



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de

la Recherche Scientifique

Université Frères Mentouri Constantine1

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de biologie Appliquée

قسم البيولوجيا الحيوية

Domaine : science de la nature et de la vie

Filière : Science biologique

Spécialité : Bioinformatique

Mémoire Présenté en Vue de L'obtention du Diplôme de
master en bioinformatique

Thème

In silico molecular docking and admet properties of some
quinoline derivatives against covid 19

Présenté par :

- ✓ M^m : HAMPLA leila
 - ✓ M^m : ATROUS chourouk
- Le 23/09/2021

Membre du jury :

Président : Mr belkhiri.
rapporteur : Mr krid.adel
Examineur : Mr menacer

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement

Tout d'abord à remercie Allah qui nous a donné le courage, la patience et la volonté qui nous ont permis de terminer nos études universitaires.

Nous remercions notre directeur de mémoire Mr A.krid, maitre-assistant en chimie théorique à l'université des Frères Mentouri, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses conseils avisés qui ont contribué à notre réflexion et l'aboutissement de notre travail.

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de l'université Frères Mentouri et les intervenants professionnels responsables de nos formation. Nos remerciements vont aussi au personnel du centre de recherche des sciences pharmaceutiques pour leur accueil, leur soutien et leurs aides fournies durant notre travail.

Ne tenons a exprimé notre gratitude aux personne suivantes : Responsable de parcours Master bio-informatique : Bouhalouf HabibaPr, Hamidechi M. Abdelhafid, Dr chehili Hamza, Dr BELLIL Ines et Dr ZOUAGHI.

Dédicace

Je dédie ce travail :

En premier lieu à mes parents, qui me sont très chers en témoignage à leur soutien pendant toute ma vie et leurs prières tout au long de mes études, Car aucun mot ne pourra exprimer ma haute gratitude et profonde affection.

Je remercie ma mère qui a toujours été à mes côtés, et Mon père, que Dieu lui fasse miséricorde, a été mon soutien dans la vie.

mon marie plus chère de mon cœur Ali, qui m'a encouragé, qui ma donnée la force et la volonté de surmonter tous les obstacles et les difficultés.

A mes frères et sœurs : Houda, Ilyes, Walid, Feisal, Meriem, . Pour leurs

Encouragements permanents et leur soutien moral.

Et de ma grande famille hamla

mon étude sans complication et de m'encouragé de maîtriser tous les obstacles et les difficultés.

A mes amies que j'ai vécu avec elles des beaux moments hiba, kamilia, sabrina, meriem , nada, Salma , amina, romaissa et

A mon binôme chourouk.

A Tous mes amis de la promotion avec lesquels j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur.

A tous mes enseignants durant les années des études.

A que toute personne m'ayant aidé de près ou de loin.

LEILA

Dédicace

Je tiens c'est avec grand plaisir que je dédie ce travail :

En premier lieu à mes parents, qui me sont très chers en témoignage à leur soutien pendant toute ma vie

le plus cher de ma vie ,ma mère

ET mon père, a été mon soutien dans la vie

A mon marie plus chère de mon cœur hamza, qui m'a encouragé, qui ma donnée la force et la volonté de surmonter tous les obstacles et les difficultés.

A mes chère frère : Bessem ,Yacine, Chihab

A ma petite fille Iline Tasnim El Jannah

A mes amies que j'ai vécu avec elles des beaux moments :yousra

Leila, kamilya , Meriem , Selma, Nada

A tous mes amie de promotion 2eme année master en bio-informatique

A tous mes enseignants durant les années des études

Tous personne qui occupe une place de mon cœur

A tous les membre famille et tous personne qui porte le nom ATROUS et Boulaouidat.

CHOUROUK

Sommaire

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

Chapitre I : Le Covid 19

| | |
|---|----|
| 1- Introduction..... | 2 |
| 2- Qu'est-ce qu'un coronavirus ?..... | 3 |
| 2-11 L'origine biologique de sars cov2..... | 4 |
| 2-12 Mode d'action du virus..... | 5 |
| 2-13 Comment se transmet le virus et sa période d'incubation ?..... | 6 |
| 2-14 Quels sont les symptômes de la maladie..... | 7 |
| 2-15 Qui sont les personnes à risque de développer une forme grave de la maladie ?..... | 8 |
| 2-16 Comment prévenir et traiter la Covid-19 | 9 |
| 3- Les sarbicovirus..... | 10 |
| 4- Le récepteur ACE2 | 11 |
| 5- SARS-CoV-2 mute-t-il ?..... | 12 |
| 6- Le noyau quinoléine | 13 |
| a) De quoi s'agit-il ?..... | 14 |
| b) Mécanisme d'action des différents molécules..... | 15 |
| 7- les protéases virales, des cibles de choix pour fabriquer des médicament antiviraux..... | 16 |

Chapitre II : Modélisation des interactions protéine-ligand par docking moléculaire

| | |
|---|----|
| 1- Modélisation moléculaire..... | 17 |
| 2- Docking moléculaire..... | 18 |
| a) Les interactions Van Der Waals..... | 19 |
| b) Les ponts hydrogène..... | 20 |
| c) Les interaction électrostatique..... | 21 |
| d) Les interactions hydrophobique..... | 22 |

| | |
|---|----|
| 3- Principales étapes du docking molécules | 23 |
| 3.11 La recherche conformationnelle | 24 |
| a) L'approche classique de recherche conformationnelle..... | 25 |
| b) L'approche rationnelle de recherche conformationnel..... | 26 |
| 3.12 Scoring..... | 27 |
| 3.13 Outils utilisés..... | 28 |

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

| | |
|---|-----------|
| 1- Introduction..... | 29 |
| 2- Les différentes structures des ligands..... | 30 |
| 3- Docking moléculaire et étude des interactions..... | 31 |
| a) Préparation des protéines | 32 |
| b) Résultats obtenues lors de la simulation du docking..... | 33 |
| c) Etude des interactions Mefloquine 6LU7..... | 34 |
| 4- Règle de Lipinski (molinspiration)..... | 35 |
| a) Application de la règle de Lipinski sur les composées..... | 36 |
| Conclusion générale | 37 |

Liste des Figures

- Figure N°1 : Coronavirus
- Figure N°2 : Structure de corona virus
- Figure N°3 : La prévention de covid 19
- Figure N°4 : Représentation schématique du docking
- Figure N° 5 : Interaction de Ven Der Waals
- Figure N° 6 : Ponts hydrogène
- Figure N° 7 : Interactions électrostatiques
- Figure N° 8 : Les interactions hydrophobes
- Figure N° 9 : Représentation des étapes du docking
- Figure N°10 : La quinine
- Figure N°11 : Laquinine ethylecarbonate
- Figure N°12 : La quinacrine
- Figure N°13 : La primaquine
- Figure N°14 : La pamaquine
- Figure N°15 : La mefloquine
- Figure N°16 : L'alofantrine
- Figure N°17 : La chloroquine
- Figure N°18 : Superposition de la mefloquine(rouge) et la chloroquine(jaune) dans le site active de la 6LU7
- Figure N°19 : Diagramme montrant toutes les interaction en 2D
- Figure N°20 : principales interactions dans le complexe au sein
- Figure N°21 : Incorporation de la Mefloquine du site actif de la 6LU7
- Figure N°22 : Complémentarité géométrique entre la Mefloquine (rouge) et la 6LU7 (gris)

Liste des Tableaux

Le Tableau N° 1: les Dérivées de quinoline

Le Tableau N° 2: Différent scores obtenus lors du docking moléculaire

Le Tableau N° 3: principales interactions entre la Mefloquine - 6LU7

Le Tableau N° 4: l'application de la règle de Lipinski

Liste des abréviations

| | |
|----------|---|
| 3D | Trois dimensions |
| Å | Angström |
| ADN | Acide Désoxy ribo Nucléique |
| AH | Accepteur d'Hydrogène |
| ARN | Acide Ribo Nucléique |
| ATP | Adénosine Tri-Phosphate |
| PDB | Protein Data Bank (banque de donnée protéique). |
| PDBe | Protein Data Bank European (banque de donnée protéique European). |
| PDBj | Protein Data Bank Japan (banque de donnée protéique Japan). |
| RCSB PDB | Research Collaboratory for Structural Bioinformatics |
| PM | Poids Moléculaire |
| RMSD | Root Mean Square Dérivation |
| VMD | Visual Molecular Dynamics |
| VEGFR | Vascular Endothelial Growth Factor Receptor |
| Covid 19 | CoronaVirus Disease appeared in 2019 |
| MERS | Syndrome Respiratoire du Moyen- |
| SARS | Syndrome Respiratoire Aigu Sévère |
| COV | CoronaVirus, ensemble de virus faisant partie de la famille des Coronaviridae |

Introduction

INTRODUCTION GENERALE

Un nouveau coronavirus (CoV) nommé « 2019-nCoV » ou « 2019 nouveau coronavirus » ou « COVID-19 » par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est en charge de l'épidémie actuelle de pneumonie qui a commencé début décembre 2019 dans la ville de Wuhan, province du Hubei, Chine et s'est rapidement propagée dans le monde entier.

Le COVID-19 est un virus pathogène potentiellement mortel.

D'après l'analyse phylogénétique réalisée avec des séquences complètes du génome pouvant être obtenues, les chauves-souris sont le réservoir du virus COVID-19, mais le ou les hôtes intermédiaires n'ont pas été détectés jusqu'à présent. ¹

Le Covid19 provoque plus souvent de graves problèmes respiratoires chez et les personnes âgées et les maladies chroniques, qui ont des défenses immunitaires plus faibles.

L'agent, responsable de l'infection, le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), appartient au genre Betacoronavirus de la famille des Coronaviridae, dont les membres infectent un large éventail d'hôtes.

La plupart des personnes atteintes du SARS-CoV-2 souffrent d'une maladie respiratoire modérée, allant de la non-pneumonie à une pneumonie légère dans la nature, ainsi que de maux de tête, d'écoulement nasal et de fièvre. Cependant, les personnes âgées et fragiles qui souffrent de maladies cardiovasculaires, de diabète et de maladies respiratoires chroniques sont plus susceptibles de développer des symptômes graves (dyspnée, insuffisance respiratoire, choc septique et dysfonctionnement/insuffisance des organes multiples). Récemment, d'autres symptômes tels que des taches bleuâtres sur les pieds, la coagulation et un accident vasculaire cérébral ont également été remarqués chez les patients positifs à la COVID-19.

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN monocaténaire à sens positif; son génome est de 29,891 kb, entouré d'une queue de 5'-cap et 3'poly-A, et a une teneur en G + C de 38%. Le virion est entouré d'une enveloppe contenant une nucléocapside virale et disposé avec une symétrie hélicoïdale.

Le génome du SARS-CoV-2 code quatre protéines structurelles majeures, en particulier les protéines spike (S), membranaire (M), enveloppe (E) et nucléocapside (N).

Parmi les protéines de coronavirus similaires, les protéines S du coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère (COV-SRAS) et du coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) jouent un rôle important dans la liaison avec le récepteur cellulaire de l'hôte, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et la fusion membranaire subséquente.

Introduction générale

Contrairement aux protéines non structurales, la protéine S est le principal antigène responsable de l'induction d'anticorps neutralisants efficaces pour empêcher les virus de se lier aux cellules hôtes et, par conséquent, inhiber l'infection virale.²

Afin de pouvoir se reproduire et se propager, les virus doivent absolument infecter des cellules hôtes

Qu'ils les transforment en véritables usines de production de virus. Mais, avant de pouvoir se répliquer, les virus doivent reconnaître des types cellulaires spécifiques qui permettront leur multiplication.

En effet, les virus n'infectent pas n'importe quelles cellules du corps. Pour reconnaître leurs cibles, ils possèdent à leur surface des protéines qui vont "s'emboîter" à la manière d'une clé sur des récepteurs présents à la surface de leurs cibles et qui agissent comme des serrures.

Dans le cas du SARS-CoV-2, c'est la protéine S ou spicule présente à la surface de l'enveloppe du virus qui va jouer le rôle de clé et reconnaître spécifiquement un récepteur particulier : le récepteur ACE2 (pour Angiotensin-Converting Enzyme 2) qui servira de serrure et permettra au virus d'entrer dans la cellule cible.

Les cellules majoritairement ciblées par le SARS-CoV-2 sont celles de l'épithélium pulmonaire. Cette spécificité s'explique par la présence abondante à leur surface du récepteur ACE2. Cependant, les cellules pulmonaires ne sont pas les seules à présenter ce récepteur à leur surface.³

La liaison et l'entrée de certains coronavirus, SARS-CoV et SARS-CoV-2, dans les cellules humaines sont facilitées par l'interaction entre une partie du virus (domaine de liaison au récepteur de la sous-unité S1 sur le spicule virale glycoprotéique) et l'ecto-domaine de l'Angio Convertase de type 2 (ACE2).

Après son entrée par endocytose, l'ACE2 couplée à la particule virale en endosomes réduit l'expression de l'ACE2 à la surface de la cellule infectée.

Ceci représente une première attaque contre le système de protection tissulaire médié par l'ACE2.⁴

Le besoin désespéré de trouver des médicaments pour COVID-19 a indiqué des stratégies de réorientation comme le moyen le plus rapide d'obtenir des médicaments efficaces.

Les médicaments antipaludiques existants à base de quinoléine, l'hydroxychloroquine et la chloroquine, ont montré leur potentiel dans le traitement du COVID-19, ce qui nous a inspiré à identifier les inhibiteurs puissants à base de quinoléine contre les cibles thérapeutiques du SRAS-CoV-2 utilisant une approche *in silico*. En raison des propriétés de type médicament et du potentiel thérapeutique, les composés dérivés de la quinoléine ont suscité une attention soutenue pour le développement de nouveaux médicaments dans la médecine future. Les quinoléines sont des

Introduction générale

composés aromatiques hétérocycliques contenant de l'azote, connus pour être des composés polyvalents en raison de leurs nombreuses utilisations en médecine, en chimie organique et en chimie industrielle. Ils sont fréquemment présents dans plusieurs plantes médicinales.

Les structures protéiques cristallines 3D du SARS-CoV-2 3CLpro (PDB ID: 6LU7) SARS-CoV-2 spike protein-ACE-2 receptor-binding domain (RBD), ont été obtenus à partir de la base de données RCSB PDB. ⁵

Les études d'amarrage moléculaire sont principalement menées pour estimer comment deux molécules ou plus interagissent les unes avec les autres et peuvent décrire l'orientation la mieux adaptée d'un ligand (une petite molécule semblable à un médicament) qui se lie à une protéine cible. L'utilisation la plus importante de cette approche consiste à déterminer l'interaction protéine-ligand en raison de ses applications dans la découverte de médicaments.

L'analyse d'amarrage moléculaire est une approche basée sur la bioinformatique pour analyser l'ajustement, la liaison et les interactions entre la protéine et le ligand, en fonction de leur énergie de liaison. Les résultats de telles études d'interaction sont supposés permettre la prédiction de ligands appropriés pour la production de médicaments, qui peuvent ensuite être utilisés dans une approche de traitement pharmaceutique particulière.

L'étude actuelle visait à comparer l'ajustement de l'amarrage de divers composés sélectionnés à partir d'additifs alimentaires indigènes et de constituants à base de plantes avec la protéine SARS-CoV-2 S et de trouver les composants les mieux adaptés.

Aussi, nous avons caractérisé les résidus d'acides aminés comprenant le site de liaison virale et la nature de la liaison hydrogène impliquée dans l'interaction ligand-récepteur.

Cette analyse peut aider à créer une nouvelle formulation d'ethno-médicament pour prévenir ou guérir le COVID-19. ⁶

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des médicaments ayant montré in vitro une activité sur la réplication de certains coronavirus. Dans le contexte de l'épidémie à SARS-Cov-2, le virus responsable de l'infection COVID-19, ces deux médicaments ont été proposés par certaines équipes comme de possibles traitements. ⁷

Sur cette base, nous étudierons les dérivés de la quinine, sont-ils efficaces comme médicament contre le COVID 19 ?

CHAPITRE I

Le covid 19

Chapitre I : Le Covid 19

1. Introduction :

C'était le 31 décembre 2019, exactement à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, une nouvelle infection virale

Virus Corona, maintenant il est bien reconnu Cette maladie infectieuse est une maladie zoonotique, son origine

Le débat continue. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis dans tout le Monde, provoquant une épidémie mondiale. Le nombre de cas infectés augmente

As du monde, Elle a touché plus de 180 pays Au 29 juin 2020

La maladie se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées. La majorité des

Personnes infectées présentent initialement une insuffisance respiratoire, mais certains d'entre eux

Évoluent vers une maladie plus systémique et un dysfonctionnement de plusieurs organes. Les

Personnes âgées et les personnes atteintes de comorbidités courent un risque accru de décès par la

COVID-19⁸

2. Qu'est-ce qu'un coronavirus ?

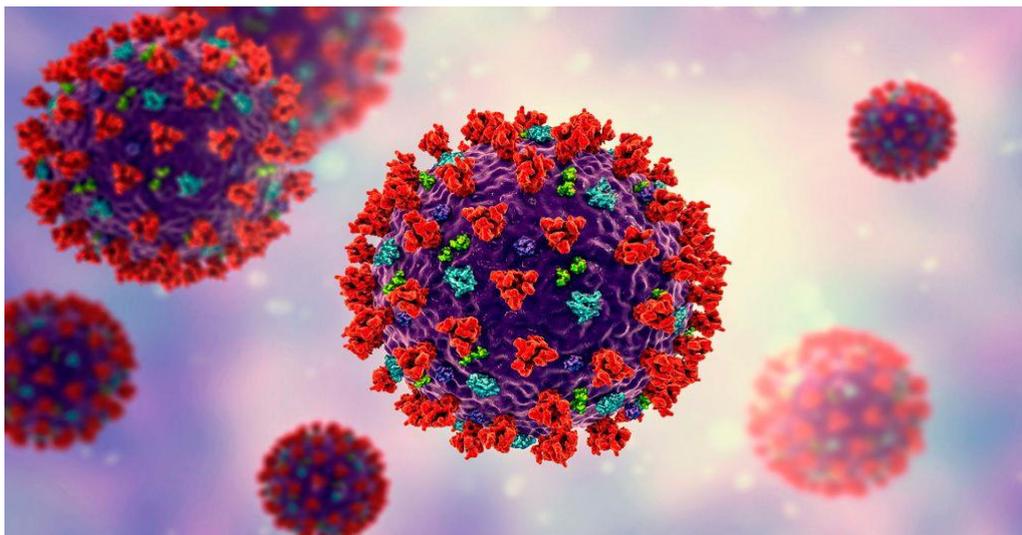


Figure 01 : Coronavirus

Chapitre I : Le Covid 19

Les coronavirus font partie d'une famille de virus variés susceptibles d'être à l'origine d'un large éventail de maladies. Leur nom signifie « **virus en couronne** » et vient du fait qu'ils possèdent tous un aspect en forme de couronne lorsqu'ils sont observés au microscope.

Ces virus à ARN peuvent infecter aussi bien l'homme que l'animal et possèdent un taux de mutation élevé à l'instar de celui de la grippe ou du virus VIH. Les coronavirus sont aussi zoonotiques, c'est-à-dire qu'ils se transmettent de l'animal à l'homme. Des enquêtes détaillées ont révélé que le SARS-CoV se transmettait de la civette, un petit mammifère, à l'homme et le MERS-CoV du dromadaire à l'homme. On connaît plusieurs coronavirus qui circulent chez certains animaux, mais qui n'ont pas encore infecté l'homme⁹

2-11 L'origine biologique de sars cov-2 :

Les coronavirus sont des particules enveloppées, pléomorphes ou sphériques, associées à un ARN simple brin positif, non segmenté, ont une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S (figure 1). Au microscope électronique, les virions des coronavirus ont de gros péplomères qui le font ressembler à une couronne, d'où le nom corona, qui signifie « couronne ». Les protéines virales importantes sont la protéine nucléocapside (N), la glycoprotéine membranaire (M) et la glycoprotéine de pointe (S). Le SARS-CoV-2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'hé agglutination (HE)

Le génome des coronavirus est une molécule d'ARN simple brin de sens positif (+ ssARN). La taille du génome varie entre 27 et 32 kpb, l'un des plus grands virus à ARN connus. Le génome du SARS-CoV-2 comprend environ 30 000 nucléotides organisés en gènes spécifiques codants pour des protéines structurales et des protéines non structurales (Nsps). !¹⁰

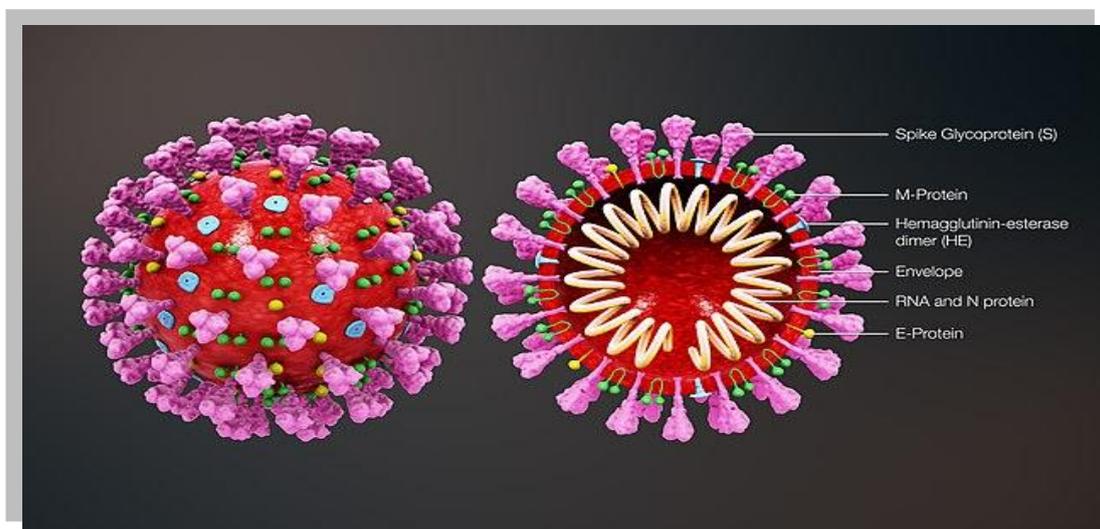


Figure 02 : structure de corona virus

Chapitre I : Le Covid 19

2-12 Mode d'action du virus:

Le SARS-CoV-2 infecte principalement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II, où il se lie au récepteur de surface, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la glycoprotéine S située à sa surface. Lorsque la glycoprotéine S se lie à l'ACE2, le clivage de la protéine trimère S est déclenché par la protéase transmembranaire sérine 2 associée à la surface cellulaire (TMPRSS2) et la cathepsine. La glycoprotéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 détermine la gamme d'hôtes et le tropisme cellulaire et facilite l'attachement viral aux cellules - cibles. La sous-unité S2 est une unité qui intervient dans la fusion des membranes virales et cellulaires, assurant l'entrée virale par endocytose. L'affinité entre les protéines de surface du virus et ses récepteurs est une étape cruciale pour l'entrée virale.¹¹

2-13 Comment se transmet le virus et sa période d'incubation ?

1. → **Le SARS-CoV-2 se transmet par contact** direct (poignées de mains, embrassades), indirect ou étroit (moins d'1 mètre) avec une personne contaminée par le biais de sécrétions infectées telles que la **salive** et les **sécrétions respiratoires** ou par des gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une **personne infectée tousse, éternue, parle ou chante**.

→ **Par voie aérienne** : l'agent infectieux se propage via la dissémination de gouttelettes suspendues dans l'air sur de longues distances et pendant longtemps.

→ **Par des surfaces infectées** : Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par des personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets. Le virus du SARS-CoV-2 et/ou l'ARN détecté par RT-PCR peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, en fonction du milieu ambiant et du type de surface. La contamination se fait ensuite quand on se touche la bouche, le nez, les yeux.

La période d'incubation d'un virus correspond au délai entre l'entrée du virus dans l'organisme et le développement de la maladie, c'est-à-dire l'apparition des premiers symptômes. Pour le Covid-19, l'OMS estime aujourd'hui que cette période d'incubation varie entre 1 et 14 jours, avec un temps moyen de 5 jours.¹²

Chapitre I : Le Covid 19

2-14 Quels sont les symptômes de la maladie ?

Les symptômes du COVID-19 peuvent inclure :

Fièvre, Toux, Difficultés respiratoires, Frissons, Douleurs musculaires, Maux de gorge, Nouvelle perte de goût ou de l'odorat

Les symptômes peuvent mettre de 2 à 14 jours pour apparaître.

2-15 Qui sont les personnes à risque de développer une forme grave de la maladie ?

L'analyse des données épidémiologiques montre que l'âge (plus de 65 ans) et le sexe (masculin) favorisent le développement d'une forme grave de la maladie. Elle montre aussi que les personnes souffrant de certaines pathologies ont plus de risque de développer une forme grave de Covid-19 que les autres. Il s'agit principalement de :

- Diabète (de type 1 et de type 2) ;
- Obésité;
- Cancers
- Maladies respiratoires
- Maladies cardiovasculaire
- Maladies hépatiques chroniques
- En raison d'un risque présumé,
- Immunodépression¹³

2-16 Comment prévenir et traiter la Covid-19 ?

Quelles sont les mesures actuelles de prévention de l'infection ?

Limiter la propagation de l'infection passe par l'application de plusieurs principes :

- Respecter des distances physiques d'au moins 1 ou 2 mètres avec un tiers ;
- Se laver régulièrement les mains à l'eau et au savon, ou réaliser une friction avec un produit hydro-alcoolique ;
- Se couvrir systématiquement le nez et la bouche quand on tousse ou éternue ;
- Se moucher dans un mouchoir à usage unique et le jeter immédiatement ;
- Eviter de se toucher le visage, en particulier le nez, la bouche et les yeux ;

Chapitre I : Le Covid 19

- Porter un masque ;
- Aérer les espaces fermés ;
- S'isoler en cas de symptômes.¹³



Figure 03 : la prévention de covid 19

3. Les sarbécovirus :

La famille des Coronaviridae est divisée en deux sous-familles. Les coronavirus conventionnels sont regroupés dans la sous-famille des Orthocoronavirinae, qui contient quatre genres : les α -, β -, γ - et δ -coronavirus. Seuls les genres α - et β - Coronavirus comprennent des virus pathogènes pour l'homme. Les virus de type SRAS forment un sous-genre, appelé Sarbecovirus, au sein du genre β - Coronavirus. Sur les quatre sous-genres de ce genre, un seul sous-ensemble de sarbécovirus utilise l'ACE2 comme récepteur. Dans ce contexte, il est intéressant de noter que le coronavirus humain saisonnier NL63, qui appartient au genre α -Coronavirus et est donc assez éloigné des sarbecovirus, utilise également l'ACE2 comme récepteur, bien que son domaine de liaison au récepteur et son mode de reconnaissance de l'ACE2 soient sans rapport avec ceux des sarbecovirus, ce qui suggère une convergence dans l'évolution pour utiliser le même récepteur.¹⁴

4. Le récepteur ACE2

Chapitre I : Le Covid 19

En 2003, Farzan et ses collègues ont identifié l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine (ACE2) comme le principal récepteur du coronavirus du syndrome respiratoire acquis sévère (SARS-CoV). La découverte d'ACE2 comme récepteur de certains coronavirus était totalement inattendue des biologistes et des cliniciens. L'ACE2 est un récepteur clé pour l'entrée dans les cellules humaines de différents types de coronavirus, et notamment le SARS-CoV-2 responsable du COVID-19. L'ACE2 est une protéine transmembranaire à passage unique de type I présente à la surface des cellules de multiples tissus dans divers organismes. C'est un composant du système rénine-angiotensine (SRA) qui contrôle le volume sanguin et la résistance vasculaire systémique, jouant un rôle crucial dans la protection contre l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires.

Les autres composants de ce système hormonal sont la rénine, protéase aspartique soluble, et le précurseur de l'angiotensinogène (AGT), ainsi que l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) liée à la membrane et différents récepteurs couplés aux protéines G (GPR) spécifiques des divers peptides d'angiotensine dérivés du clivage de l'AGT.¹⁴

5. SARS-CoV-2 mute-t-il ?

Depuis le début de l'épidémie, de très nombreuses mutations du SARS-CoV-2 ont été décrites dans la littérature. Le plus souvent, il s'agit de la modification d'un seul nucléotide, mais des délétions de gènes sont aussi rapportées. La vaste majorité de ces mutations ne présente aucune caractéristique préoccupante. Toutefois, depuis fin 2020, plusieurs lignées de virus qui présentent des modifications problématiques sont apparues, comme :

- Les variantes Alpha (variant « britannique » ou B.1.1.7) et Delta (variant « indien » ou B.1.617.2), plus contagieux que la souche virale « historique » ;
- Les variantes Bêta (« sud-africain » ou B.1.351) et Gamma (« brésilien » ou P.1), a priori moins sensibles à l'immunité acquise grâce à un le variant "Mu". Il s'agit en réalité du variant "colombien" ou B.1.621.vaccin ou à une infection antérieure.¹⁵

6. le noyau quinoléine :

La quinine possède un noyau aromatique hétérocyclique appelé quinoléine (ou quinoline), sur lequel est greffée une chaîne latérale et qui se trouve être présent dans de nombreuses molécules d'origine végétale dotées de propriétés pharmacologiques : alcaloïdes du quinquina, de l'arbre *Galipea longifolia* à activité anti-*Leishmania*, réserpine de *Rauwolfia serpentina*, etc.

Chapitre I : Le Covid 19

a) De quoi s'agit-il? :

La quinoléine Composé organique (C_9H_7N), est une substance qui se trouve à l'état naturel dans le charbon et dans des produits dérivés du charbon comme le goudron de houille et la créosote.

1. (Chimie) Composé organique aromatique hétérocyclique de formule chimique C_9H_7N , se présentant sous la forme d'un liquide incolore hygroscopique possédant une odeur forte.

Chapitre I : Le Covid 19

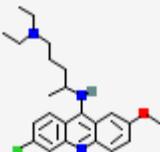
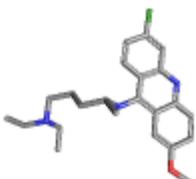
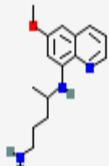
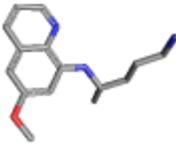
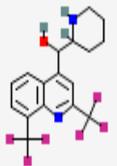
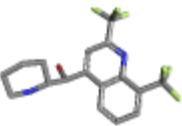
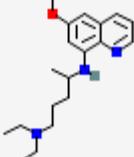
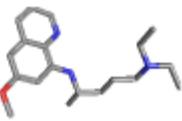
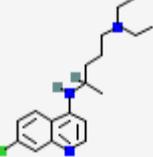
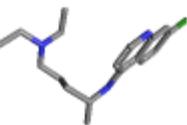
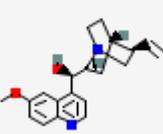
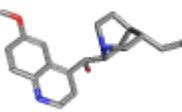
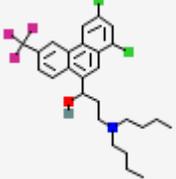
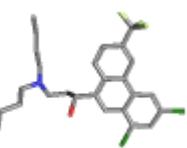
| Nom | Formule moléculaire | STRUCTURE 2D | STRUCTURE 3D | Masse moléculaire |
|----------------|-------------------------|---|--|-------------------|
| Quinoleine | C_9H_7N |  |  | 129,16 g/mol |
| Quinacrine | $C_{23}H_{30}ClN_3O$ |  |  | 399,957 g/mol |
| Primaquine | $C_{15}H_{21}N_3O$ |  |  | 259,347 g/mol |
| Mefloquine | $C_{17}H_{16}F_6N_2O$ |  |  | 378,312 g/mol |
| Pamaquine | $C_{19}H_{29}N_3O$ |  |  | 315,5 g/mol |
| Chloroquine | $C_{18}H_{26}ClN_3$ |  |  | 319,872 g/mol |
| Quinine | $C_{20}H_{24}N_2O_2$ |  |  | 324,42 g/mol |
| H' alofantrine | $C_{26}H_{30}Cl_2F_3NO$ |  |  | 500,4 g/mol |

Tableau N 01 : les Dérivées de quinoline

b) MÉCANISMES D'ACTION DES DIFFÉRENTES MOLÉCULE :

La quinine est une base faible, qui se concentre dans la vacuole de *Plasmodium falciparum*. Le médicament agit en inhibant l'action de l'hème-polymérase, et donc en permettant l'accumulation de l'hémine, produit cytotoxique de la dégradation de l'hémoglobine dans la vacuole alimentaire, qui est normalement transformée en pigment malarique inoffensif et utilisable par le parasite grâce à cette enzyme.

La quinine n'est pas employée en prophylaxie.¹⁶

La quinoléine est un échafaudage hétérocyclique d'une importance primordiale pour la race humaine. L'utilité des dérivés de quinoléine dans les domaines de la médecine, est bien établie

En conséquence, la synthèse du noyau de quinoléine et de ses dérivés a été un objectif attrayant pour le chimiste organique de synthèse.¹⁷

7. les protéases virales, des cibles de choix pour fabriquer des médicaments antiviral :

Pour comprendre le fonctionnement des protéases virales, il faut certes connaître leur séquence d'acides aminés, mais aussi leur structure tri-dimensionnelle. Cela permet alors de caractériser précisément le site catalytique de l'enzyme, qui sera la cible des molécules à usage thérapeutique capables de le bloquer. Les coronavirus possèdent deux protéases. La structure cristalline de la protéase majeure du SARS-CoV-2, 3CLpro (3C-like proteinase), vient d'être publiée. Sa séquence protéique est identique à 96 % à celle des protéases 3CLpro des autres coronavirus, qui ont été très étudiées . Elle coupe la poly-protéine virale 11 fois au niveau de motifs Leu-Gln-(Ser/Ala/Gly). La deuxième protéase du SARS-CoV-2, PLpro (papain-like protease), a des propriétés différentes de celles de 3CLpro, notamment une activité déubiquitinase, et elle pourrait intervenir pour altérer la réponse immunitaire innée de l'hôte infecté. La structure cristalline de cette protéase n'est pas encore connue.

Le principe d'action des molécules bloquant les protéases est schématisé dans la Figure 2. Des inhibiteurs de la protéase 3CLpro des coronavirus déjà connus ont été testés pour leur capacité à inhiber celle du SARS-CoV-2. Une molécule de la famille des α -kétoamides a été retenue pour son efficacité d'insertion dans le site catalytique de la protéase, ce qui bloque son activité et permet de réduire considérablement la production virale dans des cellules de poumon humain infectées avec le

Chapitre I : Le Covid 19

SARS-CoV-2 in vitro, ainsi que dans des modèles d'études précliniques. La tolérance de cette molécule par l'organisme, la voie d'administration la plus adaptée, et ses effets indésirables devront être évalués avant de pouvoir éventuellement l'utiliser pour traiter les patients atteints du COVID-19.¹⁸

Chapitre II :
MODELISATION DES
INTERACTIONS PROTEINE-
LIGAND

1. Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est un terme générique qui regroupe différentes méthodes et techniques qui permettent de simuler et de comprendre le comportement d'un système chimique ou bien physique. Ces techniques dépendent essentiellement de la taille du système étudié. Ce dernier peut aller d'un simple atome vers des macromolécules biologiques de plusieurs dizaines de milliers d'atomes.

La modélisation moléculaire sert à expliquer différents aspects des systèmes atomiques ou moléculaires entre autres leurs réactivités, comprendre les processus de repliement des protéines ou encore expliquer l'importance de certains acides aminés d'un site catalytique enzymatique. La modélisation moléculaire fait partie de nos jours des techniques et des outils indispensables dans le développement et la recherche dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Parmi ces outils, la conception rationnelle de médicament « Drug Design » qui représente la première étape du développement d'une substance médicamenteuse.

Le développement et l'émergence de la chimie théorique et computationnelle ont permis de faire avancer la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques et biologiquement actives par le biais des logiciels de modélisation moléculaire et l'outil informatique. Parmi ces programmes, le docking moléculaire est une étape cruciale dans la connaissance des modes d'interactions entre ligands et macromolécules. Le docking moléculaire est l'objet principal de notre travail de recherche de Master 2.

2-Docking moléculaire

De façon générale, le but du docking est de prédire la structure du complexe formé par un ligand et son récepteur.

Historiquement, les premiers outils de docking obéissaient au principe clef - serrure (lock-and-key) selon lequel le ligand qui représente la clef, est complémentaire au niveau géométrique du site actif du récepteur, qui représente la serrure¹⁹. Les algorithmes de l'époque permettaient donc de simuler un processus complètement statique au cours duquel un ligand dans une conformation donnée était docké au sein d'une protéine rigide, comme c'était le cas dans les années 1980 avec la première version de Dock par exemple²⁰, on parlait alors de docking «rigid-body»²¹. Depuis, il a

été assez clairement établi que l'arrimage du ligand est un processus dynamique au cours duquel le ligand mais également la protéine sont susceptibles de subir des changements conformationnels importants²².

Cette représentation simpliste du problème a donc été améliorée par l'introduction de la flexibilité sur le ligand, permettant l'exploration des conformations adoptées par celui-ci lors de l'arrimage dans le site actif de la protéine. Les liaisons dites flexibles sont toutes celles dont la rotation autour de l'axe est chimiquement valide et provoque le déplacement d'une « branche », c'est à dire d'un groupe d'atomes. Cependant, ce docking ligand flexible ne permet toujours pas de rendre compte de l'adaptation de la protéine.

Aujourd'hui, de nombreux programmes de docking permettent d'ajouter un niveau de complexité au problème en incluant également une certaine flexibilité sur le récepteur²³. Mais l'augmentation du nombre de degrés de liberté que cela représente est synonyme d'un décuplement du temps de calcul. Le docking ligand flexible-protéine rigide reste donc la méthode la plus souvent employée, car elle permet une évaluation rapide de bases de milliers, voire de millions de molécules²⁴.

En principe, un programme de docking doit être capable de générer les modes de liaison attendus pour des ligands dont la position adoptée au sein du site actif est connue (en général, via la structure cristallographique de la protéine co-cristallisée avec le ligand) dans un temps raisonnable. Pour cela, il est nécessaire que l'algorithme de recherche conformationnelle puisse explorer l'espace conformationnel le plus exhaustivement possible et de façon efficace. Classiquement, on juge de la qualité du docking en mesurant le RMSD (Root Mean Square Deviation) sur les atomes lourds entre la pose obtenue en docking, et la pose observée expérimentalement si elle existe²³.

Il existe trois types d'algorithmes pour le traitement de la flexibilité du ligand : les méthodes systématiques, les méthodes stochastiques ou aléatoires, et les méthodes de simulation^{23, 25}.

Le docking rend possible l'identification des interactions qui existent dans l'entité constituée à partir d'une protéine et d'un ligand. Il vise à prédire le positionnement le plus probable en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations qui favoriseraient la formation du complexe le plus stable²⁶ (Figure 04).

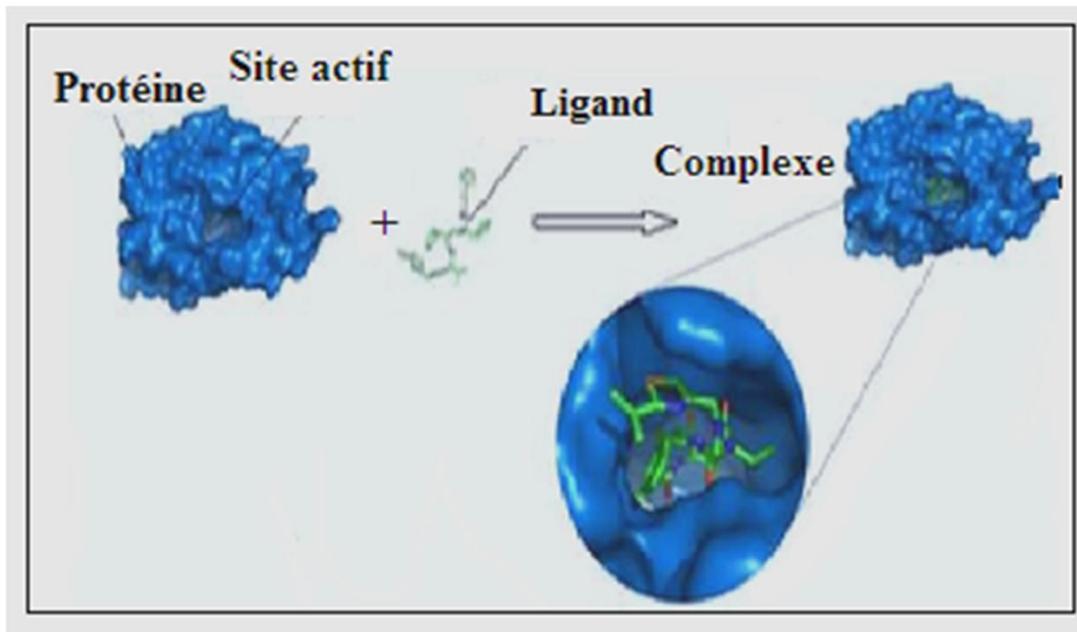


Figure 04 : Représentation schématique du docking

Le docking moléculaire permet l'étude des interactions non-liantes intervenant lors de la formation de complexes. Cette association est assurée grâce à plusieurs types d'interactions dites faibles.

a) Les interactions de Van Der Waals

Les interactions de Van Der Waals sont des dipôles non permanents de faible rayon d'action. Elles sont nombreuses et contribuent essentiellement dans la recherche de la concordance stérique entre le ligand et la protéine réceptrice.

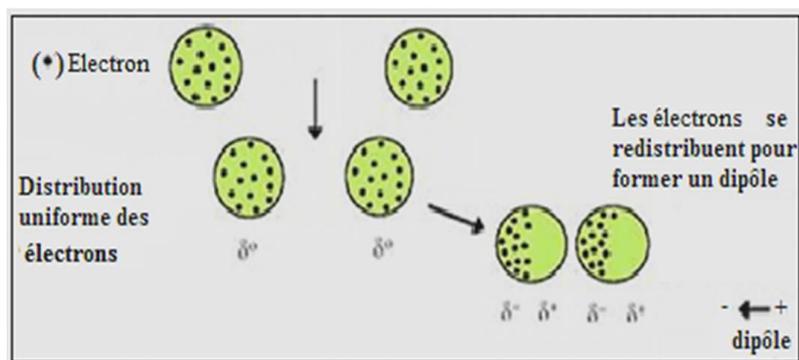


Figure 05: Interaction de Ven Der Waals

b) Les ponts hydrogènes

La liaison hydrogène est une force intermoléculaire impliquant un atome d'hydrogène et un atome électronégatif (O, N, F) de l'ordre de 2 à 4 Kcal/mol agissent dans les systèmes biologiques, à très courte distance (0,8 à 2,8 Å). Ils sont peu nombreux et s'adaptent très bien à la flexibilité (l'angle peut varier de 120° à 180°).

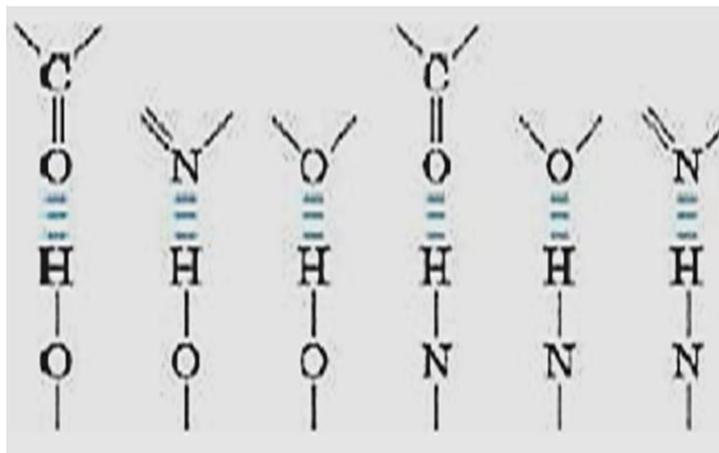


Figure 06: ponts hydrogène

c) Les interactions électrostatiques

Les interactions électrostatiques agissent à plus grande distance entre dipôles chargés. La distance pour une liaison saline, par exemple, est de 3,7 à 4,5 Å, et sa force est de l'ordre de 8 Kcal/mol. En présence de solvant, ces interactions sont favorisées du fait de la polarité et de la petite taille de la molécule d'eau.

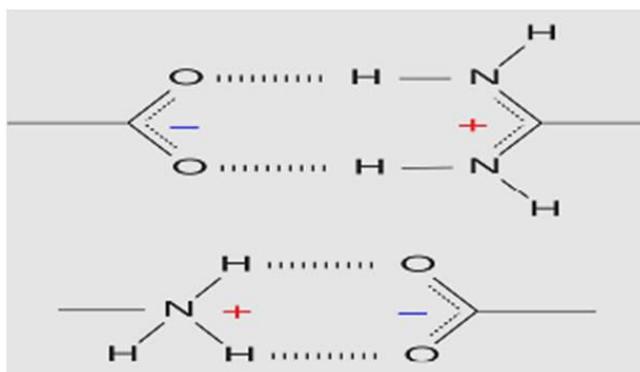


Figure 07: Interactions électrostatiques

d) Les interactions hydrophobes :

Les molécules dépourvues de groupes chargés ou d'atomes capables de former des liaisons hydrogène ne peuvent donc pas s'hydrater, pour cette raison, on les nomme substances hydrophobes. L'effet hydrophobe est la tendance qu'ont ces groupes à se rassembler par coalescence.

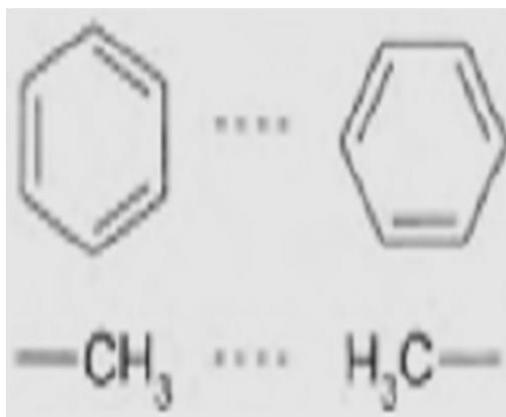


Figure 08: les interactions hydrophobes

3- Principales étapes du docking moléculaire

Toutes les approches employant le docking moléculaire utilisent deux étapes indispensables et complémentaires (Figure 09).

La première dite recherche conformationnelle (searching), consiste à rechercher les conformations du ligand aptes à établir des interactions avec le site d'interaction du récepteur. Ceci est établi par un algorithme de recherche.

La deuxième (scoring) est l'évaluation des conformations déjà trouvées lors du searching par des fonctions mathématiques appelées fonctions de score. Ces fonctions sont basées sur un calcul rapide de l'énergie libre du système formé par la protéine et le ligand (énergie de complexation).

La partie de recherche doit parcourir au mieux l'espace conformationnel pour trouver l'énergie minimale globale.

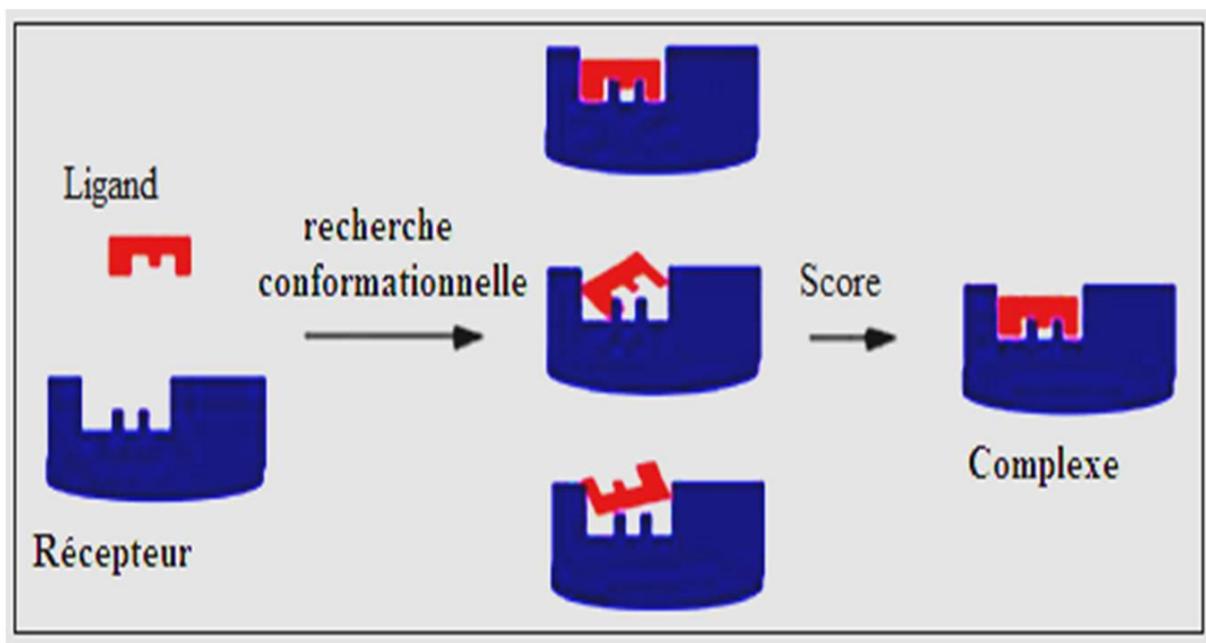


Figure 09: Représentation des étapes du docking

Le docking peut être interprété de manière qualitative par observation du ligand dans la cavité de la protéine mais également de manière quantitative par le traitement des données provenant des fonctions de score.

Pour faciliter les calculs, la majorité des logiciels de docking ne prennent en compte que la flexibilité du ligand, la protéine est considérée entité rigide.

3.11 La recherche conformationnelle

La principale préoccupation de l'opération de docking est de prendre en compte la flexibilité des deux entités. Tout algorithme de docking requiert en amont une recherche conformationnelle la plus

exhaustive possible de la molécule organique. Le choix de l'ensemble de conformères peut être effectué de plusieurs manières.

Une recherche conformationnelle exhaustive est donc impossible. Plus le degré de liberté de l'entité chimique augmente, plus l'espace conformationnel s'accroît et plus l'approximation est importante. Par conséquent, il est raisonnable de travailler en présence de molécules dont le degré de liberté (nombre d'atomes et de liaisons sujettes à la rotation) est limité. Cette limite sera fixée en fonction de la puissance de calcul disponible. De multiples stratégies ont été élaborées pour déterminer les conformations de plus basse énergie. Nous avons développé deux principales approches qui nous ont paru intéressantes à confronter : l'approche classique et l'approche rationnelle.

a) L'approche classique de recherche conformationnelle :

- Regroupe les méthodes selon lesquelles un jeu de conformère est généré sans prendre en compte explicitement les acides aminés du site actif. Par contre, afin de miner l'intérieur de la protéine, la molécule à analyser est explorée dans certaines conditions physico-chimiques d'hydrophilie ou lipophilie.
- Un autre élément à prendre en compte est le degré de flexibilité de la molécule étudiée. Plus celui-ci augmente, moins la recherche conformationnelle est exhaustive.

b) L'approche rationnelle de recherche conformationnelle :

- Utilise généralement une fonction de scoring qui guide chaque étape de la construction du ligand.
- Une autre limitation est l'adaptation des fonctions de scoring qui sont généralement prévues pour une molécule entière et non pas pour des fragments moléculaires.

3.12 Scoring

Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. C'est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à leur association sous forme de complexe²⁷.

Ces informations peuvent s'acquérir directement par le biais du docking du ligand sur la structure tridimensionnelle de l'enzyme obtenue par RMN ou diffraction des rayons X.

L'utilisation des fonctions de score permet de déterminer la conformation qui représentera au mieux le ligand concerné et classer les premières poses de chaque ligand afin d'établir un classement final des molécules les plus prometteuses. Représentant le résultat de la prédiction de l'interaction protéine-ligand, elle est estimée à partir de diverses méthodes (empirique, champs de force, knowledge-base, consensus)²⁸. Avec le code ArgusLab, les conformations sont classées selon leurs énergies croissantes par "Ascore" formulée à partir de l'équation suivante :

$$\Delta G_{\text{Liaison}} = \Delta G_{\text{vdw}} + \Delta G_{\text{hydrophobique}} + \Delta G_{\text{Liaison-H}} + \Delta G_{\text{déformation}} + \Delta G_0$$

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| ΔG_{vdw} | → | interactions de Van Der Walls entre le ligand et la protéine |
| $\Delta G_{\text{hydrophobique}}$ | → | interactions hydrophobes |
| $\Delta G_{\text{Liaison-H}}$ | → | liaison hydrogène |
| $\Delta G_{\text{déformation}}$ | → | pénalités de déformation |
| ΔG_0 | → | constante qui exprime la perte d'entropie due à la déformation du complexe |

3.13 Outils utilisés

➤ **Autodock Vina -**

Autodock Vina²⁹ est un programme de docking dérivé d'Autodock²⁹. Cependant, malgré son nom, l'algorithme de recherche ainsi que la fonction de scoring utilisés dans Autodock Vina sont différents de ceux d'Autodock, ce qui en fait un nouveau logiciel à part. Ces programmes sont tous les deux conçus pour être capables de gérer la flexibilité de la protéine au cours du docking, via des torsions sur les chaînes latérales de résidus choisis qui sont traitées de la même façon que les torsions des ligands. Une comparaison de ces deux outils a été publiée très peu de temps après Autodock Vina et montre une plus grande efficacité de ce dernier, notamment dans le traitement des ligands

avec un nombre de torsions important. De plus, il est plus rapide et permet de tirer avantage de multiples processeurs.

Autodock Vina utilise un algorithme de recherche d'optimisation globale stochastique de type Iterated Local Search déjà éprouvé par le programme de docking ICM. Au cours du docking, plusieurs calculs parallèles vont être effectués à partir de conformations aléatoires. Chacun de ces calculs est réalisé sur un certain nombre de pas, qui consistent en une perturbation aléatoire de la conformation suivie d'une étape d'optimisation locale réalisée selon la méthode Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) Après chaque pas, la conformation obtenue est acceptée ou rejetée selon le critère de Metropolis, le nombre de pas étant établi en fonction de la complexité du problème étudié, c'est à dire de la taille de l'espace de recherche et du nombre de torsions autorisées sur le ligand, voire sur la protéine lorsque c'est le cas. Les résultats de tous les calculs sont ensuite rassemblés et clustérisés afin de fournir une liste de solutions définitives classées en fonction de leur score. Le paramètre

« exhaustiveness » (exhaustivité) régit le nombre de conformations aléatoires et donc de calculs menés sur le système. Ces calculs pouvant être réalisés en parallèle sur des processeurs différents, ce paramètre est directement lié au nombre de processeurs employés. C'est le seul élément qui permette d'influencer le résultat de docking, Autodock Vina étant conçu pour pouvoir être utilisé de façon très simple.

La fonction de scoring utilisée par Autodock Vina permet de faire la somme des contributions intramoléculaires et intermoléculaires du système d'une manière inspirée par le programme Xscore³³ qui utilise une fonction de score empirique. Elle s'appuie sur un training set issu de la PDBbind³⁴ cependant, contrairement à son modèle, la fonction de score d'Autodock Vina n'exploite pas seulement les valeurs d'affinité des ligands, mais également les préférences conformationnelles des complexes du training set. Elle combine ainsi les avantages des fonctions de score empiriques et « knowledge-based ».

➤ **AutoDockTools-**

AutoDockTools, ou ADT, est l'interface graphique gratuite pour AutoDock développée par le même laboratoire qui développe AutoDock. Vous pouvez l'utiliser pour configurer, exécuter et analyser les stations d'accueil AutoDock et les cartes d'affinité AutoGrid

isocontour, ainsi que pour calculer des surfaces moléculaires, afficher des rubans de structure secondaire, calculer des liaisons hydrogène et faire bien d'autres choses utiles.

AutoDockTools, ou ADT, est l'interface graphique ultime pour configurer, lancer et analyser les AutoDockruns. Avec ADT, vous pouvez :

Visualisez les molécules en 3D, faites pivoter et redimensionnez en temps réel.

Ajoutez tous les hydrogènes ou seulement les hydrogènes non polaires.

Attribuez des charges atomiques partielles au ligand et à la macromolécule (charges Gasteiger ou Kollman United Atom).

Fusionner les hydrogènes non polaires et leurs charges avec leur atome de carbone parent.

Mettre en place des liaisons rotatives dans le ligand en utilisant une version graphique d'AutoTors.

Configurez le fichier de paramètres AutoGrid (GPF) à l'aide d'une représentation visuelle de la zone de grille et de widgets basés sur des curseurs.

Configurez le fichier de paramètres AutoDock (DPF) à l'aide de formulaires.

Lancez AutoGrid et AutoDock.

Lisez les résultats d'un travail AutoDock et affichez-les graphiquement.

Affichez les cartes d'affinité AutoGrid isocontourées.

Et bien plus encore. 30

➤ **Chimera softwar-**

Chimera est un programme pour la visualisation et l'analyse interactives de la structure moléculaire et des données associées, y compris les cartes de densité, les trajectoires et les alignements de séquences. Il est disponible gratuitement pour une utilisation non commerciale

Chimera n'est plus en développement actif et n'est mis à jour que pour la maintenance critique. Le développement de Chimera a été soutenu par une subvention des National Institutes of Health (P41-GM103311) qui a pris fin en 2018. ³¹

➤ **BIOVIA Discovery studio visualizes-**

L'industrie biopharmaceutique d'aujourd'hui est marquée par la complexité : les demandes croissantes du marché pour une spécificité et une sécurité améliorées, de nouvelles classes de traitement et des mécanismes de maladie plus complexes. Rester à jour avec cette complexité nécessite une compréhension plus profonde du comportement thérapeutique.

Les méthodes de modélisation et de simulation offrent un moyen unique d'explorer les processus biologiques et physico-chimiques jusqu'au niveau atomique. Cela peut guider l'expérimentation physique, accélérant le processus de découverte et de développement.

BIOVIA Discovery Studio rassemble plus de 30 ans de recherche évaluée par des pairs et des techniques in silico de classe mondiale telles que la mécanique moléculaire, les calculs d'énergie libre, la développabilité biothérapeutique et plus encore dans un environnement commun. Il fournit aux chercheurs un ensemble complet d'outils pour explorer les nuances de la chimie des protéines et catalyser la découverte de thérapies à petites et grandes molécules, de Target ID à Lead Optimisation.

Avec Discovery Studio, vous pouvez :

- Étudier et tester des hypothèses in silico avant une mise en œuvre expérimentale coûteuse, réduisant ainsi le temps et les dépenses nécessaires à la mise sur le marché des produits
- Pilotez l'exploration scientifique de l'identification des cibles à l'optimisation des pistes avec une multitude d'outils de modélisation et de simulation des sciences de la vie fiables
- Tirez parti de BIOVIA Pipeline Pilot pour automatiser les processus, créer et déployer des flux de travail personnalisés et intégrer des types de données, des bases de données et des outils tiers ou internes
- Améliorez la productivité personnelle et stimulez la collaboration en équipe en permettant aux chercheurs de partager des données et de prendre des décisions plus éclairées.³²

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSION

1- Introduction

L'objectif principal de notre travail est de trouver des molécules qui peuvent interagir avec une cible potentielle qui est la protéase principale du virus SARS-Cov2 et qui rentre dans le traitement de la Covid 19. C'est dans ce contexte que nous avons choisi huit molécules (ligands) issues de la famille des quinolines ou la Quinine est la molécule précurseur. Ces molécules sont connues par leur pouvoir et leurs activités antivirales. Entre autre, Modéliser les interactions entre ces molécules et la protéase principale permettra de bien élucider le mécanisme de leurs interactions et de proposer de nouveaux édifices chimiques qui peuvent lutter contre cette pandémie. Pour cela nous avons procédé comme suit :

En premier lieu, nous nous sommes intéressés à réaliser des optimisations de géométrie des huit molécules par le biais de la MM afin d'avoir des squelettes chimiques avec des géométries adaptées. L'optimisation de géométrie a été effectuée avec le logiciel arguslab.

En second lieu, nous avons appliqué la technique du docking moléculaire afin de rationaliser et modéliser le mode d'interaction de ces ligands avec la cible protéique d'une part, et l'évaluation de l'énergie de complexes obtenus d'autre part. Nous avons utilisé le logiciel Autodock-vina, un logiciel d'amarrage moléculaire très répandu et connu pour sa fiabilité et son pouvoir de reproduire les ligands déjà complexés et utilisé dans le criblage virtuel.

2- Les différents structures des ligands

- 1- A l'aide du logiciel Chem Draw, on a schématisé les huit ligands. En utilisant la méthode de la mécanique moléculaire (MM) avec le logiciel Arguslab nous avons procédé à une optimisation de la géométrie afin de trouver la conformation la plus stable.
- 2- Après optimisation, les structures obtenues sont présentés ci-dessous :

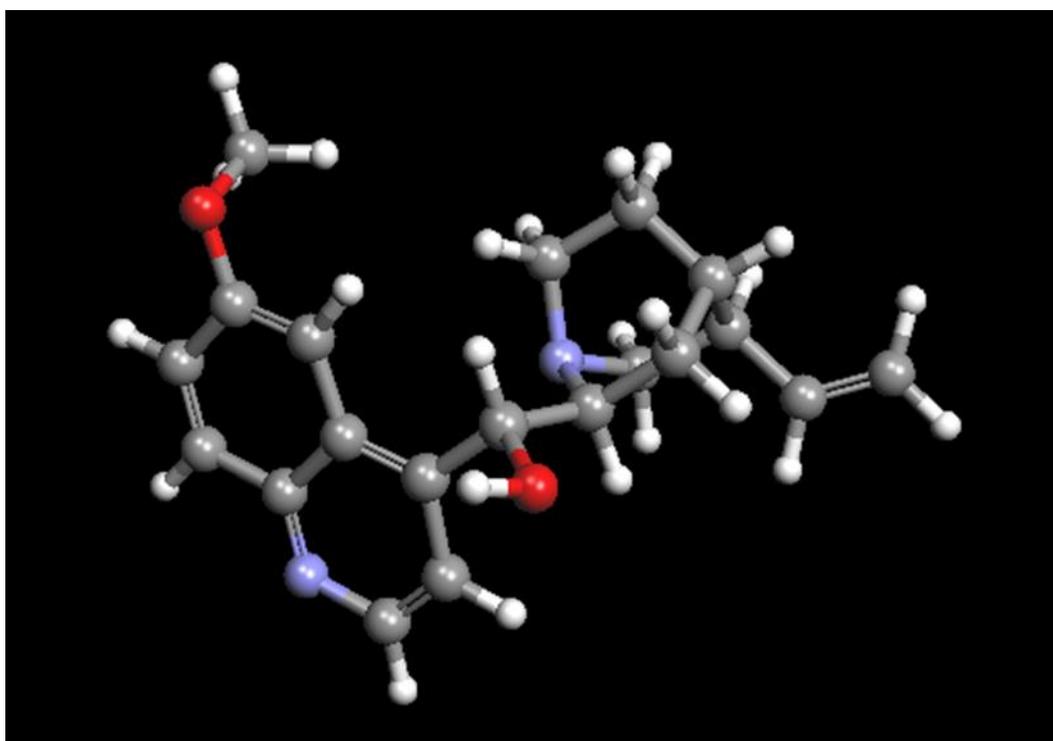


Figure 10 : La quinine

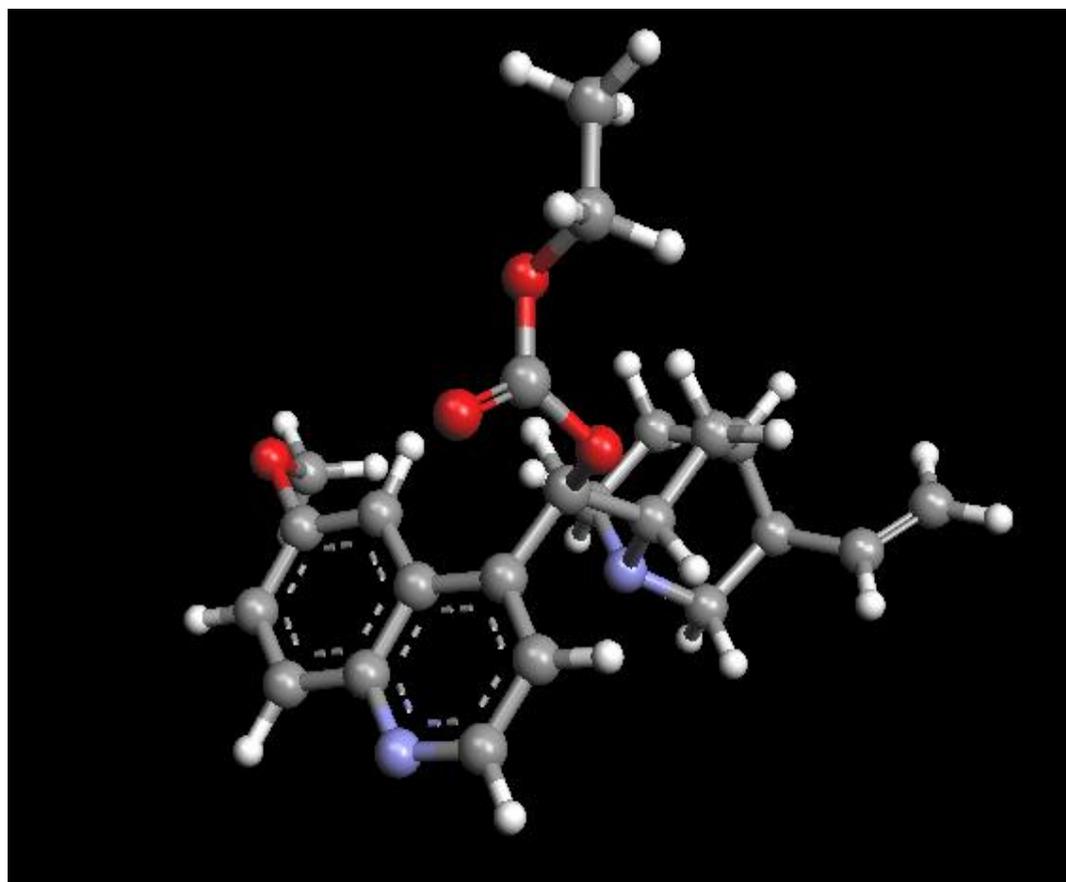


Figure 11: la quinine ethylecarbonate

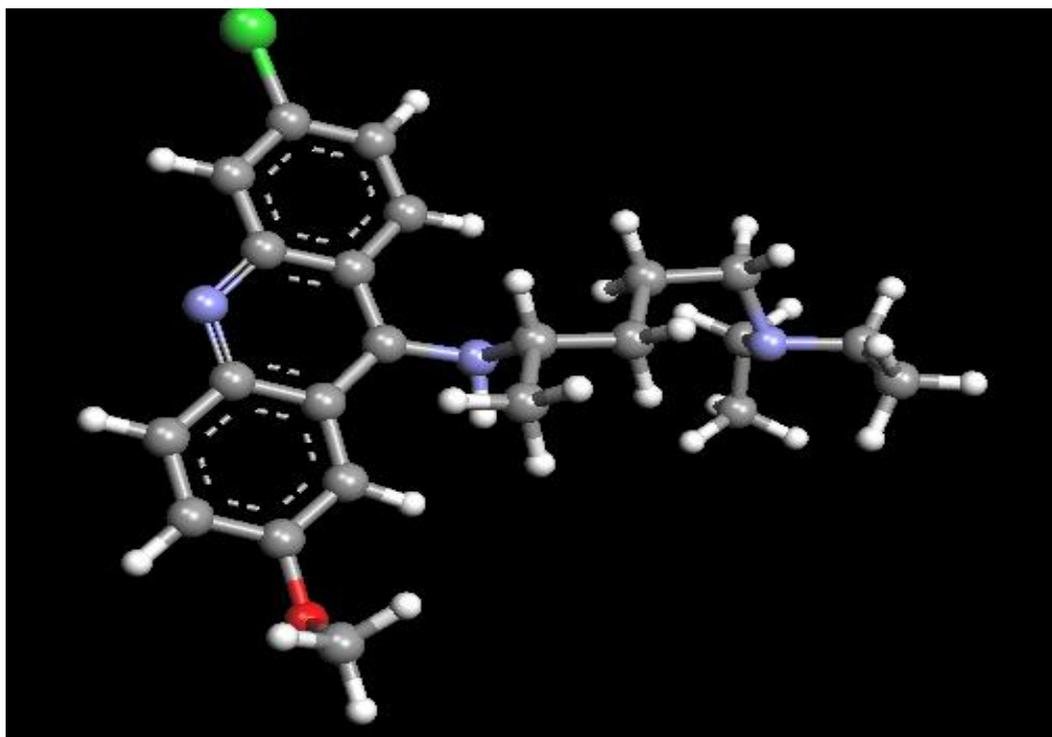


Figure 12: la quinacrine

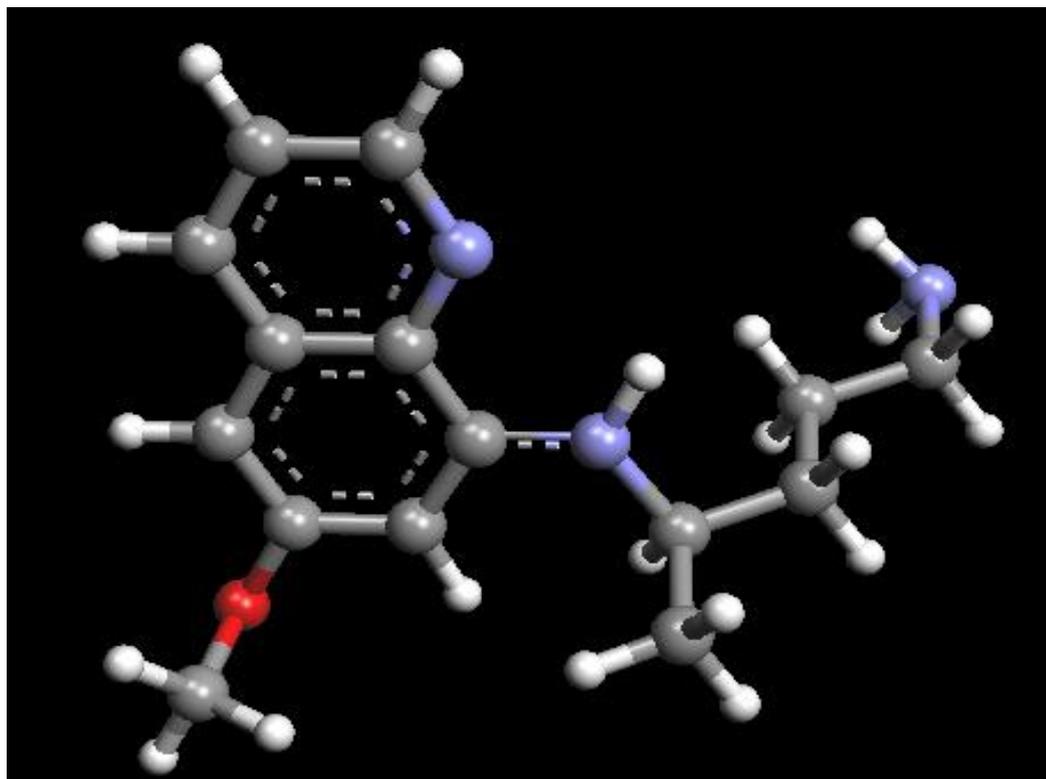


Figure 13: la primaquine

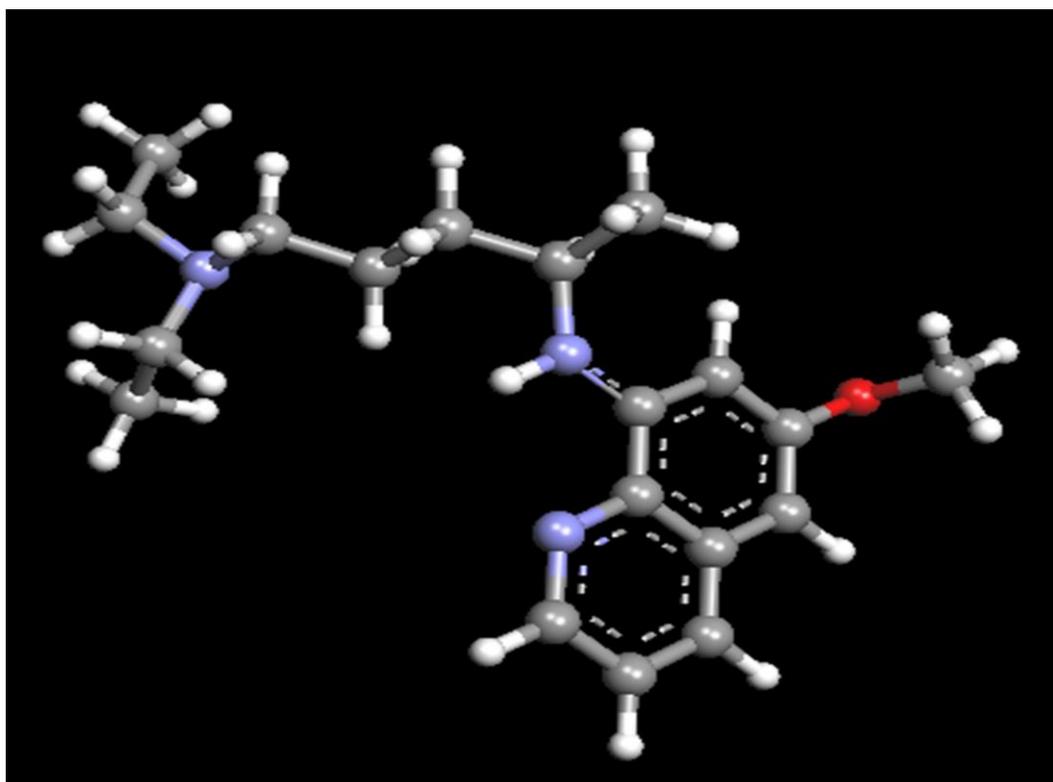


Figure 14: la pamaquine

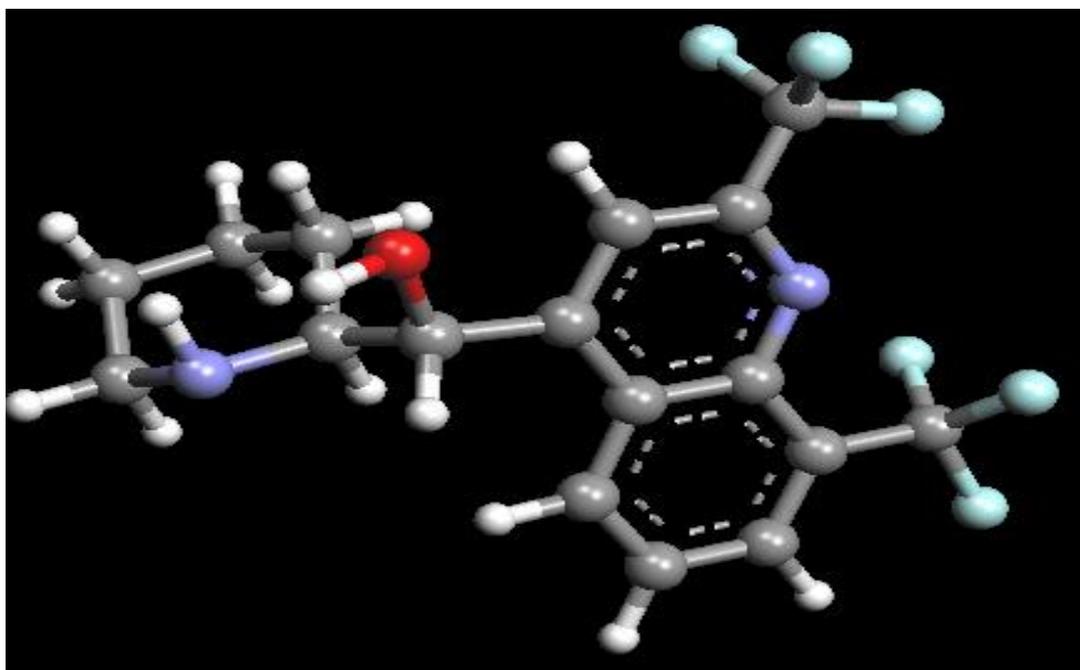


Figure 15: la mefloquine

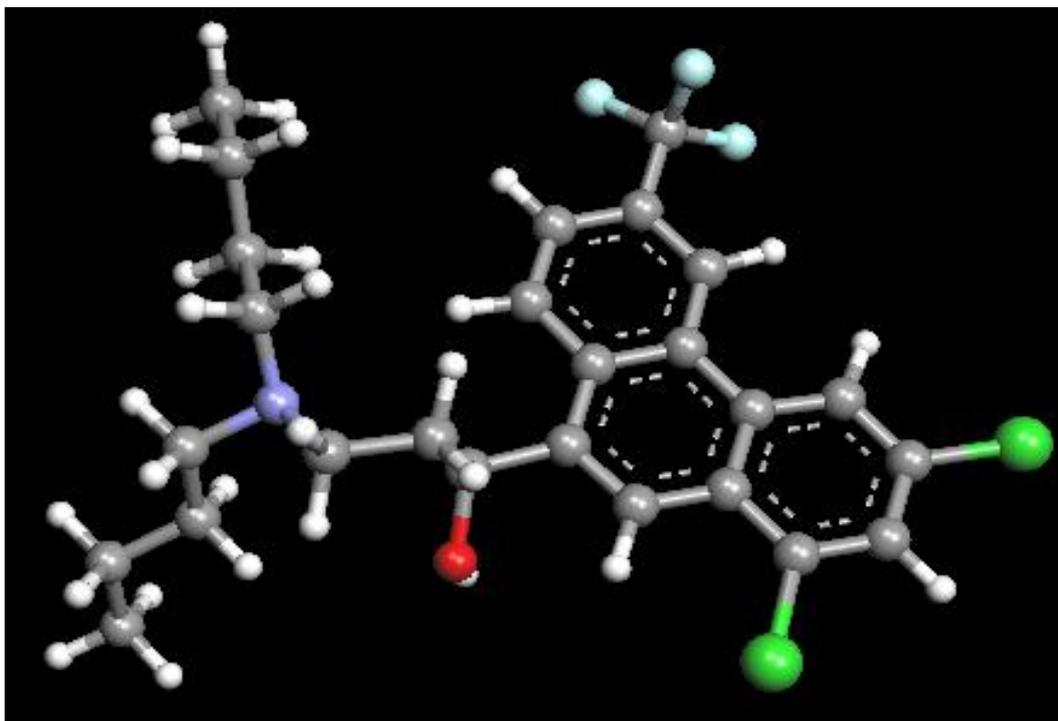


Figure 16: l'halofantrine

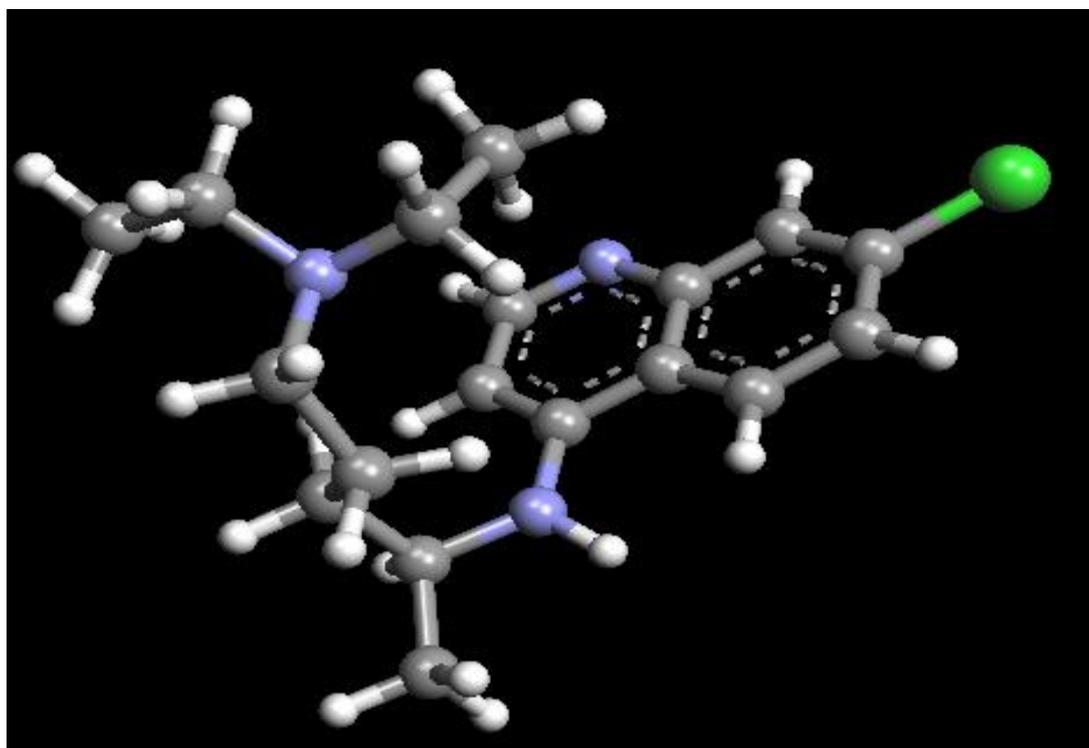


Figure 17: la chloroquine

3- Docking moléculaire et étude des interactions

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à appliquer la technique du docking moléculaire afin d'évaluer les énergies d'interactions (scoring) des huit molécules et de prédire le mode d'inclusion, le mode d'interaction du meilleur ligand ayant formé le complexe le plus stable du point de vue énergétique avec la protéase principale.

a) Préparation des protéines

Avec le logiciel AutoDock Tools de la compagnie MGL Tools la macromolécule (pdb 6LU7) a été traitée et préparée.

- 1- D'abord les molécules d'eau, les hétéroatomes et la chaîne B des deux entrées ont été retirés.
- 2- Les atomes d'hydrogène ont été rajoutés à la protéine. La structure finale est donc enregistrée en format PDBQT.
- 3 Les ligands issus de la quinine appartenant à la famille des quinoléines sont enregistrés sous le même format PDBQT.
- 4- Comme étape finale, une boîte GRID (GRID BOX) a été calculée afin de définir l'espace de recherche conformationnelle du ligand docké. A partir de la littérature nous avons retenu les paramètres suivants :

6LU7 : 40, 40, 40 Å³ et un centre (x, y, z) = (-11.824, 14.735, 74.152).

b) Résultats obtenues lors de la simulation du docking

- 1- Le logiciel AutoDock Vina, nous a permis d'obtenir les énergies de complexation suivantes :

| Molec ule | Quini ne | Quinine ethylcarbo nate | Quinac rine | Pamaq uine | Chloroq uine | Primaq uine | Mefloquine | Halofantr ine |
|-------------------------------|-------------|-------------------------------|----------------|---------------|-----------------|----------------|------------|------------------|
| ΔG (Kcal / mol) | -6.9 | -7.6 | -6.1 | -5.9 | -6.0 | -6.5 | -7.7 | -6.7 |

Tableau 02: Différent scores obtenus lors du docking moléculaire

D'après l'évaluation des énergies d'interactions (scoring), on remarque que :

- La **Mefloquine** représente le meilleur ligand complexé à la 6LU7 avec une énergie d'interaction de **-7.7 kcal/mol**. Cette molécule avec cette énergie plus basse que celle de la chloroquine (molécule de référence) pourrait avoir un meilleur effet inhibiteur vis avis de la cible protéique.
- Parmi les huit ligands étudiés, cinq molécules présentent des énergies d'interactions inférieures à celle de la chloroquine. La Pamaquine et la Quinacrine ont des énergies similaires ou voir très proches à celle de la chloroquine.

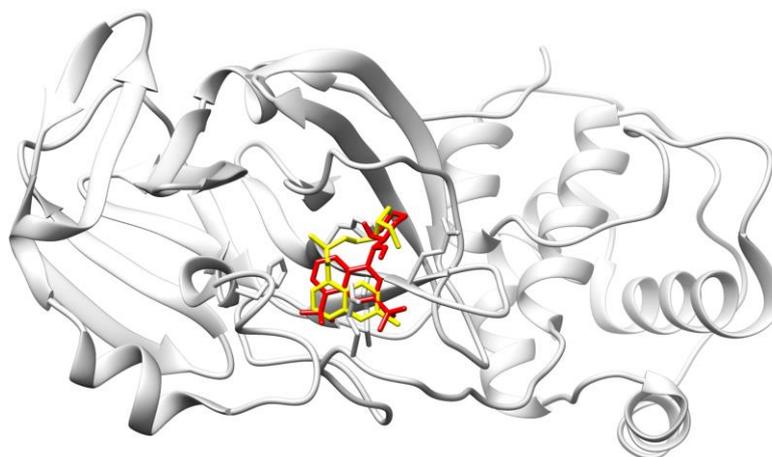


Figure 18: superposition de la Mefloquine (**rouge**) et la Chloroquine (**jaune**) dans le site actif de la 6LU7

c) Etude des interactions Mefloquine - 6LU7

La Mefloquine se positionne au sein du site actif de la 6LU7 en formant diverse interactions de type hydrophobique, liaison hydrogène, et des interactions de type halogène. Ces interactions sont résumées dans le tableau suivant :

| Type interaction | Liaison | Distance |
|-----------------------------|-------------------------------------|----------------|
| H-Bonds | His 163 | 3.50 Å |
| | Gln 189 | 2.95 Å |
| Hydrophobique | His 41 | 4.70 Å, 4.76 Å |
| | Met 165 | 4.46 Å, 5.06 Å |
| | Met 49 | 5.18 Å |
| Halogen bonds (Fluorine) | Glu 166, Arg 188 Arg189, Asp 187 | 2.74 Å- 3.67 Å |

Tableau 03 : principales interactions entre la Mefloquine - 6LU7

Dans ce qui suit, nous avons représenté les liaisons hydrogènes en ligne discontinues de couleur verte, les interactions hydrophobiques en violet et les interactions fluorines en bleu

La figure suivante schématise et résume les différentes interactions trouvées :

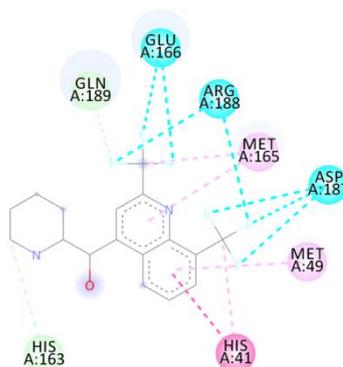


Figure 19: Diagramme montrant toutes les interactions en 2D

La stabilité du complexe formé est régit par divers interactions que nous avons schématisées sur la figure ci-dessus. Deux liaisons hydrogène ont été formées entre la Mefloquine et les acides aminés His 163 et Gln 189 a des distances de 3.50 Å et 2.95 Å respectivement.

Les interactions hydrophobiques jouent un rôle essentiel dans la formation du complexe lors de la reconnaissance moléculaire. Les acides aminés His 41, Met 165 et Met 49 sont responsables de la formation de ces interactions à des distances qui varient entre 4.46 Å et 5.18 Å. De même les acides aminés Glu 166, Arg 188, Arg189 et Asp 187 sont responsables des interactions de type halogen-bonds avec les atomes de fluor de la Mefloquine.

Les figures suivantes représentent les différentes interactions observées lors de la simulation du docking ainsi que le mode d'incorporation de la Mefloquine et la complémentarité géométrique:



Figure 20 : principales interactions dans le complexe au sein

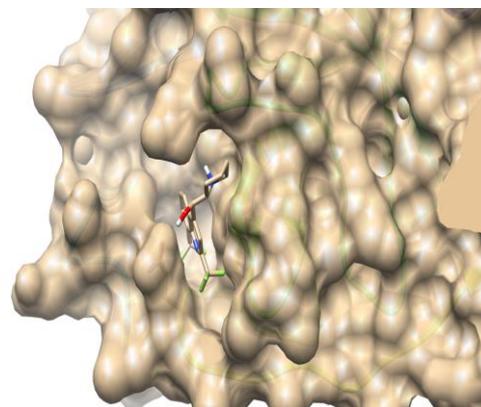


Figure 21 : Incorporation de la Mefloquine du site actif de la 6LU7

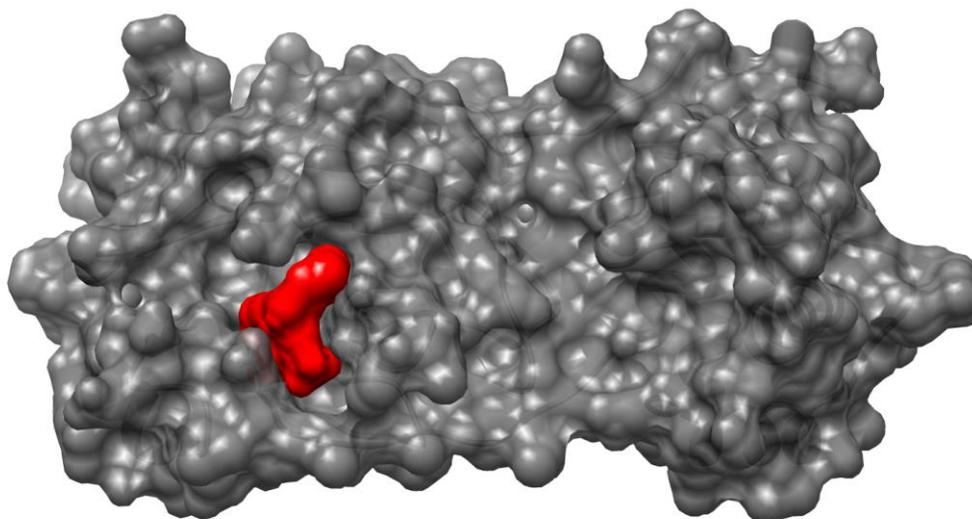


Figure 22 : Complémentarité géométrique entre la Mefloquine (rouge) et la 6LU7 (gris)

4- Règle de Lipinski (molinspiration)

Est un ensemble de descripteurs moléculaires simples utilisés par Lipinski dans la formulation de sa "Règle 5". Les états de règle, que la plupart des molécules "drug-like" ont :

- Caractère lipophile $(\log P) \leq 5$,
- Poids moléculaire $(MW) \leq 500$,
- Le nombre de liaisons hydrogène accepteurs $(nO,N) \leq 10$, et
- Le nombre de donneurs de liaison hydrogène $(nOH,NH) \leq 5$.

Les molécules viole plus d'un de ces règles peuvent avoir des problèmes avec la biodisponibilité

a) Application de la règle de Lipinski sur les composées

Dans le but d'enrichir notre étude qui concerne les interactions entre nos ligands quinoleiques et la 6LU7, nous les avons soumis au serveur *SwissADME* afin de prédire les règles de Lipinski et voir par la suite si nos molécules sont pharmacologiquement prometteuses. Le tableau suivant résume les différents résultats obtenus :

| Molécule | Molecular weight (< 500 g/mol) | Log P < 5 | H-bond donor (<5) | H-bond acceptor (<10) |
|------------------------|-----------------------------------|--------------|----------------------|-----------------------|
| Quinine | 324.42 | 2.81 | 1 | 4 |
| Quinine ethylcarbonate | 396,48 | 3.51 | 0 | 6 |
| Quinacrine | 399.96 | 5.08 | 1 | 3 |
| Pamaquine | 315.45 | 3.60 | 1 | 3 |
| Chloroquine | 319.87 | 4.15 | 1 | 2 |
| Primaquine | 259.35 | 2.31 | 2 | 3 |
| Mefloquine | 378.31 | 4.13 | 2 | 9 |
| Halofantrine | 500.42 | 7.66 | 1 | 5 |

Tableau 04 : l'application de la règle de Lipinski

Il est remarquable que les molécules Quinacrine, Pamaquine et la Chloroquine quoi qu'elles possèdent des énergies voisines lors du docking, elles ne possèdent aucune violation de ces règles.

Ces trois molécules ont un seul atome donneur hydrogène.

Les meilleurs ligands ayant le maximum de donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène ont formés les complexes les plus stables avec la macromolécule. La Mefloquine possède 9 atome accepteurs de liaisons hydrogène suivie par la Quinine ethylcarbonate et la Halofantrine.

Ceci démontre bien l'importance des groupements et des liaisons rotatables qui confèrent une certaine flexibilité à la molécule afin de former d'autres interactions plus ou moins favorables.

La seule molécule qui présente une violation des règles de 5 de Lipinsky est la Halofantrine avec un $\log P = 7.66$ supérieur à 5. Avec un tel caractère lipophile, cette molécule est très faiblement soluble voir insoluble.

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion générale :

Dans ce travail, une étude de modélisation des interactions moléculaires entre la protéase principale du virus Sars-Cov2 6LU7 et huit molécules appartenant à la famille de la Quinine a été réalisée.

Comme l'objectif principal de ce travail est d'étudier les interactions 6LU7-molécules, ces derniers (ligands) ont été optimisés en mécanique moléculaire (MM) à l'aide du logiciel ARGUSLAB.

Afin de réaliser le Docking (proprement dit) des étapes de préparation des macromolécules ont été effectuées avec MGLTools. Les fichiers PDB ont été soumis à ADT et sauvegardés en PDBQT. Le logiciel Autodock vina est appliqué afin d'obtenir les énergies d'interactions entre la cible protéique et les différents ligands.

Le logiciel DSViewer nous a permis la visualisation des différentes interactions.

Les meilleures (plus basses) énergies d'interactions obtenues ont été trouvées entre :

- La Mefloquine et l'entrée 6LU7 où l'énergie est de ***-7.7 kcal/mol***.

Dans la globalité, les énergies d'interaction de cinq ligands vis-à-vis de la protéase sont inférieures à celles de l'énergie d'interaction de la chloroquine avec la même cible. Ceci pourrait nous conduire à conclure que ces cinq ligands ont une meilleure affinité pour cette enzyme.

En comparant les différentes énergies, la Mefloquine présente un meilleur effet inhibiteur pour la protéase principale.

Les principales interactions qui guident et orientent ce ligand au sein de la macromolécule sont de type liaisons hydrogène, hydrophobiques et liaisons halogène.

Afin d'approuver notre étude, nous avons calculé les propriétés de biodisponibilité de ces molécules en appliquant les règles de LIPINSKI. Exceptionnellement la molécule Halofantrine quoiqu'elle ait une énergie plus basse par rapport à celle de la chloroquine, elle possède un coefficient de partage (LogP) supérieurs à 5. Cette violation à la règle, nous permet de conclure que cette molécule n'est ni prometteuse, ni thérapeutique.

Références

- 2- **Anbazhagan, S., Karthikeyan, R., Shiv Varan, S., Muthu, S., Prasad T., Kuldeep D., Yashpal, M., Raj Kumar, S et Pallab ,C** (2020) : journal and pure and applied microbiologie : in-silico-molecular-docking-analysis-targeting-sars-cov-2-spike-protein-and-selected-herbal-constituents .*J Pure Appl Microbiol.*, 6373, 98
- 3- CELINE D. (2021). Le coronavirus se transmet-il-plus par l'air ou les surfaces contaminées. futura-sciences.
- 4- Mireille, A., Julián, B., Raphaël, R., Benjamin, R., Relecture .(2020) : Comment transformer une cellule en usine à virus ?. *diffusonslascience.fr*.
- 5- Denis D.(2020) SARS-CoV-2, COVID-19 et inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. *stcccvtunisie*.
- 6- RAJAIAH ,A., JEOLMA ,F., Shunmugiah, K., Arumugam, VR.(2020) : Inhibiteurs du SRAS-CoV-2 3CLpro et RdRp à base de quinolines et inhibiteur de Spike-RBD-ACE2 pour la réutilisation des médicaments contre la COVID-19 : une analyse *in silico*. *Doi.org.,10-3389*.
- 7- Osvaldo, Y., Manuel, IO., Eugenio, U ., Carlos, A., William, T., José M, PD., Olimpo ,GB., Fernando ,GN.(2020) : À *Silico* Étude des coumarines et des dérivés de la quinoline en tant qu'inhibiteurs puissants de la protéase principale du SRAS-CoV-2. *internal-journal.frontiersin.org .10-3389*.
- 8- RAJAIAH ,A., JEOLMA ,F., Shunmugiah, K., Arumugam, VR.(2020) : Inhibiteurs du SRAS-CoV-2 3CLpro et RdRp à base de quinolines et inhibiteur de Spike-RBD-ACE2 pour la réutilisation des médicaments contre la COVID-19 : une analyse *in silico*. *Doi.org.,10-3389*.
- 9- **Anonyme (2020)** : Coronavirus : définition, transmission et symptômes. *lumni.fr*.
- 10- Anonyme. (2020) : Coronavirus Sars-CoV-2 : transmission, mortalité, contagion.
- 12- Anonyme : <https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-recepteur-cellulaire-centre-toutes-attentions/>
- 13- Anonyme : https://www.academie-sciences.fr/pdf/rapport/2020_04_23_ACE_Expert.pdf
- 14- Elio, I., Georgi , M., Balig, P., Tamara, S S.(2020) : Sars cov 2 et ORF3a : mutations non synonymiques, domaines fonctionnels et pathogenèse virale. *journals.asm.org/doi/full/10.1128/mSystems.00266-20*
- 16- Madapa, S., Tusi, Z., Batra, S (2021) : Progrès dans les synthèses des systèmes d'anneaux quinoline et quinoline-annulé#, *ingentaconnect*
- 17- Jessica. A., Yang, L. , Kumari ,G., Scott, C., Birte, K,(2021) : La mutation de pointe D614G altère la condition physique du SARS-CoV-2. *springer nature*, 116–121
- 19- Yuriev E., Agostino M., Ramsland P.A. (2011). Challenges and advances in computational docking: 2009 in review. *J. Mol. Recognit.* **24**, 149-164.

- 20- Kuntz I.D., Blaney J.M., Oatley S.J., Langridge R., Ferrin T.E. (1982). A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *J. Mol. Biol.* **161**, 269-288.
- 21- Dias R., de Azevedo W.F.J. (2008). Molecular docking algorithms. *Curr Drug Targets* **9**,1040-1047.
- 22- Yuriev E., Agostino M., Ramsland P.A. (2011). Challenges and advances in computational docking: 2009 in review. *J. Mol. Recognit.* **24**, 149-164.
- 23- Sousa S.F., Fernandes P.A., Ramos M.J. (2006). Protein-ligand docking: current status and future challenges. *Proteins* **65**, 15-26.
- 24- Mohan V., Gibbs A.C., Cummings M.D., Jaeger E.P., DesJarlais R.L. (2005). Docking: successes and challenges. *Curr. Pharm. Des.* **11**, 323-333.
- 25- Kitchen D.B., Decornez H., Furr J.R., Bajorath J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov* **3**, 935-949.
- 26- Warren G.L., Andrews C.W., Capelli A., Clarke B., LaLonde J., Lambert M.H., Lindvall M., Nevins N., Semus S.F., Senger S.et al. (2006). A critical assessment of docking programs and scoring functions. *J. Med. Chem.* **49**, 5912-5931.
- 27- KOLLMAN P.A., MASSOVA I., REYES C., KUHN B., and al., 2000.- Calculating structures and free energies of complex molecules: combining molecular mechanics and continuum models, *Acc. Chem. Res.*, 33: 889-897.
- 28- Stahl M., Rarey M. (2001). Detailed analysis of scoring functions for virtual screening. *J. Med. Chem.* **44**, 1035-1042.
- 29- Trott O., Olson A.J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.* **31**, 455-461.
- 32 - <http://autodock.scripps.edu/resources/adt>
- 33 - <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>
- 34 <https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/>

Références

site web:

- 1- Anonyme (1) : https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-5936-5_1
- 11- Anonyme : [Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé](#)
- 15- Anonyme : [Quinoléine - Canada.ca](#)
- 18- <https://newsroom.univ-cotedazur.fr/cibler-la-protease-majeure-du-sars-cov-2-pour-fabriquer-un-medicament-efficace-contre-ce-coronavirus-1>
- 30- - <http://autodock.scripps.edu/resources/adt>
- 31- - <http://autodock.scripps.edu/resources/adt>

Résumé :

Le Docking Moléculaire fait partie des méthodes de modélisation des interactions moléculaires.

Dans notre travail, nous avons utilisé le programme de docking moléculaire.

afin de développer in silico de nouveaux médicaments de COVID-19, cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du coronavirus.

Cette méthode a permis de réaliser le criblage virtuel de 8 molécules issues de la banque PubChem. Seuls 3 composés (Mefloquine, Halofantrine, Quinine éthylcarbonate) ont présenté une affinité supérieure au composé de référence (Chloroquine).

La seule molécule qui présente une violation des règles de 5 de Lipinsky est la Halofantrine avec un $\log P = 7.66$ supérieur à 5. Avec un tel caractère lipophile, cette molécule est très faiblement soluble voire insoluble.

Abstract :

Molecular Docking is one of the methods for modeling molecular interactions. In our work, we have used the molecular docking program.

in order to develop in silico new drugs for cov2, a therapeutic target involved in antivirus pathologies.

This method made it possible to carry out the virtual screening of 8 molecules from the PubChem bank. Only 3 compounds (Mefloquine, Halofantrine, Quinine ethylcarbonate) exhibited greater affinity than the reference compound (Chloroquine).

The only molecule which shows a violation of Lipinsky's rules of 5 is Halofantrine with a log P = 7.66 greater than 5. With such a lipophilic character, this molecule is very poorly soluble or even insoluble.

ملخص :

الالتحام الجزيئي هو إحدى طرق نمذجة التفاعلات الجزيئية. في عملنا ، استخدمنا برنامج الالتحام الجزيئي. من أجل تطوير عقاقير جديدة في السيليكو لـ COV2 ، وهو هدف علاجي يشارك في أمراض مكافحة الفيروسات. أتاحت هذه الطريقة إجراء فحص افتراضي لثمانية جزيئات من بنك بيب كام. أظهرت 3 مركبات فقط (مافلوكين ، الوفانترين ، كينين اتيل كاربونات) تقاربًا أكبر من المركب المرجعي (كلوروكين).

الجزيء الوحيد الذي يُظهر انتهاكًا لقواعد ليبينسكي 5 هو هالوفانترين مع لوغاريتم $P = 7.66$ أكبر من 5. مع مثل هذه الشخصية المحبة للدهون ، يكون هذا الجزيء قليل الذوبان أو حتى غير قابل للذوبان.

Présenté par : HAMLIA Leila
ATROUS Chourouk

Date de Soutenance : 23/10/2021

Intitulé : in silico molecular docking and admet properties of some quinoline derivatives against covid 19

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du Diplôme de Master en Bioinformatique

Résumé : Le Docking Moléculaire fait partie des méthodes de modélisation des interactions moléculaires. Dans notre travail, nous avons utilisé le programme de docking moléculaire.

afin de développer in silico de nouveaux médicament de cov2, cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du antivirus.

.Cette méthode a permis de réaliser le criblage virtuel de 8 molécules issues de la banque PubChem. Seuls 3 composés (Mefloquine, Halofantrine, Quinine éthylcarbonate) ont présenté une affinité supérieure au composé de référence (Chloroquine).

La seule molécule qui présente une violation des règles de 5 de Lipinsky est la Halofantrine avec un $\log P = 7.66$ supérieur à 5. Avec un tel caractère lipophile, cette molécule est très faiblement soluble voire insoluble.

Mots clés : interaction protéine-ligand, protéine spike (6LU7), Mefloquine

Responsable de parcours Master bioinformatique : bouhalouf habiba

Devant le jury :

Président du jury : Mr. BELKHIRI, UFM Constantine 1

rapporteur : Mr. KRID. Adel, UFM Constantine 1

Examineur : Mr. MENACER, UFM Constantine 1

Année Universitaire 2020/2021