classe et de communication de résultats, car la gestion des interactions en classe étant une compétence professionnelle. La gestion des séances d'enseignement n'est pas simple et peut placer les enseignants dans des situations inconfortables ou créer des tensions liées principalement aux nouveaux rôles tenus par l'élève (producteur de savoirs) et l'enseignant (superviseur des activités et productions). Cette recherche constitue alors un enjeu fort pour la diffusion des savoirs et la diversification des pratiques enseignantes basée sur un déterminant capital **l'interdisciplinarité** : le curriculum de l'école camerounaise d'aujourd'hui exige que l'on fasse appel à des savoirs d'origines diverses et à la construction des réponses de nature multidisciplinaires. Ainsi dans ce mémoire nous avons fait appel des domaines variés et diversifiés de la chimie à la physique en passant par la biologie moléculaire, l'informatique et la génétique.

4.2. Intérêts didactiques

La portée didactique de ce travail touche non seulement les enseignants mais aussi les didacticiens. En effet, l'A.P.C implique que l'enseignant utilise dans son cours des éléments et exemples tirés de la vie quotidienne des apprenants (faire des simulations au préalable). Il doit donc conduire et préparer sa leçon de manière à rendre les apprenants le plus actif possible. Quant aux didacticiens, principaux concepteurs des programmes d'étude, ils doivent revisiter les programmes afin de les adapter le mieux possible à l'environnement des apprenants ; que les concepts et notions qui s'y trouvent puissent être développés par l'enseignant dans le sens du développement des compétences.

4.3. Intérêt social

Si l'éducation a pour mission le développement personnel de l'individu et son insertion sociale telle que décrite par Durkheim (1963), cette étude a bel et bien un penchant social en ce sens que le développement des compétences chez les apprenants a en grande partie pour objectif de les amener à résoudre les problèmes de leur environnement et partant d'assurer leur insertion socioprofessionnelle. Le développement d'un pays passant nécessairement par la manifestation du sens de l'autonomie de ses citoyens du moins telle est la vision globale rénovée de l'école camerounaise compte tenu de nombreux défis à relever.



**CONCLUSION
GENERALE ET
PERSPECTIVES**

Dans ce travail, il était question de concevoir via des techniques de simulations assistées par ordinateur un modèle QSAR en vue de prédire l'activité des anti-inflammatoires. Cette étude a été réalisée grâce aux outils informatiques de simulation moléculaire disponibles dans notre laboratoire en l'occurrence le logiciel MOE. Notre QSAR a été réalisé en utilisant la fonction scoring affinity. Il en ressort que l'on peut affirmer l'existence d'une forte corrélation entre l'activité biologique des inhibiteurs étudiés et leur affinité de fixation au site actif de la protéine cible. Plus spécifiquement, l'équation du QSAR obtenue nous permet de prédire à plus de 70% l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées.

Cependant il faut noter que le docking est très sensible aux fonctions scoring utilisées. C'est pour cette raison que dans travail nous avons choisi la fonction scoring Affinity qui a pu produire une meilleure corrélation par rapport aux autres fonctions.

Cependant le docking moléculaire étant aléatoire, il reste une technologie difficile à mettre en œuvre car elle doit être appliquée et constamment adaptée en fonction du contexte dans lequel le projet se place. De ce fait nous pourrions améliorer nos résultats en faisant recours à d'autres méthodes d'étude des interactions protéine-ligand, nous pensons d'ailleurs aux méthodes de pharmacophore et de complexation.

Par ailleurs cette étude nous a permis d'aborder certaines notions essentielles dans les programmes d'enseignement secondaire telles que les molécules, l'énergie et les interactions.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] A. Arrault Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma, Thèse Doctorat Université d'Orleans, 2007
- [2] F. Jiang, Kim S. H., Soft docking: matching of molecular surface cubes, Journal of Mol Biol, **1991**.
- [3] A. May, Cordes F., Schmidt-Ehrenberg J., Eisenhardt S, Rigid Body Docking for Virtual Screening, **2003**.
- [4] <http://www.pdb.org>
- [5] <http://www.rcsb.org>.
- [6] A. Morris L., MacArthur M. W. Hutchinson E.G., Thornton J. M. Stereochemical quality of protein structure coordinates Proteins **1992** 12: 345-364.
- [7] J. Word M., Lovell S. C., Richardson J. S., Richardson D.C., Asparagine and glutamine: using hydrogen atom contacts in the choice of sidechain amide orientation J. Mol. Biol. **1999** 285: 1733-1745.
- [8] J. Bratti. Cours d'enzymologie
- [9] F. Richards M. The protein folding problem. Sci. Amer. **1991** 264 1: 34-41.
- [10] [http://en.wikipedia.org/wiki/Docking_\(molecular\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Docking_(molecular)) Consulté le 012/05/2018 à 09h10
- [11] A. May, Cordes F., Schmidt-Ehrenberg J., Eisenhardt S, Rigid Body Docking for Virtual Screening, **2003**.
- [12] A. Dréo, Pétrowski, P., Siarry É., Taillard, Métaheuristiques pour l'optimisation difficile, Ouvrage Eyrolles coordonné par Patrick Siarry, **2003**.
- [13] D. Boris BEKONO, Mémoire. (2012)
- [14] J. Dréo, Pétrowski A., Siarry P., Taillard É., "*Métaheuristiques pour l'optimisation difficile*, Ouvrage Eyrolles coordonné par Patrick Siarry, **2003**.
- [15] K. Bastard, *Assemblage flexible de macromolécules : la théorie du champ moyen appliquée au remodelage des boucles protéiques*, Thèse Doctorat, Université de paris 7 - Denis Diderot ,2005.
- [16] F.Gaspard MBALA OLINGA, Mémoire.(2015).

- [17] Y. Nakamura, Yamaguchi T., Takahashi S., Hashimoto S., Iwatani K., Nakagawa Y.,
Pharmacobio J.. Dyn **1981** 4: 1.
- [18] N. Sumitra et al, *Synthesis, molecular docking studies and biological evaluation of potent coumarin-thiazolidione hybrids: an approach to microwave synthesis*, chemical data collection 17-18 (2018) 327-338