



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Frères Mentouri Constantine 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biochimie et de Biologie Cellulaire et Moléculaire

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Filière:** Sciences Biologiques

**Spécialité:** Biochimie Appliquée

**THÈME**

Recherche *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme  
de conversion de l'angiotensine pour le traitement de  
l'hypertension artérielle

**Présenté et soutenu Par :**

ABDEDAIM Nouha

BEN MAKHLOUF Azhar

**Le :** 14/07/2021

**Devant le jury composé de:**

**Président du jury:** Mr. CHIKHI. A. (Professeur-UFM Constantine1)

**Rapporteur:** Mr. BENSEGUENIA (professeur-UFM Constantine1).

**Examinatrice :** Mme TENIOU.S (Maitre-assistante A à UFM Constantine)

Année Universitaire 2020-2021

# *Remerciements*

*Nous tenons tout d'abord, à remercier « **ALLAH** » qui nous a donné le courage, la patience et la volonté pour finir ce travail.*

*Nous remercions les plus profonds et les plus vifs à notre encadreur **Mr BENSEGUENI .A** Professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 pour ses conseils précieux, ses orientations, sa patience qui ont donné vie à ce travail.*

*Notre profonde reconnaissance également à **Mr MOKRANI E.H.** Maître de conférence B à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 qui nous a inspiré à vouloir travailler sur la modélisation par docking moléculaire, nous avons aussi profité largement de ses connaissances et sa disponibilité*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à **Mr. CHIKHI. A.** Professeur à L'Université des Frères Mentouri Constantine 1 pour avoir accepté de jury ce mémoire.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à **Mme TENIOU.S.** Maître-assistante A à L'Université des Frères Mentouri Constantine 1 pour avoir accepté de jury ce mémoire.*

*On remercie tout le corps de l'université, et toute autre personne nous ayant accordé son soutien.*

# Dédicaces

*Je rends grâce à **Dieu** le tout puissant qui m'a permis de mener à bien ce projet de fin d'études.*

*je dédie ce travail aux personnes qui comptent dans ma vie.*

*A mon très cher père **ABDelhamid***

*Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.*

*Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.*

*A ma très chère mère **Habiba***

*Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*

*Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa maman et j'implore le tout-puissant pour qu'il vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

*Ames chers frères Mohammed Ameer, Rida Azzedine, Riyad*

*À tous les moments d'enfance passée avec vous mes frères, en gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'ont apportée. Vous m'avez soutenu, réconforté et encouragé. Puisse nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.*



*A mes très chères sœurs **Narimane, Ines***

*Pour leur dévouement, leur compréhension et leur grande tendresse, qui en plus de m'avoir encouragé tout le long de mes études, m'ont consacré beaucoup de temps et disponibilité, et qui par leur soutien, leurs conseils et leur amour, m'ont permis d'arriver jusqu'à ici car ils ont toujours cru en moi, Merci d'avoir toujours soutenu et merci pour tout les bons moments passé ensemble, et ce n'est pas fini*

*A mes amis **Razan, Nesrine Ikram et Mehdi** Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A ma grand-mère maternelle **Bahria***

*Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.*

*A ma binôme **Nouha** Pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*À Tous mes amies, et mes collègues de la promotion de master Biochimie Appliquée.*

*À tous mes enseignants durant les années d'études.*

*A moi-même*

**AZHAR.**

# *Dédicaces*

*Avec la générosité et l'aide d'ALLAH le majestueux qui m'a donné la patience, le courage et la santé, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :*

*A celui qui ne cesse de sacrifier pour moi, à ma fierté et mon bonheur, à mon très cher père **SAID**. Merci pour ta patience, tes encouragements et tes orientations durant toutes mes années d'études .ce travail, et ce que je suis aujourd'hui sont le fruit de tous les efforts que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Que dieu te donne une longue et joyeuse vie*

*A celle qui m'a donné la tendresse, l'amour, le soutien et la confiance, à la source de mes efforts, à ma chère maman **Fatiha**, avec un énorme plaisir, et une immense joie, je dédie ce travail à toi maman pour ta permanente présence à mes cotés et ton soutien tout au long de ma vie. Que dieu, le tout puissant te préserve et t'accorde le bonheur, la santé et une longue vie.*

*A mes chères sœurs **Asma, Roumaïssa ,Ryma, Hadjer** et mon unique frère **Mohamed Raouf**, qui ont toujours été présent à chaque fois que j'avais besoin d'eux, ils sont le pilier de ma vie.*

*À mes amis **Batoul, Mallak , Nardjess , Rania, Nesrine , Samiha, Amira, seif** qui ont été ma source de motivation durant toute cette période, je les remercie pour leur présence, leur écoute et leur soutien constant. Je leur souhaite un avenir plein de succès et de bonheur*

*A mon binôme et amie **Azhar**, avec laquelle j'ai passé des années d'études pleines de persévérance et de complicité qu'on a couronnée avec notre mémoire de master.*

**NOUHA.**



## Table des matières

<b>Introduction générale</b> .....	1
<b>Chapitre 1</b> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1 La pression artérielle .....	3
1.1 Régulation de la pression artérielle .....	4
1.1.1 La régulation neuronale.....	4
1.1.2 La régulation hormonale : .....	4
2 <b>PHYSIOLOGIE DE L’HYPERTENSION ARTERIELLE</b> .....	5
2.1 Epidémiologie.....	5
2.2 La physiopathologie .....	6
2.3 Etiologie.....	6
2.3.1 L’hypertension artérielle essentielle.....	6
2.3.2 L’hypertension artérielle secondaire .....	6
2.4 Les facteurs de risque d’HTA.....	7
2.5 Complications liées à l’HTA .....	8
3 Le traitement : .....	8
3.1 Traitements non médicamenteux (mesures hygiéno-diététique).....	8
3.2 Traitements médicamenteux .....	9
<b>Chapitre 2</b> .....	11
1 Enzyme de conversion de l’angiotensine 1 (ECA1).....	11
2 Structure de l’ECA :.....	11
3 Site actif de l’ECA: .....	12
4 Gène de l’ECA :.....	12
5 Polymorphisme de l’ECA I/D et la pression artérielle : .....	13
6 Rôle d’ACE :.....	13
7 Mécanisme d’action .....	14
8 Les inhibiteurs de l’ECA : .....	15
<b>Chapitre3</b> .....	19
1 Le docking moléculaire.....	19
2 Principe .....	20
3 Type de docking.....	20
3.1 Le docking rigide.....	20
3.2 Le docking semi-flexible .....	21
3.3 Le docking flexible.....	21

4	Les interactions protéines-ligands.....	21
4.1	La liaison hydrogène .....	21
4.2	Les interactions hydrophobes .....	22
4.3	Les interactions ioniques .....	22
4.4	Interactions de Van der Waals :.....	23
5	Outils.....	23
5.1	Le récepteur .....	23
5.2	Ligand.....	23
5.3	Programme.....	24
	<b>Chapitre 4.....</b>	<b>26</b>
1	Matériels .....	26
1.1	Micro-ordinateur.....	26
1.2	Programmes .....	26
1.2.1	Chem3D .....	26
1.2.2	OpenBabel.....	27
1.2.3	VMD.....	27
1.2.4	FlexX.....	28
1.2.5	Excel.....	29
1.2.6	Serveur SwissADME .....	29
1.2.7	Banque de données PDB .....	30
2	Méthodes.....	30
2.1	Choix de la cible .....	30
2.2	Les inhibiteurs .....	31
2.3	Tests de fiabilité du programme FlexX .....	32
2.3.1	Le test RMSD.....	32
2.3.2	Le coefficient de corrélation .....	33
2.3.3	L'analyse visuelle.....	32
2.4	Protocole de docking par FlexX .....	33
2.4.1	Téléchargement du complexe protéine-ligand .....	33
2.4.2	Préparation de l'enzyme .....	34
2.4.3	Arrimage d'un ligand dans le site d'interaction: .....	34
2.4.4	Visualisation des résultats .....	35
2.5	Prédiction des propriétés ADME.....	35
2.5.1	Propriétés physico-chimiques .....	36
2.5.1.1	Règle de Lipinski.....	38

2.5.1.2.Règle de Veber.....	38
2.5.1.3.Solubilité dans l'eau.....	38
2.5.1.4.Accessibilité a la synthèse.....	38
2.5.2    Propriétés pharmacocinétiques.....	36
2.5.2.1.Absorption gastro-intestinal (GI).....	39
2.5.2.2.Perméabilité hémato-encéphalique (BBB).....	39
2.5.2.3.Inhibition des cytochromes P45.....	39
<b>Chapitre 5.....</b>	<b>40</b>
<u>1</u> La fiabilité du programme FlexX : .....	40
1.1    Test RMSD .....	40
1.2    Analyse Visuelle :.....	40
1.3    Le test du coefficient de corrélation linéaire : .....	41
1.4    Conclusion :.....	43
<u>2</u> Etude des interactions de la lutéoline- l'ECA .....	43
<u>3</u> Proposition de nouveaux inhibiteurs de l'ECA : .....	44
3.1    Mono-substitution :.....	44
3.2    Bi-substitution .....	48
<u>4</u> Prédictions des propriétés ADME.....	51
4.1    Propriétés physico-chimiques.....	51
4.2    Propriétés pharmacocinétiques :.....	52
<b>Conclusion et perspective.....</b>	<b>55</b>



## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Représente la pression max systolique et la Pression minimale diastolique....	3
<b>Figure 02</b> : structure de l'ECA.....	12
<b>Figure 03</b> : Structure du site actif de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-I (ECA)...	13
<b>Figure 04</b> : Organisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Humaine.	13
<b>Figure 05</b> : représentation rôle d'ECA.....	14
<b>Figure 06</b> : mode d'action d'ECA.....	16
<b>Figure 07</b> : la réaction catalysée par l'ACE.....	16
<b>Figure 08</b> : Structure de captopril.....	17
<b>Figure 09</b> : Représentation schématique du Docking moléculaire.....	20
<b>Figure 10</b> : principe général de fonctionnement d'un programme de docking moléculaire.	21
<b>Figure 11</b> : Exemples d'une liaison hydrogène.....	22
<b>Figure 12</b> : Exemples des liaisons hydrophobes.....	23
<b>Figure 13</b> : calcule L'énergie d'interaction d'une charge avec un dipôle.....	23
<b>Figure 14</b> : exemple des interactions de van der Waals.....	24
<b>Figure 15</b> :Les programmes de docking les plus cités.....	25
<b>Figure 16</b> : interface du programme Chem3D version 16.0.....	26
<b>Figure 17</b> : interface du programme Open Babel version 2.0.2.....	27
<b>Figure 18</b> : interface de la version 1.9.3 du programme VMD.....	27
<b>Figure 19</b> : interface du programme FlexXversion 2.3.2.....	28
<b>Figure 20</b> : interface du Microsoft Excel 2007.....	29
<b>Figure 21</b> : la page d'accueil du serveur SwissADME.....	29
<b>Figure 22</b> : la page d'accueil de la PDB.....	30
<b>Figure 23</b> : Structures 3D du complexe 1UZE issu de la PDB.....	31
<b>Figure 24</b> : structure du lutéoline avec les radicaux de substitution.....	32
<b>Figure 25</b> : Les 13 groupements ajoutés pendant la mono et la bi-substitution.....	32
<b>Figure 26</b> : Les étapes de calcul du coefficient de corrélation.....	33
<b>Figure 27</b> : résultats du docking réalisé par FlexX.....	37
<b>Figure 28</b> : résultats en % des RMSD obtenu par flexX.....	40
<b>Figure 29</b> : Superposition de la pose du ligand de référence (bleu) 1UZE avec celle simulé par FlexX ( rouge) .....	41

<b>Figure 30</b> : Superposition de la pose du ligand de référence (bleu) 5NN3 avec celle simulé par FlexX (rouge).....	41
<b>Figure 31</b> : Corrélation linéaire des logIC50 et les énergies d'interaction de 39 Inhibiteurs de l'ECA.....	43
<b>Figure 32</b> : Représentation de l'interaction luteoline-ECA.....	44
<b>Figure 33</b> : Les positions des radicaux R1, R2, R3, R4 de la substitution.....	45
<b>Figure 34</b> : Structure de composé mono-substitué M1.....	47
<b>Figure 35</b> : Mode d'interaction du composé mono-substitué M1 envers le site actif de l'ECA.....	47
<b>Figure 36</b> : Structure de composé bi-substitué B37.....	50
<b>Figure 37</b> : Mode d'interaction du composé bi-substitué B37 envers le site actif de l'ECA.....	51

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : Classification de l'hypertension (adultes > 18 ans), sur une moyenne de trois mesures effectuées à plusieurs occasions (semaines, mois).....	4
<b>Tableau 02</b> : Formes et degrés d'HTA.....	5
<b>Tableau 03</b> : Structure deux autres inhibiteurs.....	17
<b>Tableau 04</b> : Principaux programmes de docking moléculaire.....	25
<b>Tableau 05</b> : caractéristiques des complexes enzymes de conversion de l'angiotensine I disponible dans la PDB.....	31
<b>Tableau 06</b> : Résultats du test de corrélation.....	42
<b>Tableau 07</b> : Les résultats de la Mono-substitution.....	45
<b>Tableau 08</b> : Les résultats de la Bi-substitution.....	49
<b>Tableau 09</b> : Propriétés physicochimiques.....	52
<b>Tableau 10</b> : Propriétés pharmacocinétiques.....	53



## Liste des abréviations

**2D** : Deux dimensions.

**3D** : Trois dimensions

**Å** : Angström.

**ADH** : L'hormone diurétique.

**ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.

**Ang**: Angiotensine

**AVC** : Accèdent vasculaire cérébral.

**B** : bi substitué.

**BBB**: Blood Brain Barrier.

**CI50** : Concentration Inhibitrice 50%.

**CO2** : Dioxyde de carbone.

**CYP P450**: Cytochrome P450.

**ECA** : enzyme de conversion de l'angiotensine

**ECAs**: Enzyme de conversion de l'angiotensine somatique.

**ECAt**: Enzyme de conversion de l'angiotensine testiculaire.

**GHz**: Gigahertz.

**GI**: Gastro intestinal.

**Go** : gigaoctet.

**HTA** : hypertension artérielle.

**ICE** : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

**KDa**: Kilo Dalton.

**LogP** : Le coefficient de partage octanol-eau

**M** : monosubstitué.

**MDH** : mesures hygiéno-diététiques.

**mmHg** : Le millimètre de mercure.

**NCBI** : National Center for Biotechnology Information.

**nLF** : Nombre de liaisons flexibles.

**nM** : Nano molaire ;

**nM** : nano molaire.

**nOHNH** : Nombre de donneurs d'hydrogène.

**nON** : Nombre d'accepteur d'hydrogène.

**O<sub>2</sub>** : Dioxygène.

**OMS**: Organisation mondiale de la santé.

**PAD** : Pression artérielle diastolique.

**PAS** : Pression artérielle systolique.

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

**PH** : Potentiel hydrogène.

**PM** : Poids moléculaire.

**r** : Coefficient de corrélation linéaire.

**RMSD**: Root Mean Square Deviation.

**R** : Radicale.

**RAA** : rénine angiotensine.

**RAM** : Random Access Memory / mémoire vive.

**SA** : accessibilité synthétique

**SDF** : Fichier de données spatiales.

**SRAA**: Système rénine angiotensine.

**SRAA**: Système rénine angiotensine.

**TA**: Tension artérielle.

**TPSA** : Surface totale polaire.

**VMD**: Visual Molecular Dynamics.

**Zn<sup>+</sup>**: Zinc.

**μM** : Micro molaire.



# **Introduction générale**





## Introduction

A l'échelle mondiale, l'hypertension artérielle (HTA) est actuellement jugée comme étant un grave problème de santé publique (prévalence : 10-15%) (27) avec un taux de mortalité prépondérant de 12,9% [1].

L'hypertension ne se représente pas comme les autres maladies, vous ne ressentez probablement aucun trouble ni douleur, vous ne devez cependant pas prendre ce diagnostic à la légère [2], car cette maladie est souvent appelé le tueur silencieux, c'est-à-dire que la maladie est asymptomatique alors qu'elle entraîne des complications pouvant causer la mort [3].

En termes de santé publique, l'hypertension représente un véritable fléau sur le plan économique mais encore sur le plan humain. Sa morbidité associée et ses complications, surtout cérébrales, entraînent un véritable bouleversement dans la vie des patients et des invalidités. [4].

La prévention de l'hypertension artérielle constitue un véritable moyen pour empêcher le risque ou l'apparition de l'HTA par modification des habitudes de vie en suivant certaines règles hygiéno-diététiques. Ces mesures constituent la base nécessaire du traitement et permettent de retarder la prise de médicaments, voire même parfois de l'éviter. Cependant un traitement médicamenteux peut parfois être indispensable [5].

Les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle sont appelés antihypertenseurs. Grâce à la grande variété d'antihypertenseurs disponibles, l'hypertension artérielle peut être contrôlée chez presque tous les patients, mais le traitement doit être adapté à chacun. [6].

Parmi les différents traitements de l'hypertension tension artérielle, l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE1) est apparue comme une nouvelle approche thérapeutique très efficace.

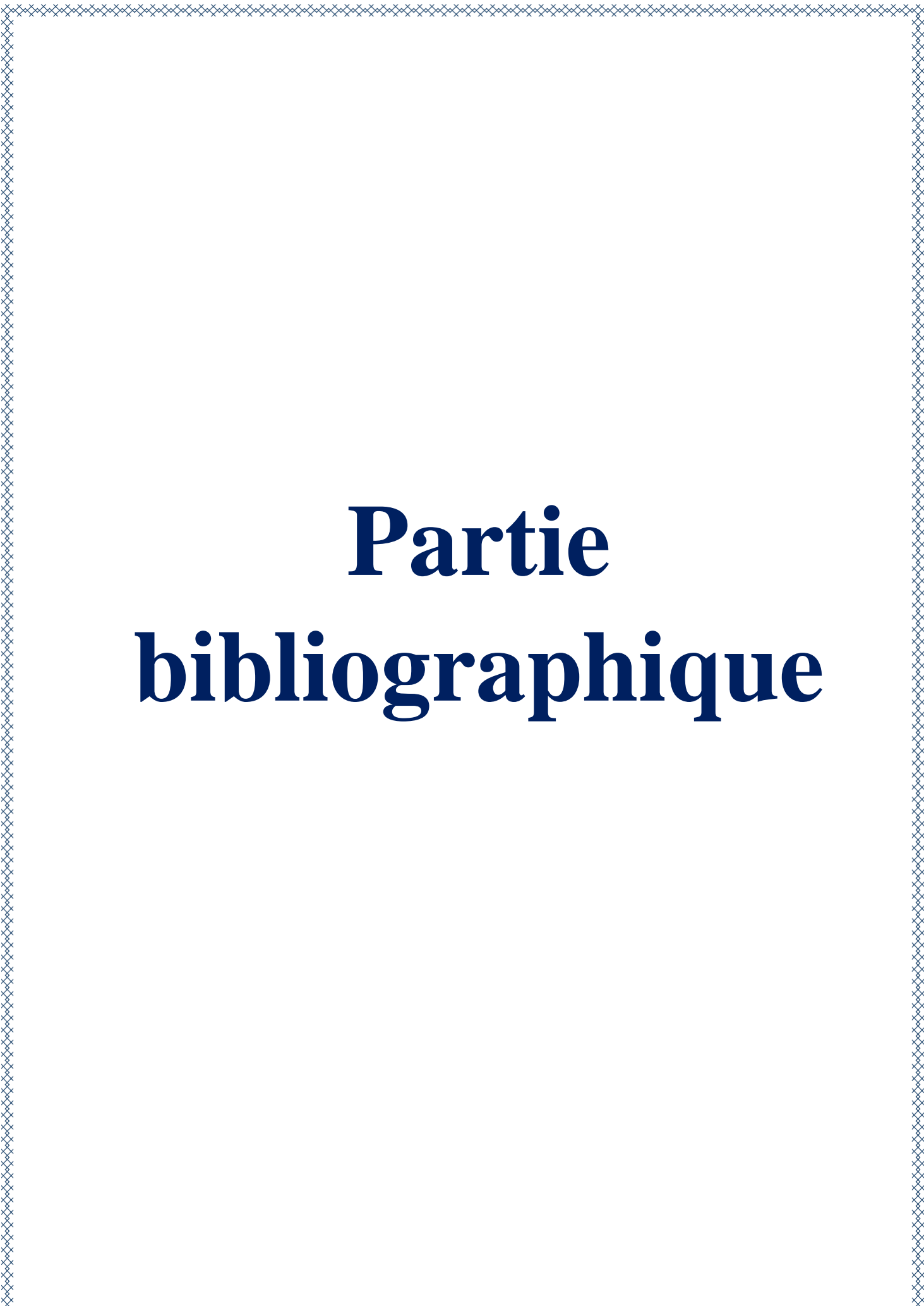
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou IEC comme leur nom l'indique, ils bloquent une enzyme : l'enzyme de conversion. Celle-ci participe de manière naturelle à la formation de composés vasoconstricteurs (c'est à dire qui contractent les vaisseaux sanguins) comme l'angiotensine II. Le blocage de cette enzyme limite la production de ces composés et permet une diminution de la tension artérielle [7], ils sont donc indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle.

C'est dans ce même contexte que nous orientons notre travail vers la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 (ACE1) en faisant appel aux méthodes bio-informatiques, notamment la modélisation par docking moléculaire.

Cette méthode nous aide à mieux comprendre les interactions mises en jeu entre une cible "protéine" et son ligand et donc à concevoir de nouvelles molécules à visée thérapeutique.

Le présent travail est organisé comme suit :

- Une première partie décrit l'hypertension artérielle
- La deuxième partie présente l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 (ACE1) et ses inhibiteurs
- La troisième partie décrit le docking moléculaire et ses applications
- La quatrième partie est réservée aux matériels et méthodes utilisées
- La cinquième partie traite des résultats et discussion
- Enfin, une conclusion qui clôture ce travail.



# **Partie bibliographique**





# Chapitre 1



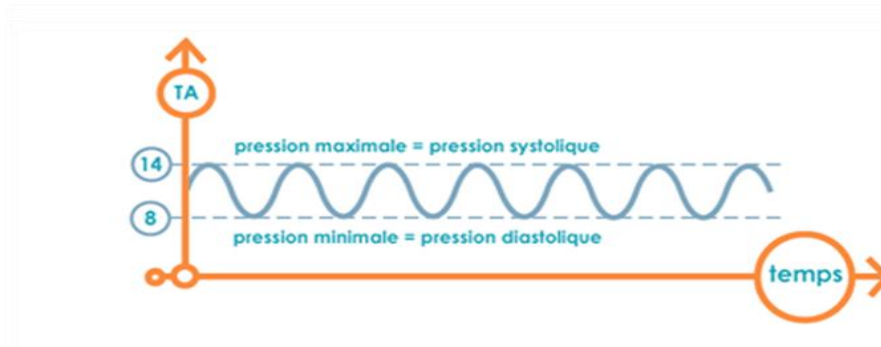
## 1 La pression artérielle

La tension artérielle ou pression artérielle représente la force latérale qu'exerce le sang sur la paroi des artères. Elle dépend du débit cardiaque, du volume sanguin et de la contractilité des petites artères et des artéioles. Son maintien et son contrôle sont à la base des transferts liquidiens dans les tissus et de l'épuration rénale des déchets azotés[8].

La pression artérielle est une variable entre deux extrêmes, la PA systolique (PAS) et la PA diastolique (PAD).

- La pression artérielle systolique (PAS), appelée en langage courant «maxima» signifie le plus élevé, elle résulte de l'activité du cœur pendant l'éjection sanguine systolique contre les résistances périphériques.

- La pression artérielle diastolique (PAD) dépend seulement des résistances périphériques et de la volémie on l'appelle encore en langage courant «minima» signifie le plus bas, Entre ces deux valeurs de PAS et de PAD, on a la pression différentielle, appelée encore la pression pulsée[9].



**Figure 01.** Représente la pression max systolique et la Pression minimale diastolique[10]

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la pression artérielle normale est inférieure à 140/90 mm Hg.

En auto-mesure, la PAS est normale si elle est inférieure ou égale à 135 mmHg et la PAD inférieure ou égale à 85 mmHg [11].

**Tableau 01.**Classification de l'hypertension (adultes > 18 ans), sur une moyenne de trois mesures effectuées à plusieurs occasions (semaines, mois) [12].

Classe	PAS en mm Hg	PAD en mm Hg
<b>Optimale</b>	<120	<80
<b>Normale</b>	120-129	80-84
<b>Normale haute</b>	130-139	85-89
<b>Stade I (légère)</b>	140-159	90-99
<b>Stade II (modérée)</b>	160-179	100-109
<b>Stade III (sévère)</b>	>180	>110
<b>HTA Systolique isolée</b>	>140	<90

## 1.1 Régulation de la pression artérielle

La pression artérielle (PA) est régulée par deux voies ce sont les régulations neuronales et hormonales.

### 1.1.1 La régulation neuronale

Elle est assurée notamment par deux types de récepteurs,

Les barorécepteurs situés au niveau des artères qui sont capables de détecter l'étirement des parois vasculaires.

Les chimiorécepteurs qui détectent des changements au niveau de CO<sub>2</sub>, de l'O<sub>2</sub> et du PH dans le sang.

Le message de ces récepteurs est capté par le centre cardiovasculaire du système nerveux autonome qui, en réponse, fait soit abaisser la fréquence cardiaque par une stimulation parasympathique, soit l'augmenter par une stimulation sympathique. Plus encore, la stimulation sympathique joue aussi un rôle important sur la réabsorption du sodium au niveau des reins, alors la stimulation parasympathique, par l'intermédiaire de l'acétylcholine, entraîne une diminution de la fréquence cardiaque ainsi qu'une vasodilatation[13].

### 1.1.2 La régulation hormonale

Les principaux mécanismes hormonaux de la régulation de la tension artérielle sont représentés par :

- le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) qui a des effets locaux et Systémiques.
- les catécholamines (adrénaline) qui potentialise l'effet pressé du mécanisme



Nerveux sympathique.

- l'hormone diurétique (ADH) qui potentialise l'effet presser du système RAA par la rétention d'eau et l'effet vasoconstricteur limité à la circulation splanchnique [13].

## 2 PHYSIOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension artérielle (HTA), est définie par une pression artérielle systolique (PAS) égale ou supérieure à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) égale ou supérieure à 90 mmHg, [14].

L'HTA est présente lorsque la pression artérielle (PA) demeure en permanence au-dessus des valeurs normales, ce qui occasionne des dommages aux vaisseaux sanguins et peut par le fait même provoquer d'autres problèmes de santé [15].

L'hypertension artérielle (HTA) est un véritable problème de santé publique présent complications graves et mortelles si elle n'est pas traitée [16].

**Tableau 02.**Formes et degrés d'HTA [17].

	<b>Grade 1 HTA « légère »</b>	<b>Grade 2 HTA « modérée »</b>	<b>Grade 3 HTA « sévère »</b>
<b>Systolique</b>	140-159	160-179	>180
<b>diastolique</b>	90-99	100-109	>110

### 2.1 Epidémiologie

L'hypertension artérielle est l'un des problèmes majeurs de santé publique dans les pays Développés et émergents. Il s'agit de la plus fréquente des affections cardio-vasculaires [18], alors qu'elle est devenue la première cause d'hospitalisation en Algérie car elle attaque le cœur (causant des morts subites), le cerveau (elle est la première cause des AVC – accident vasculaire cérébral) et les reins (insuffisance rénale) [19].

Les maladies cardio-vasculaires sont responsables d'environ 17 millions de décès par an dans le monde, soit près d'un tiers de la mortalité totale, Sur ce chiffre, 9,4 millions de morts par an sont imputables aux complications de l'hypertension [20].

Sa prévalence en Algérie est variable en fonction des études réalisées sur la population adulte. Dans l'étude Step-OMS de 2017, la prévalence dans la population adulte algérienne était de 23,6%, et atteint 62% dans la tranche d'âge se situant entre 60 et 69 ans. La prévalence la plus élevée de l'hypertension artérielle est notée en Afrique [21].

## **2.2 La physiopathologie**

L'élément permanent de l'HTA est lié à une augmentation des Résistances Périphériques. Une augmentation du débit cardiaque est liée à l'élévation passagères (par exemple à l'occasion d'un effort ou d'une émotion).

Les causes de l'élévation des systèmes périphériques sont certainement multiples et elles font intervenir des facteurs vasculaires, une stimulation sympathique, une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, un excès pondéral, des facteurs endocriniens ou alimentaires.

Le rein est l'organe central dans la régulation de la PA. Il est capable d'éliminer le sodium en excès, grâce à sa fonction endocrine (système rénine-angiotensine-aldostérone) et un rétro contrôle pression-diurèse ; toute élévation de la PA entraîne une augmentation du sodium excrété, d'où une réduction de la volémie et le rétablissement d'une PA normale. Cette régulation possède une capacité de correction complète à long terme de toute anomalie de la PA. Inversement, si le rétro contrôle pression-diurèse est perturbé, une HTA apparaît sans être jamais régulée par les autres facteurs régulateurs [22].

## **2.3 Etiologie**

### **2.3.1 L'hypertension artérielle essentielle**

L'hypertension artérielle essentielle est définie comme une HTA sans cause identifiée ( la grande majorité des cas), elle est associée à des facteurs prédisposant comme la surcharge pondérale, la consommation excessive de sel ou d'alcool, sédentarité, stress [23].

### **2.3.2 L'hypertension artérielle secondaire**

Les causes les plus directes de l'HTA sont des causes surrénales : phéochromocytome, hyper-aldostéronisme primaire, syndrome de Cushing, ...

On note également des causes iatrogènes et toxiques (les corticoïdes et les anti-

inflammatoires non stéroïdiens) et des causes rénales (les atteintes du parenchyme rénal, l'atrophie rénale unilatérale et la sténose de l'artère rénale que l'on appelle hypertension réno-vasculaire).L'hypertension artérielle secondaire concerne 5 % seulement des HTA. [24].

## 2.4 Les facteurs de risque d'HTA

Le mécanisme de l'HTA reste inconnu, mais on peut déterminer un certain nombre de circonstances associées statistiquement à cette pathologie, c'est ce qu'on appelle facteur de risque ou facteur favorisant [25], citons à titre d'exemple :

### ➤ Age

La pression artérielle systolique (PAS) augmente avec l'âge ainsi que la pression artérielle diastolique (PAD) augmente jusqu'à 45 ans puis diminue. Les personnes ayant une PA normale à 55 ans ont 90% de risque de développer une HTA au cours de leur vie [26].

### ➤ Sexe

Le niveau tensionnelle chez la femme depuis l'adolescence jusqu'à la période de ménopause, représente une pression artérielle systolique inférieure à celle de l'homme. Après la ménopause et la disparition des œstrogènes, la PAS augmente plus chez la femme, dépassant celle de l'homme [27].

### ➤ Héritage familiale

Les antécédents familiaux d'hypertension, en particulier lorsqu'elles affectent les deux parents en même temps, sont indépendamment liés au risque de développer une hypertension au cours de la vie [28]. L'hérédité familiale déterminée génétiquement est d'environ 60%, tandis que les facteurs environnementaux expliquent 40% [29].

### ➤ Sel

Un bilan sodique positif conduit généralement à une hypertension par hypervolémie plasmatique. Il est prouvé que l'intervention du sodium dans le système nerveux central stimulant le système orthosympathique, entraînant une rétention de sodium dans les reins [26]

### ➤ Obésité et sédentarité

L'association entre l'hypertension et l'obésité est des preuves cliniques et épidémiologiques. On estime que 20% à 40% des personnes souffrant d'hypertension sont obèses. Le type de distribution du tissu adipeux sera le facteur déterminant, car le type de distribution abdominale semble être non seulement la principale cause d'hypertension artérielle, mais aussi la cause d'un plus grand risque cardiovasculaire [30]. Le risque

d'hypertension chez les patients sédentaires est de 20% à 50% plus élevé que celui des patients qui font de l'exercice régulièrement [31].

➤ **Alcoolisme**

Consommer plus de 210 grammes d'alcool par semaine augmentera la prévalence de l'hypertension [32].

➤ **Stress**

Bien que le stress puisse augmenter considérablement la tension artérielle, aucune recherche ne montre que les techniques de relaxation peuvent améliorer la tension artérielle [31].

➤ **Diabète**

La pression artérielle moyenne des patients diabétiques est supérieure à celle des autres populations [33].

## 2.5 Complications liées à l'HTA

Les complications de l'HTA peuvent être directes comme l'insuffisance cardiaque, la rétinopathie maligne, la néphroangiosclérose. Ainsi, l'hypertension artérielle augmente le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Les complications indirectes de l'HTA sont : l'athérosclérose dont elle favorise la formation d'infarctus du myocarde (IDM), AVC ischémique, insuffisance rénale. Sur maladie vasculo-rénale ischémique.[24].

Une diminution de 2 mmHg seulement de la PAD réduirait la prévalence de l'hypertension de 17%, ainsi qu'une diminution de 6% des risques de coronaropathie et de 15% des AVC [34].

## 3 Le traitement

Il existe deux différents traitements pour l'HTA :

### 3.1 Traitements non médicamenteux (mesures hygiéno-diététique)

Les patients souffrant d'hypertension modérée devraient donner la priorité aux mesures d'hygiéno-diététiques (DMH), et tous les patients devraient les utiliser comme mesures auxiliaires. Si la TA > 140/90 mm Hg après 3-6 mois de DMH, le patient doit passer à la médication. MHD se concentre sur: la réduction de la consommation de sel (5 à 6 g / jour), la réduction du poids corporel et de la consommation d'alcool (<30 g d'éthanol par jour pour les hommes et <15 g par jour pour les femmes), l'arrêt du tabac, l'augmentation de l'exercice physique ou des techniques de relaxation. Ces traitements ont peu d'effet sur la PA. En



revanche, ces pratiques présentent des avantages en termes de qualité de vie ou de prévention cardiovasculaire, et peuvent souvent réduire le traitement [35].

### 3.2 Traitements médicamenteux

Les classes thérapeutiques disponibles sont : les diurétiques, les antagonistes du calcium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les bêtabloqueurs [35].

- **Les diurétiques**

Ils sont généralement faciles à utiliser et constituent une solution de première intention. Après environ 20 jours, leur efficacité est évaluée, en surveillant la natrémie, la kaliémie et la créatininémie [23]

- **Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Ils agissent directement par un blocage des récepteurs de l'angiotensine II. Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique d'utilisation peu courante liée à sa disponibilité et à son coût [36].

- **Les antagonistes calciques**

Ceux sont des vasodilatateurs agissant par inhibition de la pompe calcique dont l'efficacité est d'autant plus marquée que l'activité rénine plasmatique est basse. De ce fait, ils sont surtout indiqués chez le sujet âgé [36].

- **Les bêta-bloquants**

Ceux sont des dérivés des catécholamines antagonistes des médiateurs adrénergiques au niveau des récepteurs bêta. Ils agissent par une diminution du débit cardiaque, des sécrétions de rénine et une baisse de la libération de noradrénaline.

Leur intérêt réside dans leur efficacité, leur bonne tolérance, leur maniement facile et enfin leur effets cardio-protecteurs [37].

- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

Ils sont efficaces chez la personne âgée que chez le patient plus jeune. Cependant, il faut les utiliser avec prudence lorsqu'il existe une pathologie réno-vasculaire. Il est alors nécessaire de surveiller la créatininémie et la kaliémie [23].

Parmi ces inhibiteurs on cite le captopril qui est le premier inhibiteur puissant constitue une classe thérapeutique original , prend une importante part dans le traitement de l'hypertension artérielle raison pour laquelle nous voudrions à travers ce travail apporter notre modeste

contribution au développement de nouveaux inhibiteurs de ECA en faisant appel aux méthodes de modélisation par docking moléculaire



# Chapitre2



## 1 Enzyme de conversion de l'angiotensine 1 (ECA1)

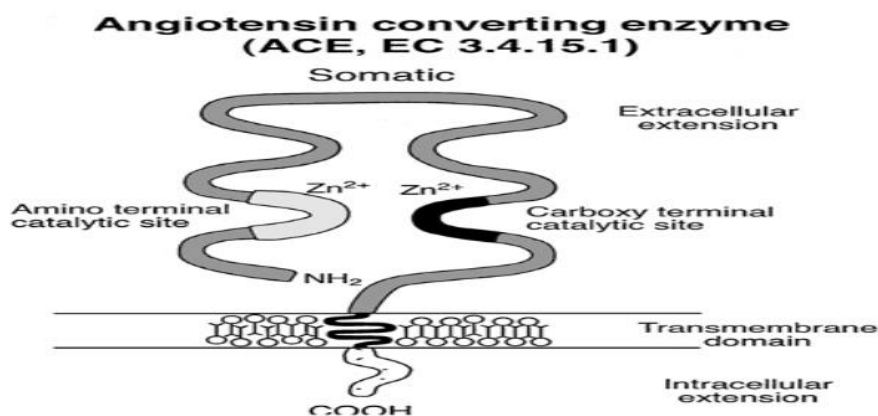
L'ECA est une enzyme ubiquitaire contenant du zinc, ancrée sur la surface externe de la membrane plasmique des cellules endothéliales et élargie distribuée. Connue sous différents noms, tels que la dipeptide carboxypeptidase ou la peptidyl peptidase ou kininase II (EC 3.4.15.1). Nous connaissons de nombreux substrats: l'angiotensine I, la bradykinine, l'enképhaline. Elle existe sous trois formes: une forme membranaire avec un peptide d'ancrage d'un poids moléculaire de 160 kDa, et une forme circulante soluble légèrement plus petite, qui résulte d'un clivage protéolytique au niveau de la partie ancrée à la membrane cellulaire. Et la forme testiculaire de PM 90 kDa. L'ECA est une protéine hautement glycosylée (le sucre représente 20% à 30% du poids moléculaire de l'enzyme, selon la forme)[38]. L'ECA est synthétisée en tant que précurseur avec un signal peptidique, qui est clivé pour une molécule mature. [38 [39]

## 2 Structure de l'ECA

L'étude de la séquence de l'ECA membranaire met en évidence une structure protéique comportant quatre domaines distincts (**Figure 02**) :

- un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés;
- un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire;
- deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60%) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc.

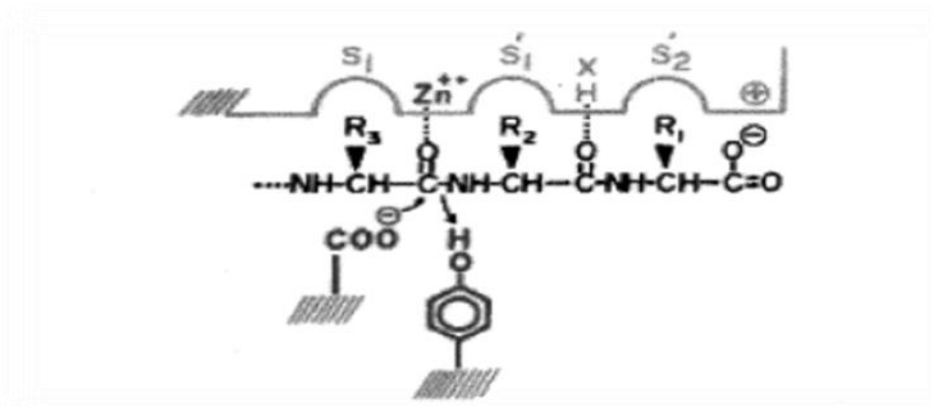
On sait par ailleurs qu'une seule molécule d'inhibiteur se lie à chaque molécule d'ECA, et on pense que probablement un seul de ces deux sites est réellement actif *in vivo* [38].



**Figure 02.** Structure de l'ECA [40]

### 3 Site actif de l'ECA

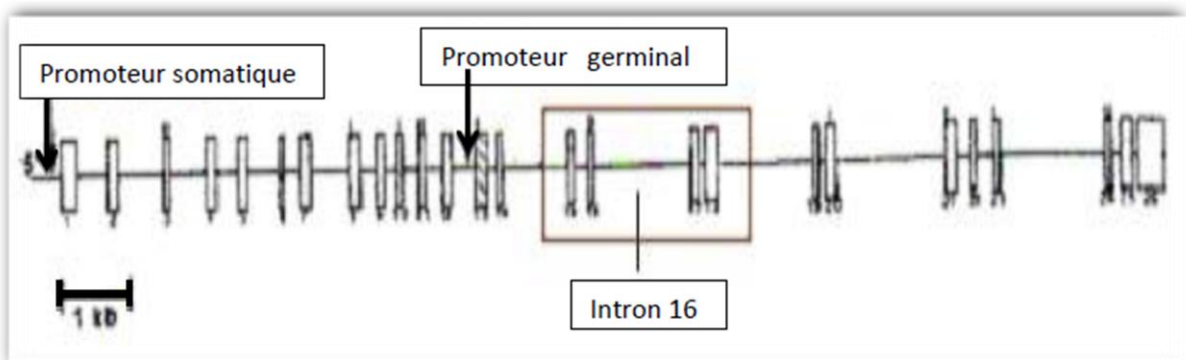
Il existe deux isoformes de l'ECA, qui sont transcrits à partir du même gène d'une manière Spécifique au tissu. La forme somatique est constituée de deux domaines homologues (domaines N et C), chacun contenant un site actif. Le domaine C semble être nécessaire et suffisant pour contrôler la pression artérielle et la fonction cardiovasculaire [41]. Le site actif de l'ECA, illustré dans la **Figure 03**, contient une région qui lie un ion  $Zn^{+}$ , une région (X) pouvant former un pont hydrogène, et une dernière région contenant un résidu arginine chargé positivement. Les sous-sites (ou poches) appelés S'1 et S'2 sont impliqués dans l'interaction de l'enzyme avec ses substrats. Les groupes fonctionnels participent à l'hydrolyse du lien peptidique. [42]



**Figure 03** .Structure du site actif de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-I (ECA)[42]

### 4 Gène de l'ECA

Le gène ECA humain est situé sur le bras long du chromosome 17 et se compose de 26 exons et 25 introns (**Figure 04**).



**Figure 04**.Organisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine [43]



Ce gène code pour deux isoformes de l'ECA: une forme somatique (ECAs) et une forme testiculaire (ECA<sub>t</sub>). L'ECA somatique est l'isoenzyme le plus abondant et se trouve liée aux membranes cellulaires (cellules endothéliales vasculaires, cellules épithéliales rénales, testiculaires de Leydig) soit soluble et en libre circulation dans le plasma [44].

## 5 Polymorphisme de l'ECA I/D et la pression artérielle

Parmi les variantes du gène de l'ECA le plus étudié est le polymorphisme insertion/délétion qui correspond à la présence (insertion-I) ou à l'absence (délétion-D) d'une séquence Alu de 287 pb dans l'intron 16 du gène [45].

Plusieurs études ont rapporté une association positive entre l'allèle D et l'hypertension artérielle [46] [47].

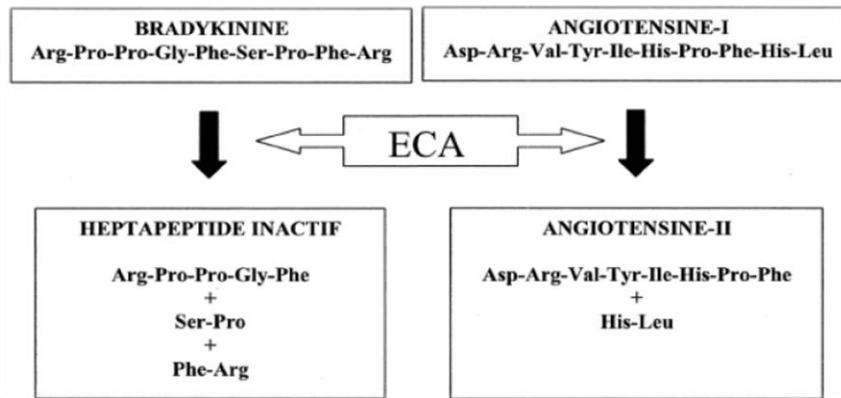
L'allèle D est un allèle de risque parce qu'il est associé à une activité ECA accrue, à l'hypertension artérielle. Les personnes portant le génotype Délétion/Délétion ont une concentration plasmatique d'enzyme de conversion de l'angiotensine deux fois plus élevée que les personnes portant un génotype insertion/insertion ou insertion/délétion[48].

## 6 Rôle d'ACE

La fonction principale de l'ECA est d'hydrolyser les deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale (**Figure 05**). Son activité enzymatique dépend de la présence d'anions. La présence d'atomes de zinc et de chlore modifie la conformation du site actif, le rendant spécifique des substrats dipeptidiques.

L'ECA joue un double rôle:

- Elle transforme l'angiotensine I en angiotensine II.
- Elle dégrade la bradykinine en kinines inactives et les peptides neuronaux : substance P, enképhalines, la LH-RH. Un taux élevé d'ECA dans le plasma ainsi que dans les parois de vaisseaux favoriserait la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine [49].



**Figure 05.** Représentation rôle d'ECA [50]

## 7 Mécanisme d'action

La réaction enzymatique se déroule en deux étapes: la première étape correspond à la fixation du substrat, et la deuxième étape correspond à son hydrolyse. Par conséquent, la fixation du substrat met ainsi en jeu trois types de liaisons: liaison hydrogène, liaison hydrophobe et liaison polaire.

Son processus d'exécution est le suivant (**Figure 06**):

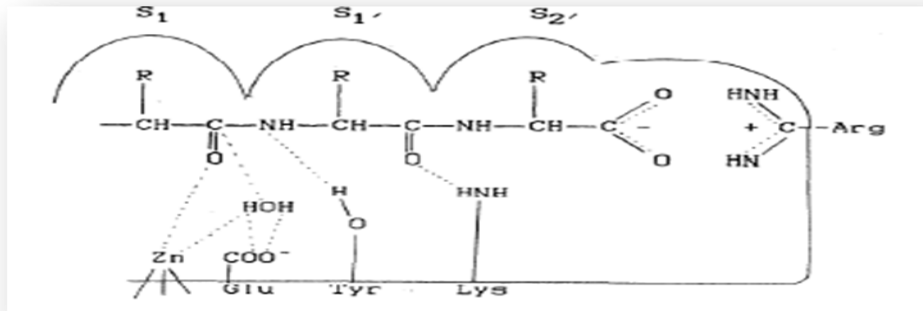
- À l'extrémité carboxyle du substrat, le carbone chargé négativement se lie au groupe électrophile guanidine porté par Arg dans l'enzyme.
- Le groupe amide situé entre le dernier et l'avant-dernier acides aminés est relié par une liaison hydrogène entre son oxygène et le site donneur de protons enzymatique.

Lys peut être la donneuse et elle a besoin de la présence de chlore pour être activée.

- La chaîne latérale du substrat est liée par des liaisons hydrophobes au niveau les

Replis des sites S 1, S1' et S2'

Ensuite, en raison de la participation du zinc, l'hydrolyse du substrat se produit entre le pénultième et l'antépénultième aminoacide. L'activation de la liaison amide implique un atome de zinc chargé positivement, qui interagit avec le groupe carbonyle, tandis que le résidu tyrosyle donne un proton au groupe amine. L'attaque nucléophile d'une molécule d'eau dont le groupement carbonyle est activée par les résidus zinc et glutamyle entraîne l'hydrolyse de la molécule. Le but de la recherche d'inhibiteurs est d'inhiber partiellement ou totalement cette dernière étape. [51]



**Figure 06.** mode d'action d'ECA [51]

Dans le système rénine-angiotensine, l'enzyme de conversion de l'angiotensine provoque la coupure des deux derniers acides aminés carboxy-terminaux de l'angiotensine I: la leucine et l'histidine [52]. Le produit de cette hydrolyse est l'angiotensine II, qui est un octa-acide aminé peptide [53] une molécule stimulant l'hypertension, puis l'angiotensine II est distribuée dans la circulation sanguine vers les organes et provoque des réponses physiologiques [54].



**Figure 07.** la réaction catalysée par l'ECA [55]

## 8 Les inhibiteurs de l'ECA

Les inhibiteurs de l'ECA sont utilisés pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque, notamment pour réduire les symptômes et réduire les complications de la maladie. Ces médicaments ont deux effets:

- Ils inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Par conséquent, leur rôle est d'inhiber les effets liés à la synthèse de l'angiotensine II, qui est une protéine responsable de la vasoconstriction
- Ils augmentent la concentration de bradykinine (par conséquent, la biosynthèse de la prostaglandine dépendante de la bradykinine est augmentée)[56]

- **au niveau cardio-vasculaire**

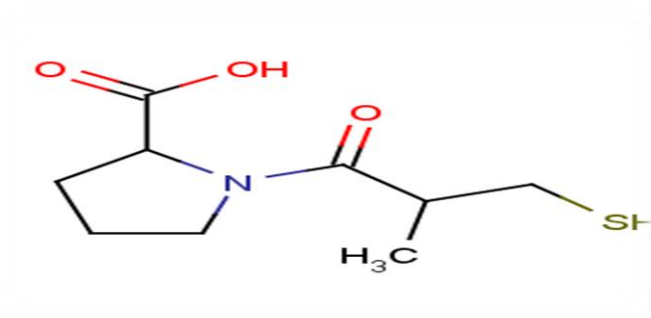
Les IEC provoquent donc une diminution de la pression artérielle en diminuant la résistance des artères et des artéριοles périphériques [57].

- ❖ **Parmi ces inhibiteurs on cite**

- **captopril**

**Formule brute :** C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S , **IC<sub>50</sub>** =3,0 nM.

En 1977, le captopril a été le premier inhibiteur de l'ECA fourni à la communauté médicale à la fin des années 1970. Cet inhibiteur abaisse la tension artérielle en arrêtant la biosynthèse de l'angiotensine II. Sa structure (**Figure08**) est constituée de pyrrolidine, de groupe thiol et d'acide carboxylique. En chélatant avec du zinc, les atomes de soufre et les groupes carbonyle contribuent à l'affinité du captopril pour les enzymes [58].

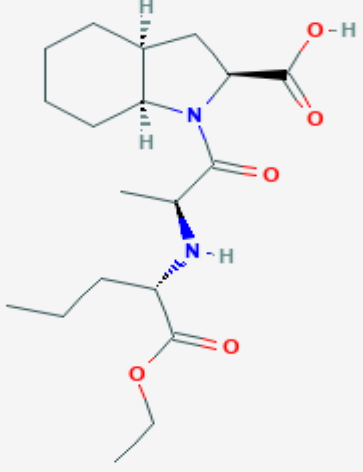
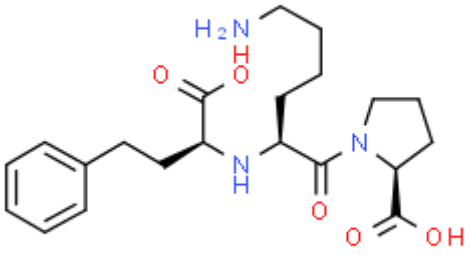


**Figure 08.**Structure de captopril [59].

- ❖ **Autres inhibiteurs**

De nombreux autres inhibiteurs de l'ECA ayant les mêmes propriétés d'amélioration de la tension artérielle ont été découverts et vendus. Nous donnerons deux exemples les plus fréquemment cités dans la littérature: ce sont des structures dérivées de modèles de départ, comme le périndopril et le lisinopril (**Tableau 03**). Leurs structures partagent un acide carboxylique, un centre asymétrique en configuration S, mais diffèrent par un bicyclic azoté pour le premier et une pyrrolidine pour le second. Ces caractéristiques en font les meilleurs inhibiteurs de cette série [60].

Tableau 03. Structure deux autres inhibiteurs [60][61][62].

Inhibiteurs d'ECA	IC50	Structure chimique
<b>Le périndopril</b>	1.5nM	 <p>The chemical structure of Perindopril is shown. It features a piperidine ring system with a carboxylic acid group and a propanoic acid derivative chain. The propanoic acid chain is further substituted with a butyl group and an ethyl ester group.</p>
<b>le lisinopril</b>	0.1nM	 <p>The chemical structure of Lisinopril is shown. It consists of a central propanoic acid chain with a benzyl group, a propanoic acid derivative chain, and a proline ring system. The propanoic acid chain is further substituted with a propanoic acid derivative chain and a propanoic acid derivative chain.</p>



# Chapitre 3





## Introduction

Le docking moléculaire appelé également arrimage moléculaire utilise les mêmes principes que les autres méthodes de modélisation moléculaire. Celui-ci peut être défini comme la recherche du meilleur appariement entre deux molécules. La première est classiquement une protéine, le plus souvent une enzyme, jouant le rôle de récepteur et la deuxième appelée ligand. Cette caractéristique fait de l'arrimage moléculaire l'une des méthodes de modélisation moléculaire la plus utilisée en pharmaco-chimie pour la découverte et la mise au point de nouveaux médicaments. Pour cette raison, diverses méthodes et algorithmes de développement de cette technologie ont été développés [63].

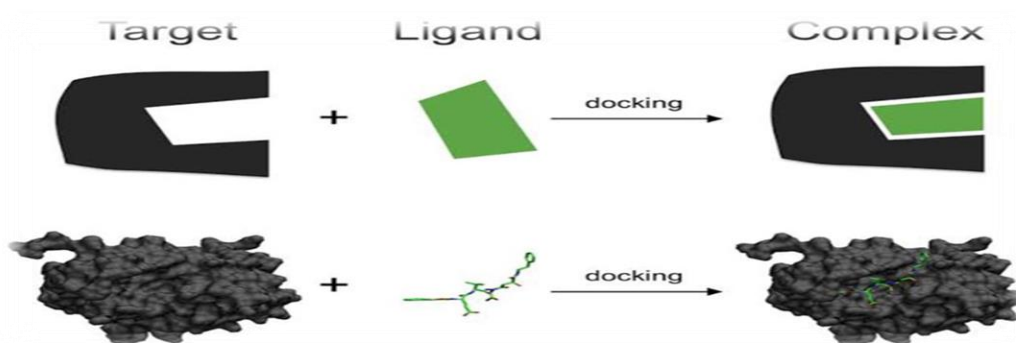
Le rôle principal de cette technique est étudié puis prédire les interactions possibles Entre le ligand (substrat, activateur ou inhibiteur) et les acides aminés qui composent la structure du récepteur (protéine). L'arrimage moléculaire se déroule en deux étapes différentes:

- La première étape consiste à positionner le ligand dans le site actif de la protéine.
- La seconde étape de cette méthode permet l'évaluation des interactions énergétiques potentielles entre le ligand et la protéine.

Ces deux étapes diffèrent chacune du programme de docking utilisé [64].

## 1 Le docking moléculaire

Le docking moléculaire est l'étude « *in silico* » de l'ensemble des interactions d'un ligand au sein de son récepteur (**Figure 9**). L'étude des interactions protéine-protéine ou bien protéine-ligand est très importante pour le développement des nouveaux médicaments. De nos jours cette étape est réalisée à l'aide de logiciels fiables et très rapides.



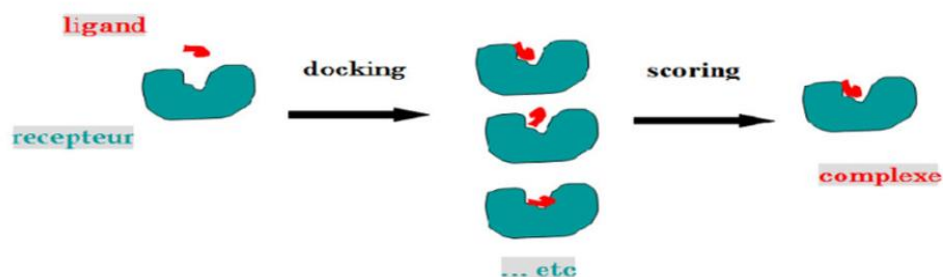
**Figure 09.** Représentation schématique du Docking moléculaire [65]

## 2 Principe

Le but principal de docking moléculaire est de prédire la conformation la plus favorable (position et orientation relative) du ligand au sein de son récepteur. De nos jours, le docking moléculaire est devenu un outil incontournable dans la recherche de produits biologiquement actifs [66].

Il y a essentiellement deux étapes complémentaires (**Figure 10**):

- La première étape dite d'ancrage: est l'étape de sélection, qui consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations possibles seules celles qui représentent le mode d'interaction le plus favorable sont retenues.
- La deuxième étape est appelée scoring: il s'agit d'une étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et à noter la pose obtenue lors de la phase de docking. Ce score permettra de conserver toutes les meilleures poses proposées [67].



**Figure 10.** principe général de fonctionnement d'un programme de docking moléculaire [67]

## 3 Type de docking

On peut distinguer trois types de docking moléculaire :

### 3.1 Le docking rigide

La protéine et le ligand sont tous deux considérés comme complètement rigides. Par conséquent, seuls les degrés de liberté de translation et de rotation du ligand par rapport au récepteur sont discutés. Cette simplification est similaire à celle du modèle de liaison de type “serrure-clé”, dans lequel ni le ligand ni le récepteur ne subissent un réarrangement conformationnel dû à une interaction. L'amarrage rigide est généralement utilisé pour l'amarrage entre deux macromolécules (amarrage protéine-protéine ou protéine / acide

nucléique structurée) Les degrés de liberté sont très importants pour réaliser un échantillonnage conformationnel efficace dans un temps de calcul raisonnable [68].

### 3.2 Le docking semi-flexible

Seule la flexibilité du ligand est traitée, le récepteur reste rigide. Par conséquent, en plus de l'exploration de la translation et de la rotation, les degrés de liberté du ligand sont également échantillonnés. Cet ancrage est basé sur l'hypothèse de base que la conformation du récepteur utilisé peut reconnaître le ligand. [68]. C'est ce type de docking moléculaire que nous allons utiliser dans notre étude.

### 3.3 Le docking flexible

Le ligand et le récepteur sont tous les deux considérés comme flexibles. Le degré de liberté conformationnelle de ce dernier peut être limité à certaines chaînes latérales, ou peut également être considéré comme des mouvements plus importants, impliquant par exemple différents arrangements possibles entre les domaines protéiques. Ce type d'amarrage représente une approche plus réaliste en considérant le modèle de liaison du ligand à des récepteurs de type "ajustement induit" et / ou «sélection conformationnelle». D'autre part, l'exploration de tous les degrés de liberté des ligands et des récepteurs implique des difficultés importantes liées à l'utilisation efficace du temps de calcul nécessaire à l'amarrage flexible. [68].

## 4 Les interactions protéines-ligands

### 4.1 La liaison hydrogène

Il s'agit d'une liaison chimique non covalente de type dipôle-dipôle entre deux molécules ou entre deux groupes d'une molécule. La nature de la liaison consiste essentiellement en l'interaction entre deux molécules (**Figure 11**):

- 1 molécule possédant un atome donneur d'électrons (O, N, F)
- 1 molécule possédant un atome H accepteur d'électrons (OH, NH<sub>2</sub>) [69].

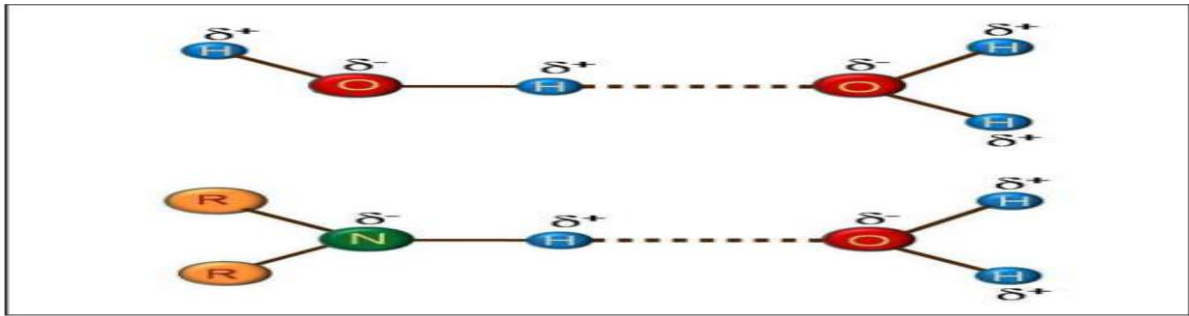


Figure 11 .Exemples d'une liaison hydrogène [69]

#### 4.2 Les interactions hydrophobes

Les molécules non polaires et peu polaires ont tendance à se regrouper, ce qui entraîne une liaison hydrophobe (Figure 12). Ce sont des interactions entre molécules ou groupes, et elles n'ont pratiquement aucune affinité pour le solvant (eau) dans lequel elles sont dissoutes [69].

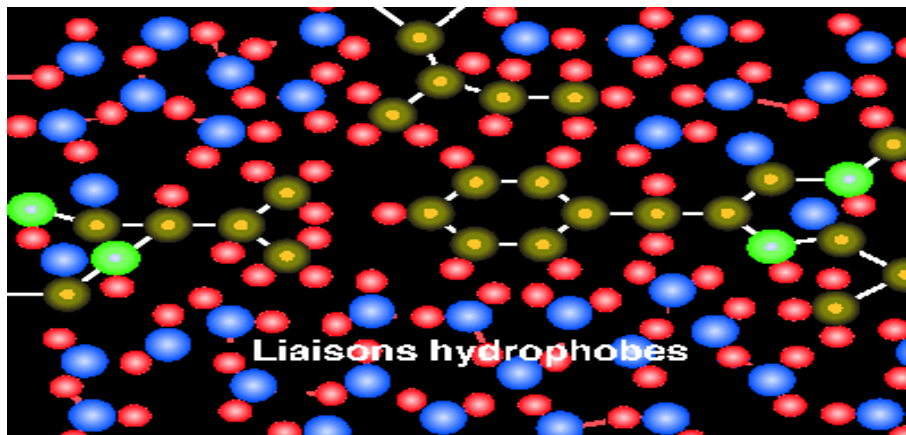


Figure 12.Exemples des liaisons hydrophobes [70]

#### 4.3 Les interactions ioniques

Molécule-ion neutre = charge de liaison dipolaire L'énergie d'interaction entre la charge et le dipôle dépend de la distance et de la direction du dipôle (angle  $\theta$ ) (Figure 13)

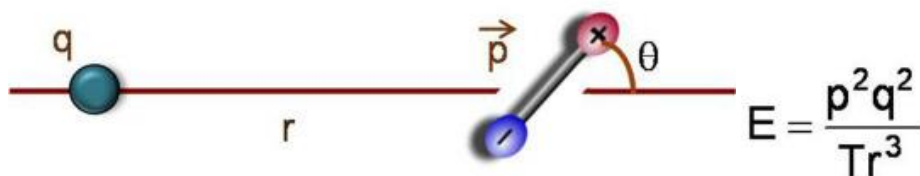
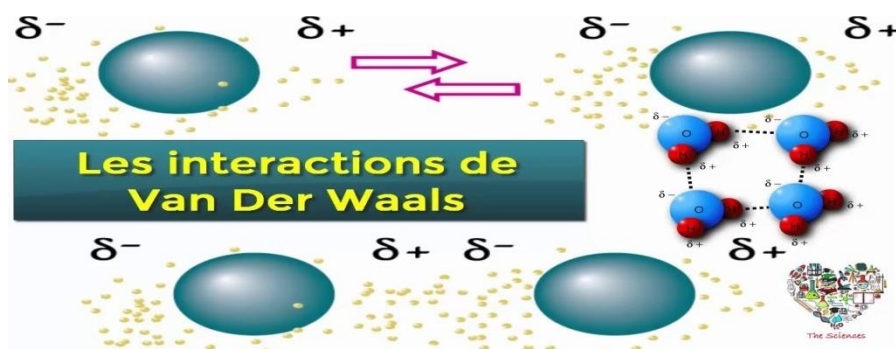


Figure 13.calculer L'énergie d'interaction d'une charge avec un dipôle

L'énergie varie en  $1/r^3$  (la portée de cette liaison est beaucoup plus forte que les forces de Van der Waals [69]).

#### 4.4 Interactions de Van der Waals

L'interaction de Van der Waals (**Figure 14**) est une attraction non spécifique qui se produit lorsqu'un atome est suffisamment proche d'un atome pour interférer avec ses électrons, provoquant un dipôle temporaire cohésif [69].



**Figure 14.** exemple des interactions de ver der waals [71]

## 5 Outils

Pour réaliser un docking on a besoin d'une cible de nature protéique (récepteur), d'une petite molécule appelée ligand et d'un programme de docking moléculaire qui prédit la conformation la plus favorable du ligand au sein du récepteur sélectionné.

### 5.1 Le récepteur

En termes de molécules, un récepteur est une protéine qui peut se lier spécifiquement et de manière réversible à une autre molécule appelée ligand. La structure 3D que nous utilisons provient de PDB (Protein Data bank), la plus grande archive de données structurales sur les macromolécules biologiques, telles que les protéines et les acides nucléiques [72].

### 5.2 Ligand

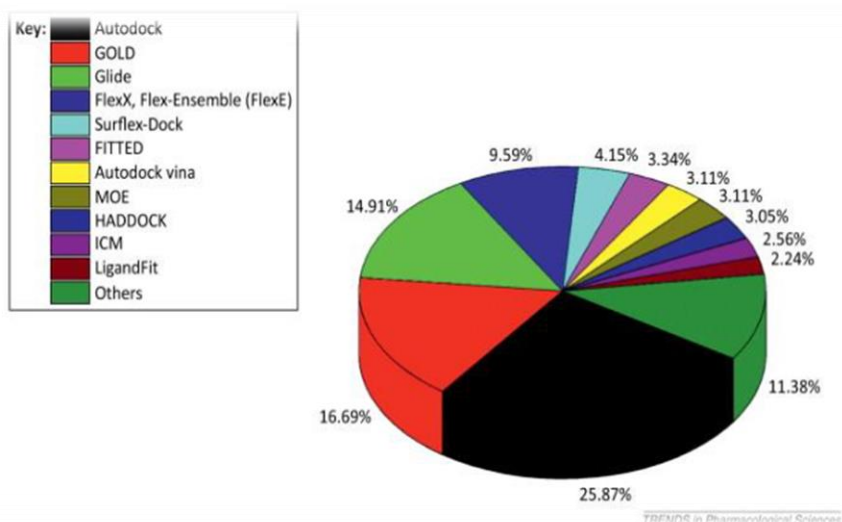
Un ligand est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule cible (une protéine ou un acide nucléique) jouant généralement un rôle fonctionnel: stabilité structurale, catalyse, régulation de l'activité enzymatique et transmission du signal [73]. Dans l'arrimage moléculaire, le choix du ligand est une étape très importante, car la spécificité du site actif cible évite des tests inutiles de la molécule, la sélection doit être ciblée [74].

Actuellement, il existe deux méthodes pour obtenir la structure chimique d'un ligand donné: la première est généralement commercialisée, comprenant une base de données de structures chimiques, appelées chimio-thèques ou espaces chimiques; la seconde consiste à utiliser la PDB ou des Ligands dans la littérature. Ces derniers peuvent être dessinés, optimisés et

sauvegardés dans différents formats (pdb, mol, mol2, etc.) en utilisant des logiciels de construction moléculaire, tels que chemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl, [1]

### 5.3 Programme

Plus de 30 logiciels de docking moléculaire sont actuellement disponibles qu'ils soient commerciaux ou libres. Ces programmes présentent des algorithmes de recherche et des fonctions de score variés [75]. La **figure 15** montre les programmes de docking moléculaire les plus fréquemment cités:



**Figure 15.** Les programmes de docking les plus cités. [76]

Le tableau 04 suivant donne les adresses de quelques programmes de docking moléculaire :

**Tableau 04.** Principaux programmes de docking moléculaire.

Nom	Editeur	Site internet
<b>AutoDock</b>	Scripps	<a href="http://www.scripps.edu/mb/olson/doc./autodock">http://www.scripps.edu/mb/olson/doc./autodock</a>
<b>Gold</b>	CCDC	<a href="http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/">http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/</a>
<b>flexX</b>	BioSolveIT	<a href="http://www.biosolveit.de/FlexX/">http://www.biosolveit.de/FlexX/</a>
<b>Fred</b>	OpenEyes	<a href="http://www.eyesopen.com/products/applications/Fred.html">http://www.eyesopen.com/products/applications/Fred.html</a>
<b>Glide</b>	Schrödinger	<a href="http://www.shrodinger.com/products">http://www.shrodinger.com/products</a>
<b>Dock</b>	UCSF	<a href="http://www.dock.combio.ucsf.edu/">http://www.dock.combio.ucsf.edu/</a>
<b>Surflex</b>	Biopharmics	<a href="http://www.biopharmics.com/products.html">http://www.biopharmics.com/products.html</a>

Dans notre travail nous avons utilisé le programme flexX



FlexX est un programme d'arrimage moléculaire (ou docking moléculaire) qui permet de prédire l'affinité et le mode d'interaction entre un ligand et une protéine donnée

La fonction de score utilisée dans FlexX (équation I) dérive de l'équation de Böhm [78]. c'est une estimation de l'énergie d'interaction protéine-ligand:

$$\begin{aligned} \Delta G &= \Delta G_0 + \Delta G_{\text{rot}} + \Delta G_{\text{Nrot}} \\ &+ \Delta G_{\text{hb}} \sum \text{ponts-H} f(\Delta R, \Delta \alpha) \\ &+ \Delta G_{\text{io}} \sum \text{int-ionic} f(\Delta R, \Delta \alpha) \\ &+ \Delta G_{\text{aro}} \sum \text{int-arof}(\Delta R, \Delta \alpha) \\ &+ \Delta G_{\text{lipo}} \sum \text{cont-lipof}^*(\Delta R) \end{aligned}$$

**Equation I** : l'équation de Böhm



# **Partie pratique**



# Chapitre 4



## 1 Matériels

Pour réaliser ce travail nous avons utilisé plusieurs programmes et outils informatiques :

### 1.1 Micro-ordinateur

Deux microordinateurs de marques différentes ont été utilisés. Le premier de marque acer avec un processeur Intel ®2.67 GHz, avec 4 Go de RAM et un système d'exploitation Windows 7 professionnel (32bits) et le deuxième est un HP avec un processeur Intel ® 2.50 GHz, avec 8 Go de RAM et un système d'exploitation Windows 10 professionnel (64bits)

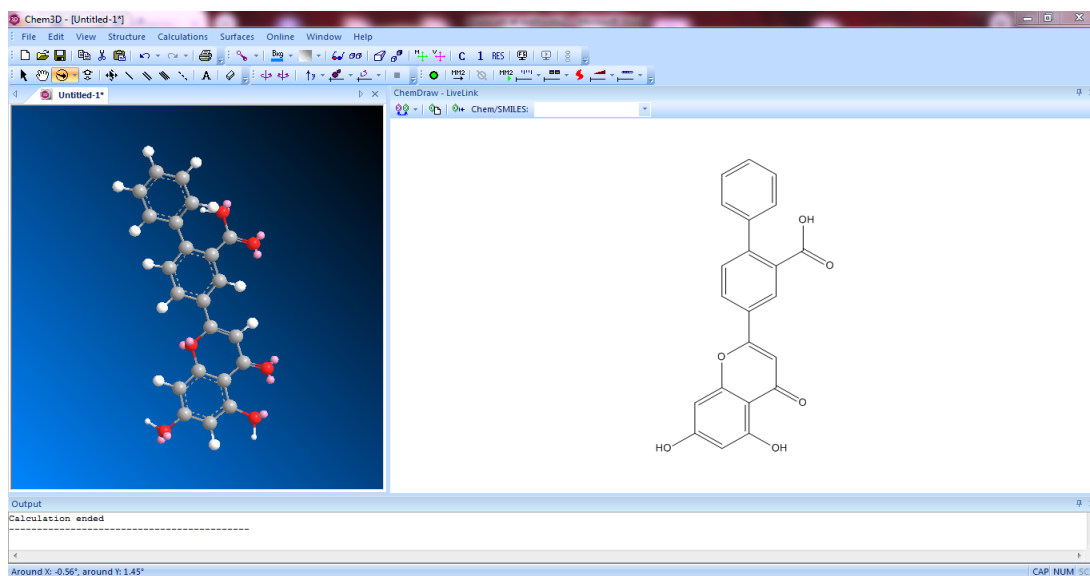
### 1.2 Programmes

Ce travail fait appel à plusieurs programmes informatiques :

#### 1.2.1 Chem3D

Chem3D (16.0) est un logiciel de modélisation qui nous a permis de construire, de générer des modèles 3D et d'optimiser la géométrie des différents inhibiteurs (Figure 16)

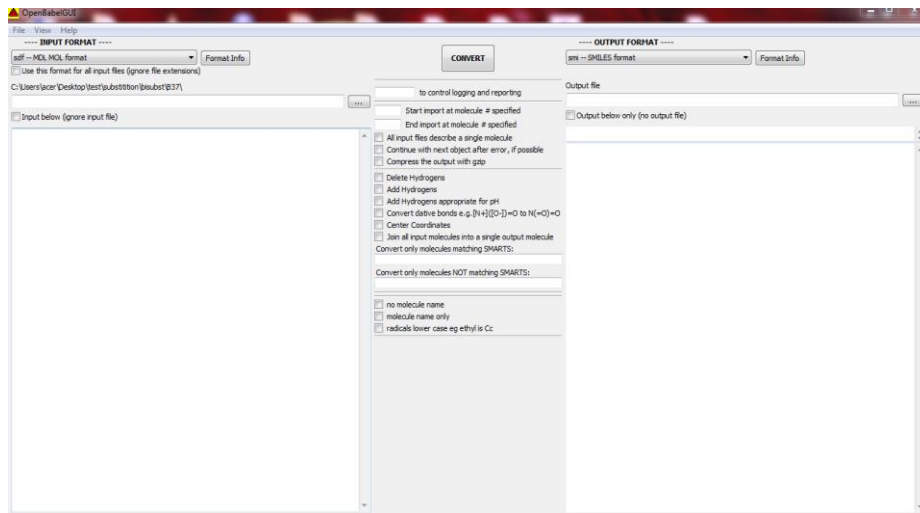
Nous avons également utilisé le logiciel chem3D pour réaliser des substitutions sur l'inhibiteur choisi afin d'aboutir à de nouveaux inhibiteurs.



**Figure 16.**interface du programme Chem3D version 16.0

## 1.2.2 OpenBabel

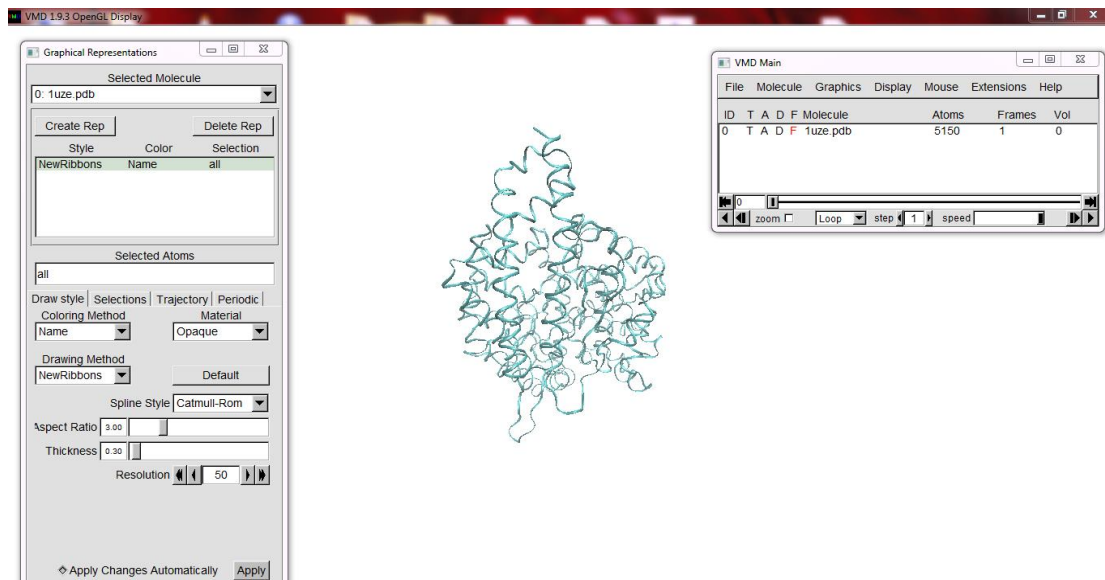
Le logiciel Open Babel dans sa version 2.0.2 (Figure 17) à été utilisé pour convertir les différents fichiers d'un format à un autre (pdb, mol, mol2, sdf ...)



**Figure17.** interface du programme Open Babel version 2.0.2

## 1.2.3 VMD

Le programme VMD 1.9.3 (Figure 18) est conçu pour la modélisation, la visualisation et l'analyse de systèmes biologiques tels que les protéines, les acides nucléiques provenant de la PDB [77].



**Figure18 .** interface de la version 1.9.3 du programme VMD.

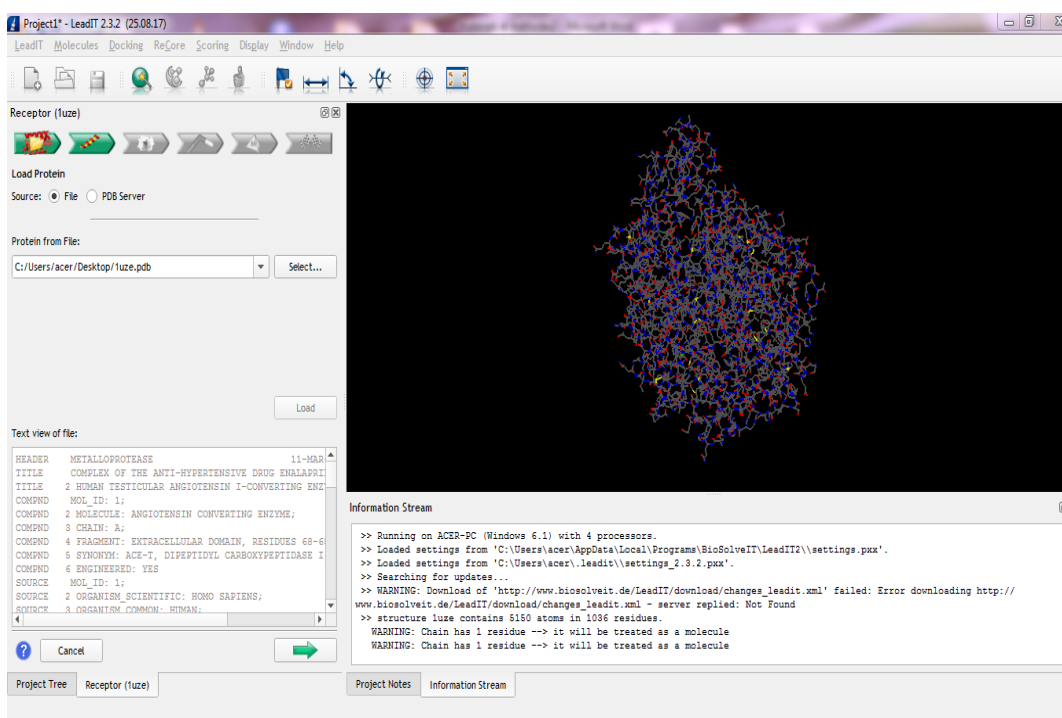
### 1.2.4 FlexX

FlexX est un programme d'arrimage moléculaire (ou docking moléculaire) qui permet de prédire l'affinité et le mode d'interaction entre un ligand et une protéine donnée. Dans notre travail nous avons utilisé la version 2.3.2 (figure 19).

La fonction de score utilisée dans FlexX (équation I) dérive de l'équation de Böhm [78]. c'est une estimation de l'énergie d'interaction protéine-ligand:

$$\begin{aligned} \Delta G = & \Delta G_0 + \Delta G_{\text{rot}} + \Delta G_{\text{Nrot}} \\ & + \Delta G_{\text{hb}} \sum \text{ponts-H} f(\Delta R, \Delta \alpha) \\ & + \Delta G_{\text{io}} \sum \text{int-ionic} f(\Delta R, \Delta \alpha) \\ & + \Delta G_{\text{ar}} \sum \text{int-arof}(\Delta R, \Delta \alpha) \\ & + \Delta G_{\text{li}} \sum \text{cont-lipof}^*(\Delta R) \end{aligned}$$

**Equation I** : l'équation de Böhm



**Figure 19.** interface du programme FlexX version 2.3.2

## 1.2.5 Excel

Nous avons utilisé le logiciel Microsoft Excel(2007) pour tracer la droite et calculer le coefficient de corrélation linéaire (figure 20).

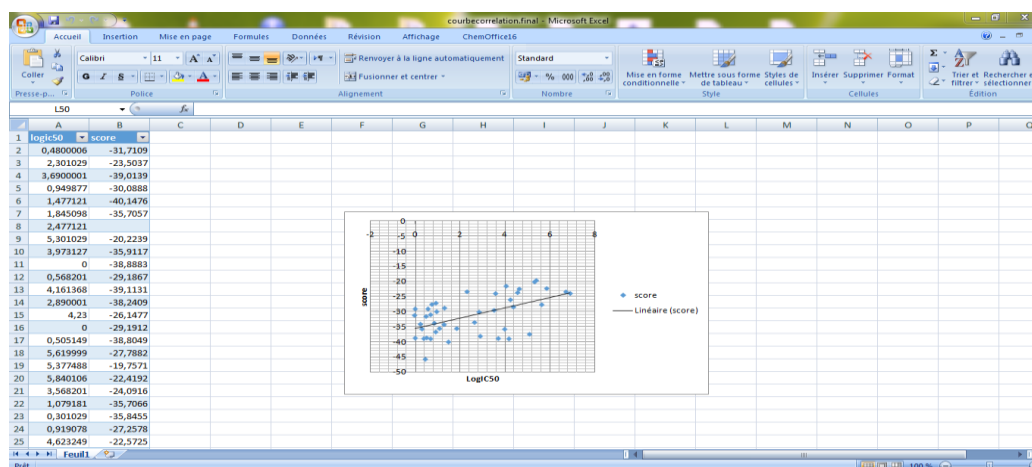


Figure 20: interface du Microsoft Excel2007

## 1.2.6 Serveur SwissADME

Ce server (figure 21) nous a aidé à calculer les paramètres physico-chimiques et pharmacocinétiques de nos molécules (<http://www.swissadme.ch>.) [79].

SwissDrugDesign | SwissDock | SwissParam | SwissSidechain | SwissBioisostere | SwissTargetPrediction | **SwissADME** | SwissSimilarity | About us

**SIB**  
Swiss Institute of Bioinformatics

SwissADME

Home FAQ Help Disclaimer

This website allows you to compute physicochemical descriptors as well as to predict ADME parameters, pharmacokinetic properties, druglike nature and medicinal chemistry friendliness of one or multiple small molecules to support drug discovery.

The main article describing the web service and its underlying methodologies is [SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. \*Sci. Rep.\* \(2017\) 7:42717.](#)

For details about development and validation of iLOGP, please refer to this article: [iLOGP: a simple, robust, and efficient description of \*n\*-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. \*J. Chem. Inf. Model.\* \(2014\) 54\(12\):3284-3301.](#)

For details about development and validation of the BOILED-Egg, please refer to this article: [A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. \*ChemMedChem\* \(2016\) 11\(11\):1117-1121.](#)

Developed and maintained by the [Molecular Modeling Group](#) of the SIB | Swiss Institute of Bioinformatics.

Marvin JS

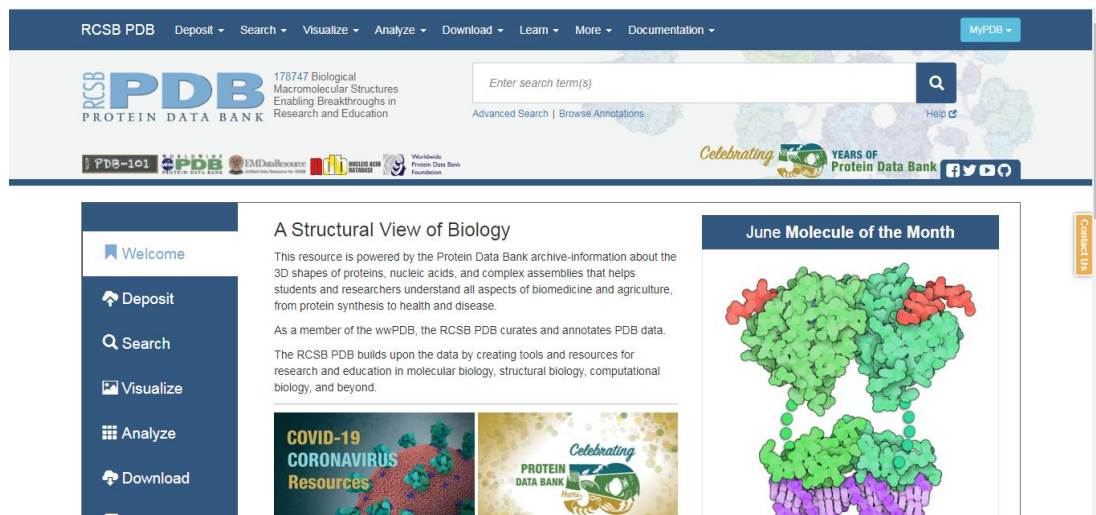
Enter a list of SMILES here:

Figure 21 . la page d'accueil du serveur SwissADME



### 1.2.7 Banque de données PDB

Il s'agit d'une banque de données des structures tridimensionnelles des macromolécules biologiques notamment les protéines et les acides nucléiques (**figure 22**). La PDB est disponible gratuitement sur le Web (<http://www.pdb.org>). Elle nous a permis d'obtenir la structure 3D de notre cible et des autres complexes protéine-ligand utilisés pour vérifier la fiabilité du programme FlexX par le test RMSD.



**Figure 22.** La page d'accueil de la PDB

## 2 Méthodes

### 2.1 Choix de la cible

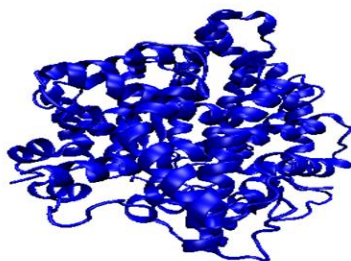
Nous avons choisi comme cible l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine. La structure 3D de l'enzyme est disponible via la banque de données PDB. Cette dernière nous a proposé plusieurs complexes ECA. Nous avons choisi à titre d'exemple, les 5 meilleurs complexes dont la résolution est inférieure ou égale à 2 Å. Les codes pdb de ces derniers ainsi que leur résolution sont représentés dans le tableau 05 suivant :

**Tableau 05.** caractéristiques des complexes enzymes de conversion de l'angiotensine disponible dans la PDB

Code du complexe	Code de l'inhibiteur	Résolution Å
IUZE	EAL	1.82
4BZR	K26	1.84
2XY9	3ES	1.97
1O86	LPR	2
1UZF	EAL	2

On a choisi de mener notre étude sur le complexe 1UZE de l'ACE humaine (**figure 23**). Ce choix est dicté par sa faible valeur de résolution de 1,82 Å.

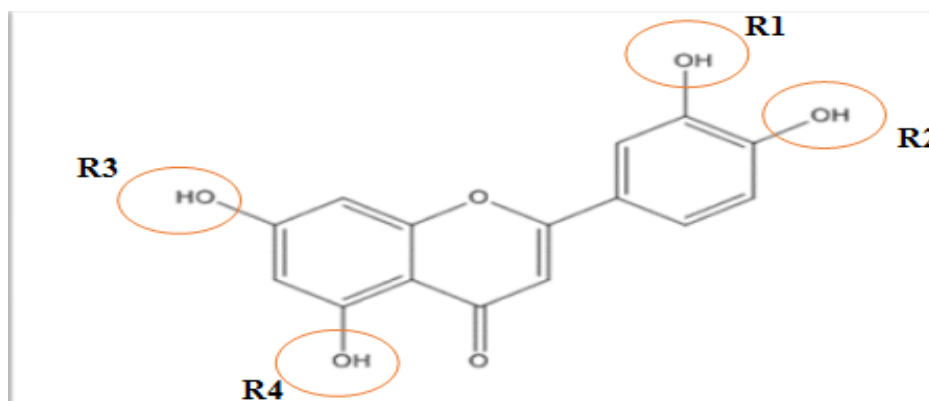
Ce code correspond à la structure 3D en complexe avec inhibiteur co-cristallisé portant le code EAL. Il est utile de rappeler que l'enzyme de conversion de l'angiotensine est un monomère constitué d'une chaîne A unique. L'inhibiteur co-cristallisé EAL a été utilisé dans cette étude pour la détermination du site actif



**Figure23.** Structures 3D du complexe 1UZE issu de la PDB.

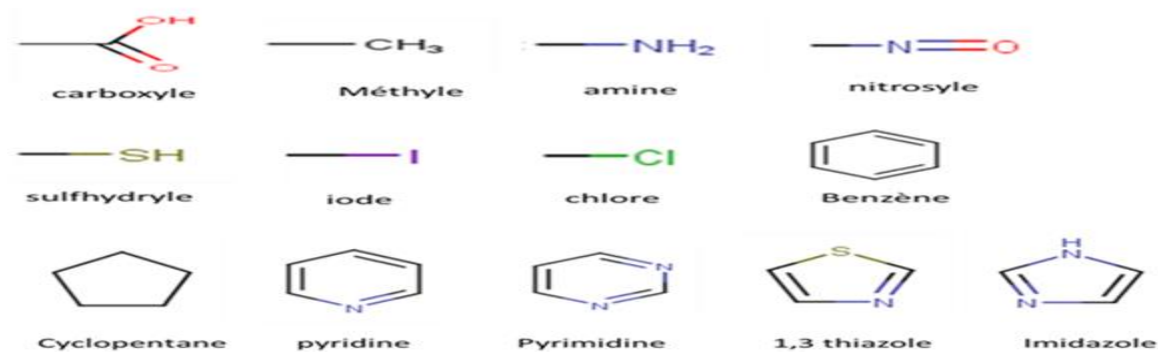
## 2.2 Les inhibiteurs

Les inhibiteurs de l'ECA obtenus par substitution de la lutéoline ont été dessinés à l'aide du programme Chem3D. Ce dernier nous a permis de faire la construction de 91 inhibiteurs obtenus en réalisant deux types de substitutions : une mon-substitution, puis une bi-substitution, sur ses quatre radicaux R1, R2, R3, R4 (**figure 24**). Par la suite, une étape de minimisation de l'énergie a été réalisée afin d'optimiser la géométrie de chaque molécule en utilisant le champ de force MM2 présent dans chem3D. Enfin, les structures sont exportées au format sdf.



**Figure 24.** structure du lutéoline avec les radicaux de substitution

Les 13 groupements utilisés pour réaliser la mono et la bi-substitution sont représentés dans la figure 25 suivante :



**Figure 25** .Les13 groupements ajoutés pendant la mono et la bi-substitution

### 2.3 Tests de fiabilité du programme FlexX

Avant d'aborder l'étude par docking moléculaire, il est indispensable de vérifier d'abord la fiabilité du programme FlexX et ce au moyen de 3 tests :

- le test par RMSD
- le test de corrélation linéaire.
- l'analyse visuelle

#### 2.3.1 Le test RMSD

L'aptitude d'un algorithme à trouver l'emplacement correct du ligand par rapport à son récepteur est habituellement déterminée au moyen de la Déviation Quadratique Moyenne ou RMSD (Root Mean Square Deviation) entre le modèle du ligand simulé par docking moléculaire vis-à-vis de celui de référence (déterminé expérimentalement). La valeur seuil admise est une différence maximale de 2Å [80][81].

Dans notre cas, le test de fiabilité du programme FlexX par RMSD a été réalisé sur 100 complexes protéine-ligand pris de manière arbitraire via la PDB.

#### 2.3.1 L'analyse visuelle

Une analyse visuelle des modes de positionnement du ligand calculé par FlexX par rapport au ligand co- cristallisé d'origine est une étape importante car elle permet de nous renseigner sur la fiabilité du programme FlexX et donc des résultats obtenus avec FlexX.

Le docking de la pose prédite est jugé fiable si la conformation et son orientation ainsi que toutes les interactions clés sont similaires à celles de la structure originale du ligand de référence. Dans le cas contraire, le positionnement est déclaré incorrect [83].

Nous avons réalisé cette étape à l'aide du programme VMD.

### 2.3.2 Le coefficient de corrélation

Le coefficient de corrélation linéaire ( $r$ ) donne une mesure de l'intensité et du sens de la relation linéaire entre deux variables (figure 26) [82]. Ce test a été réalisé sur 39 inhibiteurs pris de la littérature en vue d'évaluer le degré de corrélation qui existe entre leur énergie d'interaction simulées par FlexX et les valeurs de leur  $CI_{50}$  déterminées expérimentalement. Plus le coefficient de corrélation est proche des valeurs extrêmes -1 et 1, plus les deux variables sont corrélées et plus le programme FlexX est efficace.

Rappelons que les 39 inhibiteurs de l'ECA ont été dessinés à l'aide du programme Chem3D.

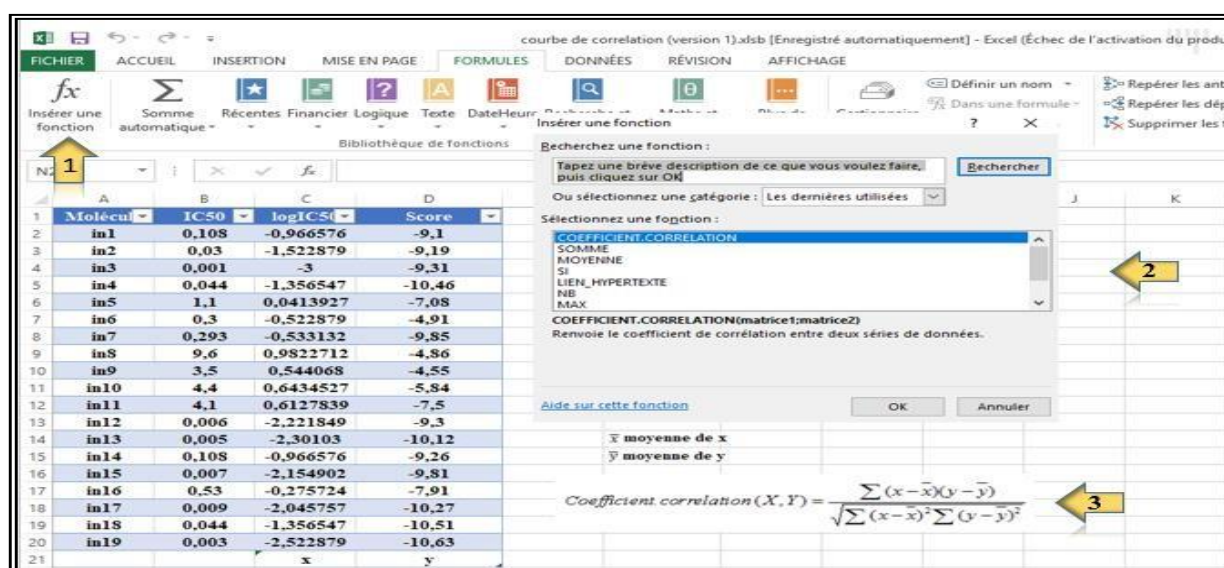


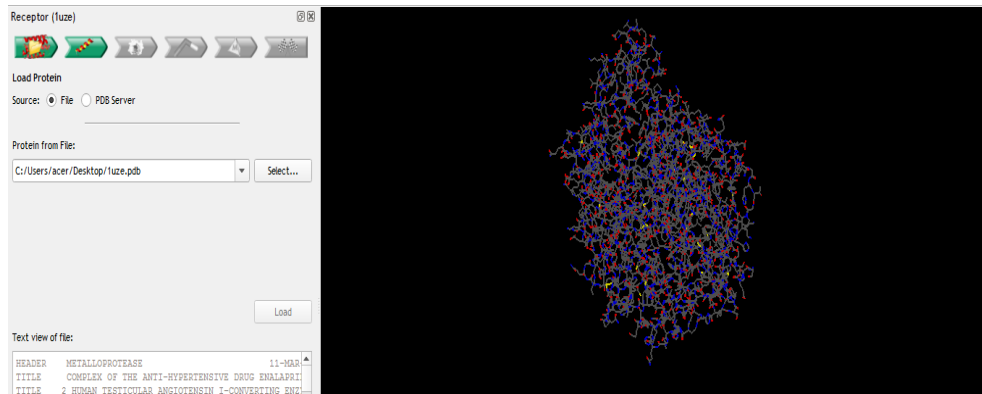
Figure 26. Les étapes de calcul du coefficient de corrélation

## 2.4 Protocole de docking par FlexX

### 2.4.1 Téléchargement du complexe protéine-ligand

FlexX utilise le récepteur (enzyme) sous le format .pdb et les ligands sous le format .sdf.

La première étape consiste à sélectionner le complexe ECA-ligand à partir du bureau de l'ordinateur après son téléchargement à partir de la PDB en introduisant le code 1UZE. Le complexe apparaît sur l'interface graphique de FlexX comme suit (figure 27).



**Figure 27** .représente la première étape de la sélection du complexe

### 2.4.2 Préparation de l'enzyme

Afin de préparer l'enzyme pour un éventuel docking moléculaire, il est nécessaire de sélectionner au préalable la chaîne qui doit servir à cet effet. Dans notre cas, l'enzyme ne disposant que d'une seule chaîne A, c'est cette dernière que nous avons sélectionnée pour réaliser cette opération.

Une autre étape essentielle pour le docking moléculaire est la définition du site actif de l'enzyme ACE. L'utilisation du ligand d'origine en complexe avec sa protéine permet de déterminer les acides aminés du site actif. Dans notre cas nous avons choisi le ligand EAL comme ligand de référence

Pour définir le site de liaison, le programme FlexX utilise une distance de 6.5 Å séparant les atomes de la protéine avec les atomes du ligand référence

### 2.4.3 Arrimage d'un ligand dans le site d'interaction

Pour réaliser cette opération, il est nécessaire de suivre les différentes étapes suivantes :

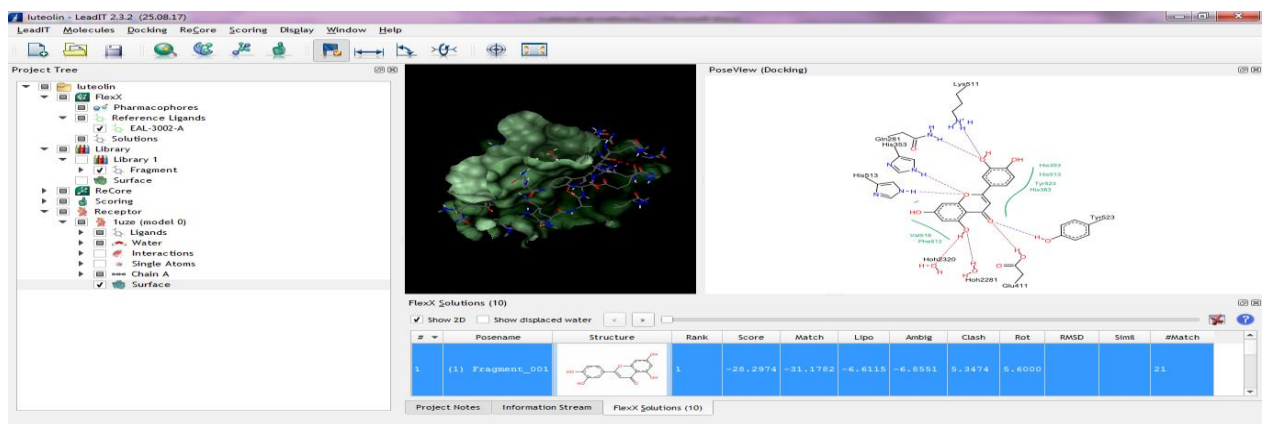
- Choix de l'option « docking » qui existe dans le logiciel. FlexX
- Sélection du ligand
- Lancement de l'opération de docking moléculaire

Le docking par FlexX se fait par une fragmentation puis reconstruction du ligand afin de prédire la meilleure interaction du ligand avec le site actif de l'enzyme.

FlexX utilise la fonction FlexX-score basée sur la fonction de Böhm pour calculer et classer les ligands selon leur affinité vis-à-vis du récepteur.

#### 2.4.4 Visualisation des résultats

Une fois achevée l'opération de docking moléculaire, FlexX présente les résultats sous forme d'un tableau où sont classées par ordre décroissante en détail les énergies d'interaction des différentes poses du ligand étudié ainsi qu'une représentation schématique des différentes interactions que forme le ligand avec l'enzyme (figure 28).



**Figure 28:** résultats du docking réalisé par FlexX.

L'énergie totale d'interaction correspond à la somme de plusieurs énergies partielles préconisées comme suit par la fonction de Böhm

$$\text{Total-score} = \text{Match-score} + \text{Lipo-score} + \text{Ambig-score} + \text{Clash-score} + \text{Rot-Score} + \Delta G_0.$$

- Match-score = représente les énergies des liaisons hydrogène et des ponts salins formés entre le ligand et les résidus du site actif.
- Lipo-score = énergie des interactions hydrophobes.
- Ambig-score = énergie des contacts lipo-hydrophiles.
- Clash-score = énergie d'encombrement stérique.
- Rot-score = la perte d'entropie du ligand lors de la complexation avec le récepteur.
- $\Delta G_0$  = l'entropie conformationnelle du ligand [84].

#### 2.5 Prédiction des propriétés ADME

Le terme ADME est une abréviation utilisée pour désigner les propriétés pharmacocinétiques d'Absorption, de Distribution, de Métabolisme et d'Excrétion d'une molécule donnée [85].

Pour prédire les propriétés pharmacocinétiques et physico-chimiques des composés ayant donnés par docking moléculaire les meilleures énergies d'interaction, nous avons utilisé le serveur SwissADME (<http://www.swissadme.ch>)

## 2.5.1 Propriétés physico-chimiques

### 2.5.1.1 Règle de Lipinski

La règle des cinq de Lipinski stipule qu'un médicament pour être biodisponible par voie orale doit répondre à au moins trois des cinq critères suivants [86] :

- Poids moléculaire  $< 500$  g/mol-1.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène  $< 5$
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène  $< 10$
- Le logP  $< 5$ .
- Le nombre de liaisons rotatives doit être  $\leq 15$ .

### 2.5.1.2 Règle de Veber

Des compléments ont été apportés par Veber et *al* (2002), suggérant que les composés qui répondent uniquement aux deux critères suivants, favoriseraient une bonne biodisponibilité orale. [87]:

- Le nombre de liaisons rotatives doit être  $\leq 10$
- Une surface polaire  $\leq 140$  Å<sup>2</sup>.

### 2.5.1.3 Solubilité dans l'eau

La solubilité représente la quantité maximale de soluté que l'on peut dissoudre dans un solvant à une température donnée. La solubilité s'exprime généralement en grammes pour 100 ml d'eau (g/100ml).[88]

### 2.5.1.4 Accessibilité à la synthèse

Dans le cas d'une molécule conçue de novo, la validation expérimentale de son activité nécessite la synthèse du composé [89]. Dans notre cas, l'accessibilité à la synthèse des molécules est évaluée par un score allant de 1 (facile à synthétiser) à 10 (très difficile à synthétiser).

## 2.5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### 2.5.2.1 Absorption gastro-intestinal (GI)

La voie d'administration orale impose au médicament un passage à travers de la



barrière digestive. Ce passage peut se faire par simple diffusion passive ou fait intervenir des phénomènes plus complexes avec la mise en jeu d'un système de transporteurs favorisant ou au contraire limitant l'absorption. [90]

### **2.5.2.2 Perméabilité hémato-encéphalique (BBB)**

La capacité de nos meilleurs inhibiteurs à traverser la barrière hémato-encéphalique a été simulé par le serveur SwissADME. Ce critère est plus important pour les médicaments psychotropes qui doivent agir au niveau du système nerveux central que les médicaments qui agissent au niveau des tissus périphériques [91].

### **2.5.2.3 Inhibition des cytochromes P450**

Les cytochromes P450 (CYP) sont des hémoprotéines qui participent au métabolisme oxydatif de nombreux médicaments. En fonction de la structure de la protéine fixée à l'hème, différentes familles et sous-familles ont été identifiées chez l'homme. Les principales formes sont CYP 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1 et 3A4. L'inhibition d'un CYP peut entraîner une augmentation de la concentration des molécules mères qu'il métabolise et un risque élevé de toxicité [92].



# Chapitre 5

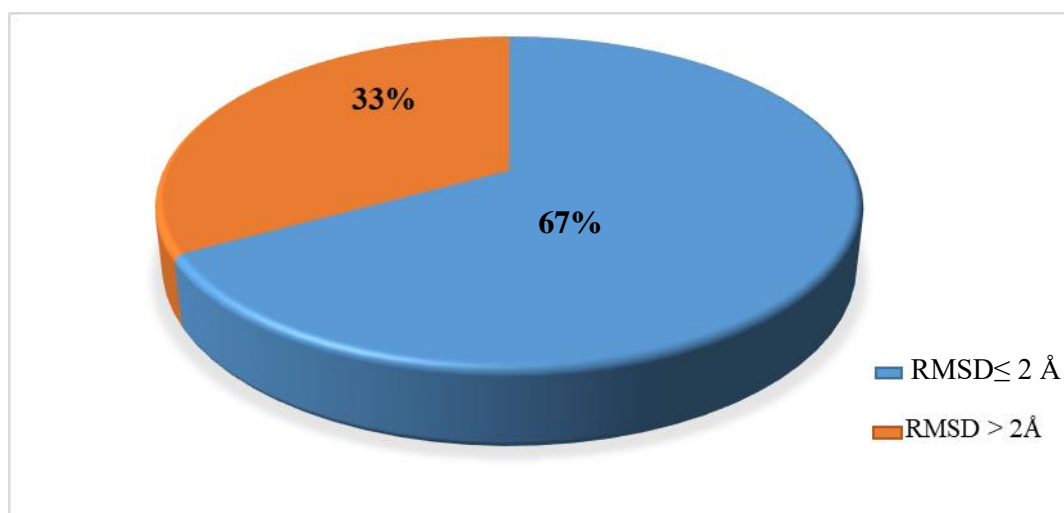


## 1 La fiabilité du programme FlexX

### 1.1 Test RMSD

Le premier test de fiabilité du logiciel FlexX consiste à prédire la position du ligand simulée par le programme par rapport à celle déterminée expérimentalement qu'on retrouve dans la PDB par l'écart quadratique moyen ou le RMSD. La prédiction est acceptable si les valeurs du RMSD  $\leq 2$  Å.

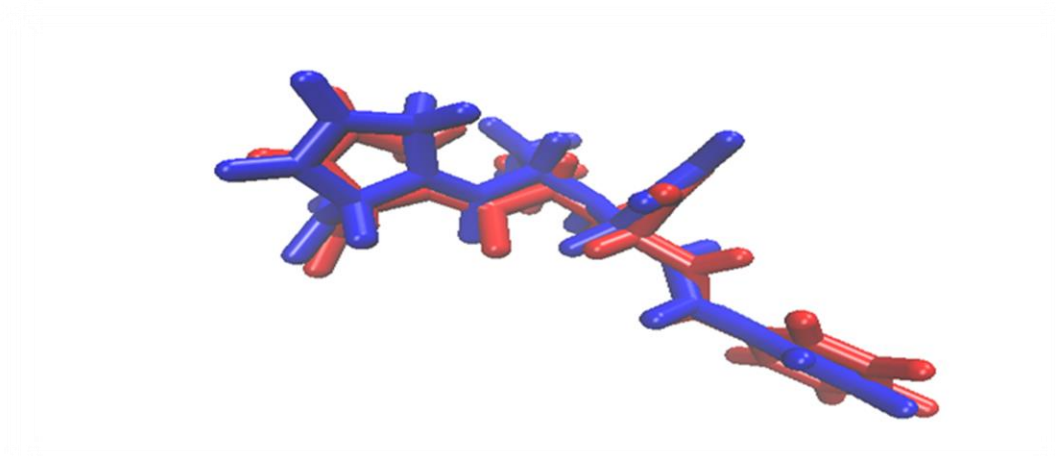
Ce test a été effectué sur une centaine de complexes protéine-ligand pris de manière aléatoire de la banque des données protéiques (PDB). Les résultats sont représentés dans l'annexe N°1. La représentation graphique de ce test montre que 67% des valeurs du RMSD sont inférieures à 2Å et uniquement 33% dépassent cette valeur (**figure 29**). Les résultats obtenus sont conformes aux travaux de Chikhi A. et Bensegueni A. qui ont également révélés que 55% des valeurs du RMSD sont inférieures à 2Å [93]. De ces résultats on peut conclure que FlexX simule de façon correcte les interactions protéine-ligand.



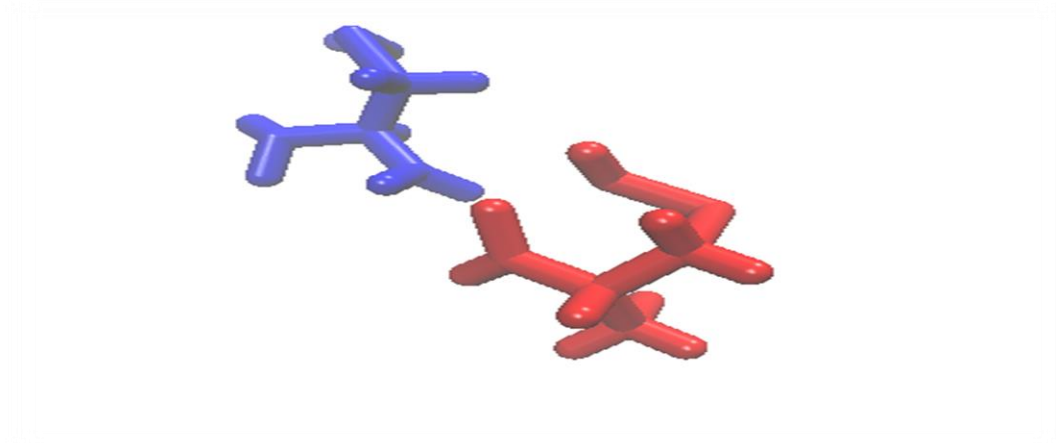
**Figure 29.** Résultats en % des RMSD obtenu par FlexX.

### 1.2 Analyse Visuelle

L'analyse visuelle associée au test RMSD est un autre moyen de vérifier la fiabilité du programme de docking moléculaire FlexX. Le test RMSD réalisé avec l'inhibiteur EAL du complexe 1UZE utilisé dans ce travail, donne une valeur de 0.92 Å qui se traduit visuellement par une bonne superposition de ce ligand simulé par FlexX avec celui observée expérimentalement (**figure 30**). Afin de montrer l'importance de l'analyse visuelle nous avons choisi à partir de la PDB le complexe 5NN3 dont les valeurs de RMSD vont à 6.50 Å. La **figure 31** montre que le ligand simulé avec FlexX se place très mal dans la cavité du site actif témoignant qu'il n'existe aucune superposition avec le ligand de référence.



**Figure 30.** Superposition de la pose du ligand de référence (bleu) 1UZE avec celle simulé par FlexX (rouge).



**Figure 31 .**Positionnement dans le site actif du complexe 5NN3 du ligand simulé par FlexX (rouge) par rapport au ligand de référence (bleu).

### 1.3 Le test du coefficient de corrélation linéaire

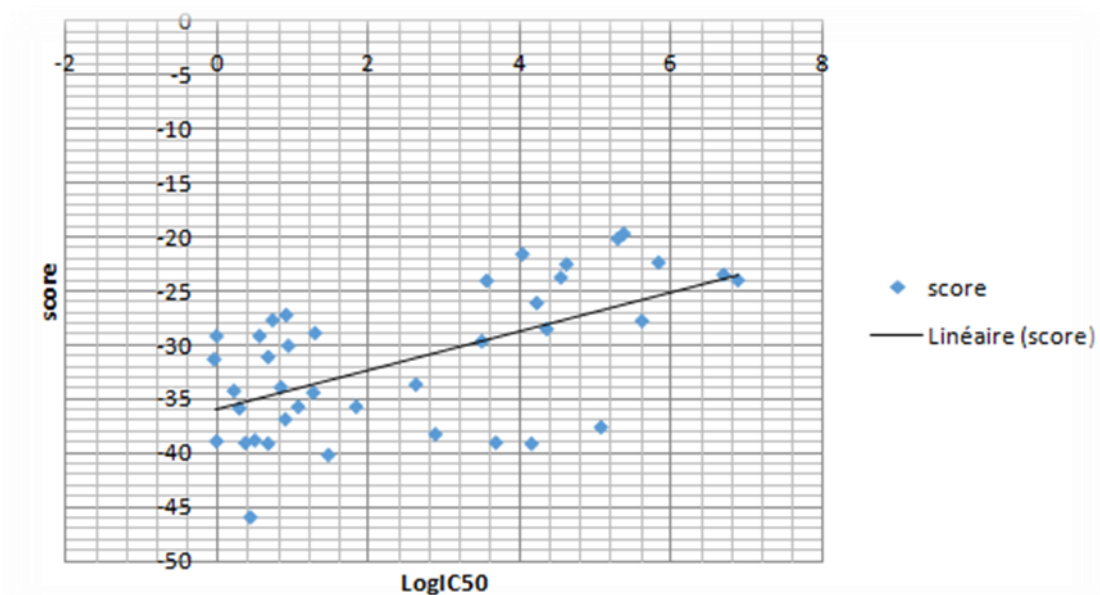
Le test de corrélation linéaire est également un autre moyen que nous avons utilisé dans ce travail pour juger la fiabilité de FlexX. Il consiste à évaluer le degré de corrélation existant entre les valeurs du  $\log\text{IC}_{50}$  de 39 inhibiteurs de l'ECA tirés de la littérature et leur énergie d'interaction calculées par FlexX (**Tableau 06**). Les structures de ces inhibiteurs sont représentées dans l'annexe N°2. L'analyse par régression linéaire réalisée entre les énergies d'interaction et les  $\text{IC}_{50}$  ( $\text{LogIC}_{50}$ ) donne un nuage de points avec un coefficient de corrélation égal à 0.58 (**figure 32**). Ceci témoigne d'une bonne corrélation entre ces deux paramètres et donc de la bonne performance du programme de docking moléculaire FlexX et ce conformément aux résultats de Mokrani E-H. (2012) qui est également révélé un

coefficient de corrélation égal à 0.86. [94] et Chikhi A et Bensegueni A. (2010) qui ont également révélés un coefficient de corrélation égal à 0.83. [95].

**Tableau 06.**Résultats du test de corrélation.

compound	CI <sub>50</sub> (nm)	log CI <sub>50</sub>	Score (KJ/mole)
01	4897.79	3.6900001	-39.0139
02	8.91	0.949877	-30.0888
03	30	1.477121	-40.1476
04	70	1.845098	-35.7057
05	200000	5.301029	-20.2239
06	1	0	-38.8883
07	3.7	0.568201	-29.1867
08	14500	4.161368	-39.1131
09	776.25	2.890001	-38.2409
10	16982.44	4.23	-26.1477
11	1	0	-29.1912
12	3.2	0.505149	-38.8049
13	416869.38	5.619999	-27.7882
14	238500	5.377488	-19.7571
15	69200	5.840106	-22.4192
16	3700	3.568201	-24.0916
17	12	1.079181	-35.7066
18	2	0.301029	-35.8455
19	8.3	0.919078	-27.2578
20	42000	4.623249	-22.5725
21	2.8	0.447158	-45.8814
22	20	1.301029	-28.9183
23	5000000	6.698970	-23.5334
24	7700000	6.886490	-24.0493
25	2.4	0.380211	-39.0442
26	11000	4.041392	-21.6409
27	0.93	-0.031517	-31.3345
28	120000	5.079181	-37.5937
29	430	2.633468	-33.6680
30	8.1	0.908485	-36.8625
31	19	1.278753	-34.4078
32	4.8	0.681241	-31.1232
33	35400	4.549003	-23.7967
34	688	2.837588	-30.2264
35	1.7	0.230448	-34.2383
36	7.08	0.850033	-33.9173
37	5.5	0.740362	-27.7138

38	23000	4.361227	-28.2974
39	4.8	0.681241	-39.1095



**Figure 32.** Corrélation linéaire entre  $\log CI_{50}$  et les énergies d'interaction des 39 Inhibiteurs de l'ECA.

#### 1.4 Conclusion

Les résultats du test RMSD, de l'analyse visuelle et du coefficient de corrélation ont nettement démontré que le programme FlexX est performant que nous pouvons utiliser dans ce travail sans trop de risque d'erreurs pour générer par simulation de nouveaux inhibiteurs de l'ECA.

## 2 Etude des interactions de la lutéoline- l'ECA

Les travaux de Quin et coll. (2012) menés sur un groupe de flavonoïdes ont montré que la lutéoline avec une  $CI_{50}$  égale à 23  $\mu M$  avait la meilleure activité inhibitrice à l'égard de l'ECA [96].

La construction du complexe lutéoline-ECA par docking moléculaire avec FlexX donne une énergie d'interaction de -28.29Kj/mole qui se manifeste par la mise en place de huit liaisons hydrogène et six interactions hydrophobiques dans le site actif de l'enzyme (**Figure 33**). En effet :

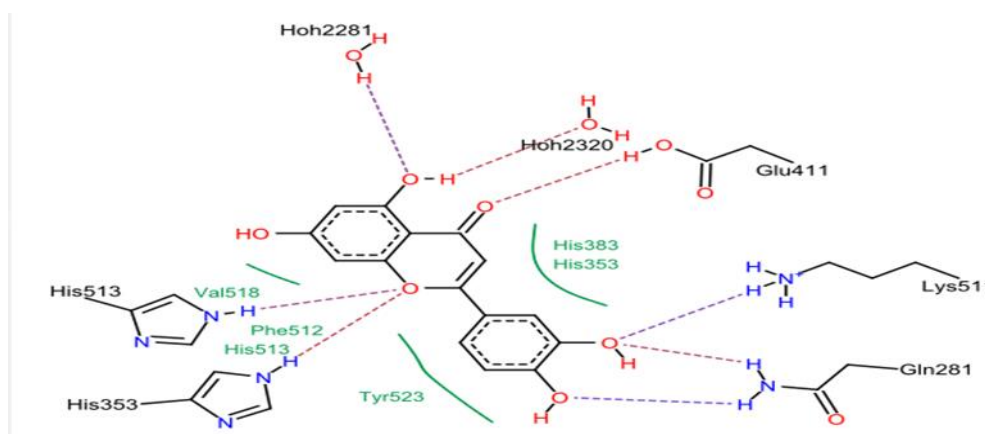
- Une liaison hydrogène est observé entre le carbonyle de l'inhibiteur et le groupement hydroxyle du résidu Glu411 (O11.....O-H-Glu411).

- Trois liaisons hydrogène sont observés entre les 2 groupements hydroxyle situés en position ortho sur le phényle latéral de la lutéoline et les deux fonctions amines des résidus Gln281 (H-O18...H-N-Gln281 et H-O19..... H-N-Gln281) et Lys511 ((H-O18..... H-N-Lys511)).

- Deux liaisons hydrogène sont observées entre l'un des groupements hydroxyle situé sur le cycle benzénique accolé à l'hétérocycle de la lutéoline et les 2 molécules d'eau H<sub>2</sub>O2281 (H-O20.....H-O-H 2281) et H<sub>2</sub>O2320 (O20-H..... ..O-H 2320) qui semblent jouer un rôle prépondérant dans l'activité catalytique de l'enzyme.

- Deux liaisons hydrogène s'établissent entre l'oxygène hétérocyclique de la lutéoline et les azotes des 2 cycles imidazole de His513 (O.....H-N-His513) et His353 (O.....H-N- His 353).

- Les six interactions hydrophobiques sont formées avec les résidus His353, His383, Phe512, His513, Val518 et Tyr523.



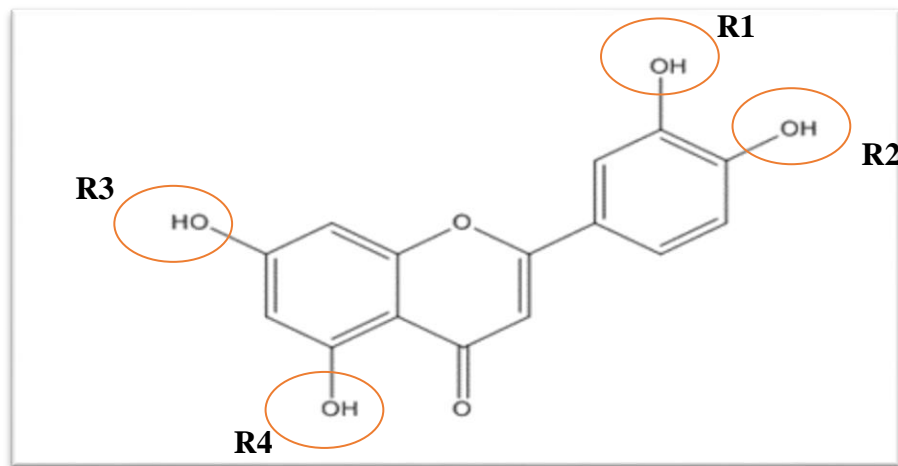
**Figure 33** : Représentation de l'interaction lutéoline-ECA.

### 3 Proposition de nouveaux inhibiteurs de l'ECA

Dans le but de développer de nouveaux inhibiteurs plus efficaces de l'ECA, nous avons utilisé comme structure de départ la lutéoline. Cette dernière a subi deux sortes de modifications structurales : une mono et une bi-substitution.

#### 3.1 Mono-substitution

La monosubstitution a été réalisée en introduisant à chaque fois un nouveau groupement fonctionnel à la place de l'hydroxyle originel situé dans l'une des quatre positions R1, R2, R3 ou R4 (**figure 34**) et sans modifier les hydroxyles des trois autres positions. Les groupements fonctionnels utilisés ainsi que les énergies d'interactions de chaque nouveau composé monosubstitué sont représentées dans le **tableau N°7**.



**Figure 34.** Les positions des radicaux R1, R2, R3, R4 de la substitution

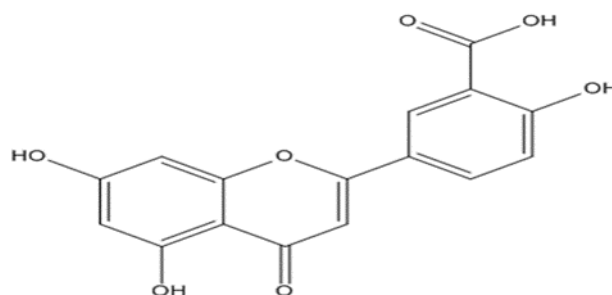
**Tableau 7.** Les résultats de la mono-substitution.

Composé	R1	R2	R3	R4	Score(Kj/mole)
M1	COOH				<b>-39.3693</b>
M2		COOH			<b>-32.5433</b>
M3			COOH		<b>-30.7451</b>
M4				COOH	<b>-26.8400</b>
M5	CH3				<b>-28.1236</b>
M6		CH3			<b>-31.4801</b>
M7			CH3		<b>-28.6203</b>
M8				CH3	<b>-25.8350</b>
M9	NH2				<b>-26.8189</b>
M10		NH2			<b>-29.7311</b>
M11			NH2		<b>-28.886</b>
M12				NH2	<b>-29.7574</b>
M13	NO				<b>-37.5839</b>
M14		NO			<b>-32.2245</b>
M15			NO		<b>-33.3890</b>
M16				NO	<b>-28.0880</b>
M17	SH				<b>-27.0995</b>
M18		SH			<b>-30.7253</b>
M19			SH		<b>-27.4788</b>
M20				SH	<b>-21.8720</b>
M21	I				<b>-26.9336</b>
M22		I			<b>-29.5086</b>
M23			I		<b>-29.6719</b>
M24				I	<b>-25.2010</b>
M25	CL				<b>-26.8168</b>
M26		CL			<b>-30.1383</b>
M27			CL		<b>-30.5750</b>



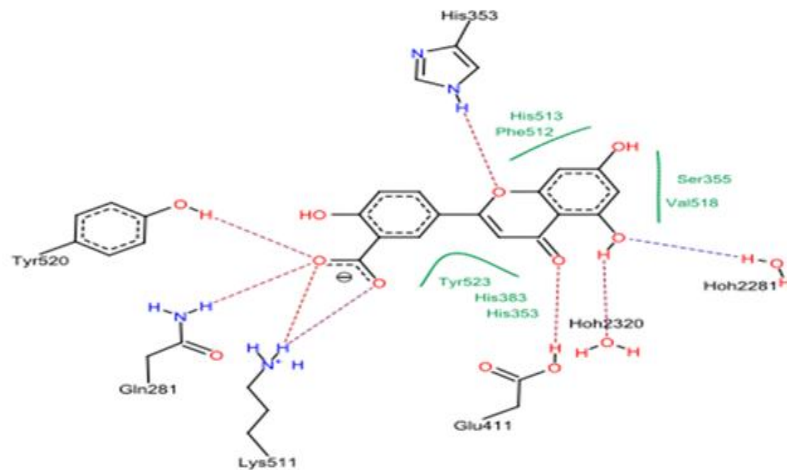
M28				CL	-25.4802
M29	Benzène				-32.7154
M30		Benzène			-33.8757
M31			Benzène		-30.3719
M32				Benzène	-24.7699
M33	Cyclopentane				-27.4671
M34		Cyclopentane			-31.6944
M35			Cyclopentane		-28.4370
M36				Cyclopentane	-22.4637
M37	Pyridine				-29.6626
M38		Pyridine			-33.3767
M39			Pyridine		-29.6058
M40				Pyridine	-25.2422
M41	Pyrimidine				-32.9500
M42		Pyrimidine			-33.4227
M43			Pyrimidine		-27.2085
M44				Pyrimidine	-25.8964
M45	1 ,3 thiazole				-31.5450
M46		1 ,3 thiazole			-31.2888
M47			1 ,3 thiazole		-27.0302
M48				1 ,3 thiazole	-22.9512
M49	Imidazole				-29.4520
M50		Imidazole			-31.9542
M51			Imidazole		-32.6042
M52				Imidazole	-25.0588

L'étape de la mono substitution a permis d'obtenir 52 composés dont 27 d'entre eux ont donné des scores nettement meilleurs que la molécule de départ. Parmi ces 27 inhibiteurs, le composé M1 se révèle comme le meilleur inhibiteur issu de la monosubstitution. En effet, le remplacement de l'hydroxyle en R1 par le groupement carboxyle (figure 35) améliore nettement le pouvoir inhibiteur de la lutéoline dont l'énergie d'interaction passe de -28.29 Kj/mole à -39.36Kj/mole.



**Figure 35**, Structure du composé monosubstitué M1.

L'analyse visuelle révèle que le composé M1 génère un même nombre de liaisons hydrogène que la lutéoline (8 liaisons H) mais se distingue par 7 interactions hydrophobiques au lieu de six dans le cas de la lutéoline (**Figure 36**).



**Figure 36** .Mode d'interaction du composé M1 avec le site actif de l'ECA.

Comme la lutéoline, le composé M1 engage 8 liaisons H avec les mêmes molécules d'eau H<sub>2</sub>O2281 et H<sub>2</sub>O2320 et les mêmes résidus d'acides aminés : Gln281, Lys511, Glu411, et His353. Il est important de souligner le remplacement du résidu His513 par le résidu Tyr520 qui semble jouer un rôle important dans l'activité catalytique de l'ECA. L'interaction du composé M1 avec cet acide aminé serait probablement l'une des raisons de la diminution de son énergie d'interaction avec l'ECA.

La fonction carboxylique implique à elle seule 4 liaisons H dont :

- deux liaisons hydrogène avec la fonction amine de Lys511 (O22 et O23.....H-N-Lys511)
- une liaison hydrogène avec la fonction amine de Gln281 (O23.....H-N-Gln 281)
- une liaison hydrogène avec le groupement hydroxyle de Tyr520 (O23...H-O –Tyr 520)

Les 4 autres liaisons sont formées comme suit :

- l'une a lieu entre l'oxygène de l'hétérocycle du composé M1 et l'azote du cycle imidazole de His353(O10.....H-N-His353)
- une autre a lieu entre le carbonyle de l'hétérocycle et le groupement hydroxyle de Glu411 (O21.....H-O-Glu411)

- les deux dernières sont observées entre l'un des deux groupements hydroxyle du cycle benzénique accolé à l'hétérocycle et les deux molécules d'eau H<sub>2</sub>O2281 (H-O18.....H-H<sub>2</sub>O2281) et H<sub>2</sub>O2320 (O18-H-..... ...O-H<sub>2</sub>O2320). L'interaction du composé M1 avec ces deux molécules d'eau témoigne une fois encore de leur importance dans l'activité de l'ECA

Le composé M1 est par ailleurs stabilisé dans le site actif de l'ECA par d'autres interactions de type hydrophobique impliquant comme dans le cas de la lutéoline les mêmes résidus His513, His383, His353, Phe512, Val518 et Tyr523 avec en plus le résidu Ser355 qui semble être une autre raison pour expliquer la différence de score observée entre les deux molécules.

### 3.2 Bi-substitution

Dans un deuxième temps, nous avons pris comme structure de départ le meilleur composé issu de la mono-substitution à savoir M1 auquel nous avons introduit au niveau des radicaux R2 et R3 et R4 les mêmes groupements utilisés dans l'étape précédente tout en conservant le groupement COOH en position R1.

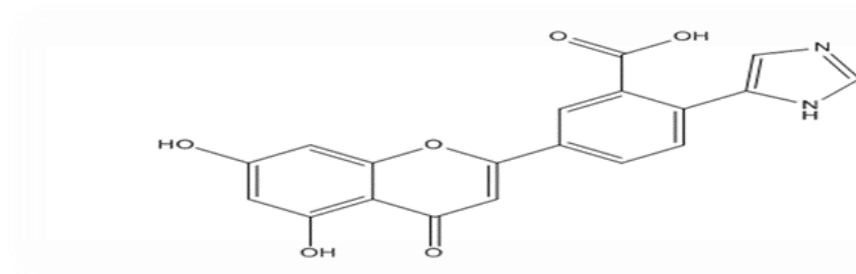
La bi-substitution a généré 39 composés qui ont fait l'objet d'une étude de docking moléculaire par FlexX dont les résultats ainsi que la position des groupement fonctionnels sont représentés dans le Tableau N°8.

**Tableau 8.** Les résultats de la bi-substitution.

	R2	R3	R4	Score (Kj/mole)
B1	COOH			-43.5816
B2		COOH		-37.8677
B3			COOH	-38.6721
B4	CH3			-41.0575
B5		CH3		-38.1327
B6			CH3	-37.2558
B7	NH2			-40.9964
B8		NH2		-40.9014
B9			NH2	-37.5422
B10	NO			-41.3886
B11		NO		-38.7637
B12			NO	-44.9209
B13	SH			-39.8755
B14		SH		-32.9692
B15			SH	-38.1129
B16	I			-41.3359
B17		I		-36.6950
B18			I	-35.1076
B19	CL			-40.9077
B20		CL		-38.4382

B21			CL	-35.3099
B22	BENZENE			-44.8254
B23		BENZENE		-39.9746
B24			BENZENE	-36.6335
B25	CYCLOPENTANE			-42.5319
B26		CYVLOPENTENE		-38.7497
B27			CYCLOPENTENE	-36.3371
B28	PYRIDINE			-44.4492
B29		PYRIDINE		-38.4995
B30			PYRIDINE	-35.2738
B31	PYRIMIDINE			-44.6736
B32		PYRIMIDINE		-38.8601
B33			PYRIMIDINE	-30.7825
B34	1 ,3 THIAZOLE			-44.4606
B35		1 ,3 THIAZOLE		-36.1574
B36			1 ,3 THIAZOLE	-37.9531
B37	IMIDAZOLE			-47.5650
B38		IMIDAZOLE		-38.4857
B39			IMIDAZOLE	-43.1498

La bi-substitution a donné 39 composés dont 15 d'entre eux ont générés de meilleurs scores que le composé M1. Parmi ces 15 inhibiteurs, le composé B37 a présenté la plus faible énergie d'interaction soit -47.56 KJ/mole probablement due à la présence du cycle imidazole remplaçant l'hydroxyle en position R2 (**figure 43**).

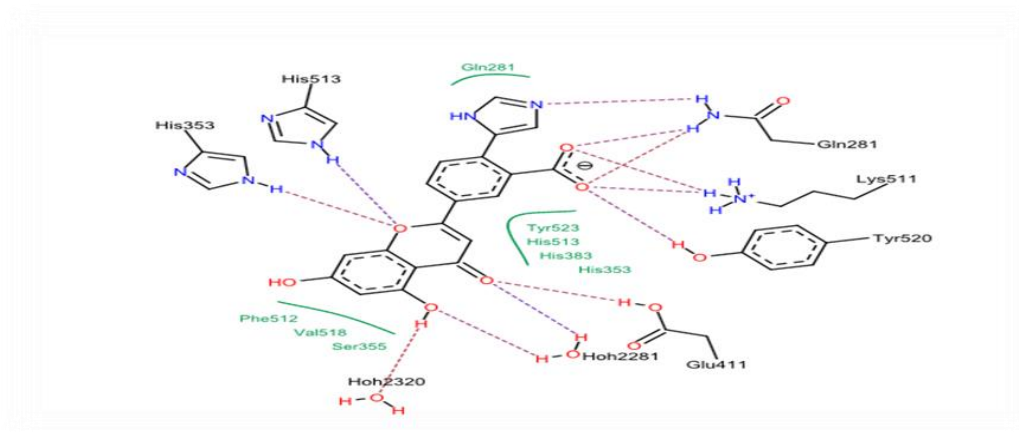


**Figure 37.** Structure de composé bi-substitué B37.

Le composé B37 se distingue par la mise en place dans le site actif de l'ECA d'un nombre plus important d'interactions que le composé monosubstitué M1. En effet il y a formation de 12 liaisons hydrogène dont 8 sont établies avec les mêmes acides aminés déjà observés dans les cas de la lutéoline et le composé M1, à savoir : Gln281, Lys511, Glu411, His353, His513 et Tyr520. L'interaction du composé B37 avec Tyr520 confirme, avec le composé M1, l'importance du rôle que joue cet acide aminé dans l'activité catalytique de l'ECA ce qui expliquerait en partie la très faible énergie d'interaction générée lors de la

formation du complexe B37-ECA. Les 4 autres liaisons hydrogène sont formées avec les 2 molécules d'eau les plus importantes du site actif de l'ECA à savoir H<sub>2</sub>O2281 et H<sub>2</sub>O2320 qui rappelons-le ne forment que seulement 2 liaisons H aussi bien avec la lutéoline qu'avec le composé M1.

Enfin, le composé B37 est stabilisé par 8 interactions de type hydrophobique avec les mêmes résidus d'acides aminés que dans le cas du composé M1, à savoir : His513, His383, His353, Phe512, Val518, Tyr523, Ser355 avec en plus le résidu Gln281 (**figure 38**). L'interaction hydrophobique supplémentaire observée avec le résidu Gln281 serait, par rapport au composé M1, une autre raison pour expliquer l'amélioration de l'énergie d'interaction du composé B37 avec l'ECA



**Figure 38.** Mode d'interaction du composé bi-substitué B37 avec le site actif de l'ECA.

L'avantage du programme FlexX est de fournir des informations détaillées sur les liaisons H que forme le composé B37. En effet :

- Une liaison hydrogène est observée entre l'atome d'azote du cycle imidazole du composé B37 et la fonction amine de Gln281 (N12.....H-N-Gln281).
- La fonction carboxylique portée en R1 établit 5 liaisons H :
  - deux sont observés avec la fonction amine de Gln281 (O8.....H-N-Gln 281) et (O9.....H-NGln281).
  - Deux autres sont observés avec les fonctions amine portées par la chaîne latérale de Lys511 (O8.....H-N- Lys 511) et (O9.....H-N-Lys 511).

- La cinquième est enfin observée avec le groupe hydroxyle du Tyr520 (O8.....H-O-Tyr 520)
- Le carbonyle de l'hétérocycle forme deux liaisons H dont l'une avec la fonction carboxylique de la chaîne latérale de Glu411 (O20.....H-O-Glu 411) et l'autre avec la molécule d'eau H<sub>2</sub>O2281 (O20 .....H-O-H-2281)
- Un des hydroxyles du cycle benzénique accolé à l'hétérocycle établit deux liaisons hydrogène avec les deux molécules d'eau H<sub>2</sub>O2281 (H-O27.....H-O-H-2281) et H<sub>2</sub>O2320 (O-H27.....O-H<sub>2</sub>O2320).
- L'oxygène de l'hétérocycle forme deux liaisons H avec les atomes d'azote des cycles imidazole de His353 (O16..... H-N-His353).et His513 (O16.....H-N-His513).

#### 4 Prédiction des propriétés ADME

Nous avons jugé utile de compléter notre travail en déterminant les propriétés ADME des principales molécules obtenues par substitution. A ce titre nous avons utilisé le serveur SwissADME pour prédire les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétique des meilleurs composés M1 et B37 provenant respectivement de la mono et la bisubstitution. Leurs résultats sont comparés à ceux d'une molécule de référence, notamment le ramipril qui est utilisé comme médicament pour le traitement de l'hypertension artérielle.

##### 4.1 Propriétés physico-chimiques

Le tableau 09 montre que les deux composés M1 et B37 comme le ramipril répondent parfaitement à la règle de Lipinski qui préconise que tout composé ne validant pas au moins trois des cinq critères est susceptible de poser des problèmes d'administration par voie orale.

**Tableau 09.** Propriétés physicochimiques des composés M1, B37 et du ramipril

Propriétés	Standard (ramipril)	M1	B37
Formule	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
PM (g/mol)	416.51	314.25	364,31
nLF	11	2	3
nombre d'accepteur d'hydrogène (nON)	6	7	7

<b>nombre de donneurs d'hydrogène (nOHNH)</b>	2	4	4
<b>Log P</b>	2.23	1.71	2.09
<b>TPSA Å<sup>2</sup></b>	95.94	128.20	136.65
<b>Règle de Lipinski</b>	Conforme	conforme	Conforme
<b>Règle de Veber</b>	Pas conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme
<b>Solubilité dans l'eau</b>	Modérément soluble	Soluble	Modérément soluble
<b>Accessibilité à la synthèse</b>	4.23	3.14	3,31

Les deux composés M1 et B37 répondent également par des valeurs positives à la règle de Veber et ce contrairement au standard ramipril dont le nombre de liaisons flexibles est supérieur à 10.

Les résultats des deux règles de Lipinski et de Veber nous permettent de conclure que nos deux molécules possèdent une bonne biodisponibilité orale.

Des analyses complémentaires sur les propriétés physico-chimiques des deux composés M1 et B37 ont permis de montrer que le composé M1 est facilement soluble dans l'eau alors que le composé B37 comme le ramipril est moyennement soluble. En se référant au ramipril, nous pouvons conclure que nos deux molécules peuvent se dissoudre dans les milieux aqueux tels que le sang afin de parvenir à leur lieu d'action.

Enfin, le dernier test se rapportant à la synthèse montre que les deux molécules M1 et B37 avec des valeurs respectives de 3.14 et 3.31 peuvent être comme le ramipril facilement synthétisées.

#### 4.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il était judicieux de compléter le travail par une analyse de quelques propriétés pharmacocinétiques des deux composés M1 et B37 à l'aide du serveur SwissADME afin de vérifier si les deux composés ont des chances d'être des candidats médicament (**tableau 10**).

**Tableau 10.** Propriétés pharmacocinétiques.

Propriétés	Standard (Ramipril)	M1	B37
<b>Absorption Gastro-Intestinale</b>	Elevé	Elevé	Faible
<b>Perméabilité Hémato-Encéphalique (BBB)</b>	Négative	Négative	Négative
<b>InhibitionCYP1A2</b>	Négative	Négative	Négative
<b>InhibitionCYP2C19</b>	Négative	Négative	Négative
<b>InhibitionCYP2C9</b>	Négative	Négative	Négative
<b>InhibitionCYP2D6</b>	Positif	Positif	Négative
<b>InhibitionCYP3A4</b>	Positif	Négative	Négative

Les résultats montrent que le composé M1 comme le ramipril dispose d'une perméabilité gastro-intestinale plus élevée que celle du composé B37. Par ailleurs, ces composés ne peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique ce qui est un atout en leur faveur.

Concernant l'inhibition des CYP, nous constatons que le composé B37 n'inhibe aucun CYP alors que le composé M1 comme le standard ramipril inhibe le même CYP2D6.

Ces différentes propriétés nous permettent de conclure que les deux composés M1 et B37 ont de fortes chances de devenir des candidats médicaments.





# **Conclusion et Perspectives**



Notre travail de master avait pour objectif majeur l'acquisition des compétences en simulation informatique, plus précisément le docking moléculaire par FlexX, afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, cible thérapeutique pour le traitement de l'hypertension artérielle. Pour atteindre cet objectif nous avons réalisé plusieurs étapes.

Dans un premier temps et pour tester la fiabilité du programme utilisé « FlexX » nous avons effectué trois tests :

- le premier test consiste à calculer l'écart quadratique moyen ou RMSD de 100 complexes choisis aléatoirement de la PDB dans le but de simuler la conformation du ligand par FlexX par rapport à celle obtenue par cristallographie au niveau de la PDB. Le test a montré que 67% des résultats sont inférieurs à 2 Å ce qui témoigne de la fiabilité du programme FlexX.

- le deuxième test est une analyse visuelle permettant de montrer s'il y a ou pas superposition du ligand simulé par FlexX par rapport au ligand co-cristallisé de la PDB. Dans le cas du complexe 1UZE (code PDB de l'enzyme ECA), les résultats ont montré qu'il y a une bonne superposition du ligand EAL simulé par FlexX avec le ligand co-cristallisé avec une valeur de RMSD égal à 0.92 Å de la PDB. Ceci apporte la preuve que le programme FlexX est en effet fiable

- le dernier test consiste à calculer le coefficient de corrélation linéaire existant entre les énergies d'interaction de 39 inhibiteurs de l'ECA issus de la littérature et les valeurs de leur IC<sub>50</sub> déterminées expérimentalement. Un coefficient de corrélation d'une valeur de 0.58 a été obtenu montrant encore une fois la fiabilité du programme FlexX.

Ces trois tests nous permettent de considérer FlexX comme un programme de docking moléculaire hautement performant qui peut être utilisé sans trop de risques d'erreurs pour simuler l'inhibition de l'ECA.

Suite à ces tests de fiabilité de FlexX nous nous sommes fixés comme autre objectif de développer de nouveaux inhibiteurs plus puissants de l'ECA. Pour ce faire nous nous sommes servis de la lutéoline comme structure de départ car il s'agit d'un composé naturel qui a montré le meilleur CI<sub>50</sub> (23µM) parmi plusieurs autres flavonoïdes utilisés dans une étude inhérente à l'inhibition de l'ECA.

Avant de proposer de nouveaux inhibiteurs de l'ECA, nous avons jugé utile de simuler d'abord le mode d'interaction de la lutéoline avec l'ECA (code 1UZE) qui a donné une énergie d'interaction de -28.29Kj/mole. Afin d'améliorer cette énergie d'interaction, nous avons procédé à des modifications structurales du squelette de base de la lutéoline par différentes substitutions des hydroxyles portés en positions R1, R2, R3 et R4. La

monosubstitution a permis d'améliorer l'énergie d'interaction comme en témoigne le composé M1 qui a fourni la meilleure énergie d'interaction (-39.36 KJ/mol). A partir de ce dernier, une série de bisubstitutions a été réalisée faisant ressortir le composé B37 avec la meilleure énergie d'interaction (-47.56 KJ/mole).

Afin de valider les résultats de la mono et bi-substitution, il était indispensable de vérifier les propriétés ADME des deux composés M1 et B37. La prédiction des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des composés **M1** et **B37** grâce au serveur SwissADME a permis d'aboutir à des résultats révélateurs d'une bonne potentialité de ces deux composés à devenir des candidats médicament.

En termes de perspectives d'avenir, ce travail pourrait être complété et prolongé par une étude expérimentale *in vitro* et/ou *in vivo* afin de valider nos résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*



**Références  
bibliographique**



- [1] <https://www.memoireonline.com/01/16/9417/Prevalence-de-lhypertension-arterielle--Mbujimayi-cas-de-la-commune-de-la-Kanshi.html>
- [2] F. Suisse and D. Cardiologie, “de Cardiologie L ’ hypertension artérielle,” (2017).
- [3] Mohan S., Campbell N.R. Salt and high blood pressure. Clin Sci (Lond). 117(1):1-11. (2009).
- [4] <https://www.memoireonline.com/01/16/9417/Prevalence-de-lhypertension-arterielle--Mbujimayi-cas-de-la-commune-de-la-Kanshi.html>
- [5] <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/risques/traitement-hypertension-arterielle-diabete>
- [6] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/hypertension-art%C3%A9rielle/traitement-m%C3%A9dicamenteux-de-l-hypertension-art%C3%A9rielle>
- [7] [https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa\\_4086\\_antihta.htm](https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4086_antihta.htm)
- [8] Y. Wang and G. Oliver, “Current views on the function of the lymphatic vasculature in health and disease,” Genes Dev., vol. 24, no. 19, pp. 2115–2126, (2010) .
- [9] J. Blacher and M. Safar, “Physiopathologie de l’hypertension artérielle essentielle,” EMC - Cardiol., vol. 3, no. 2, pp. 1–7, (2008).
- [10] [https://www.google.com/search?q=pression+maximale+et+pression+minimum&client=firefox-b-d&sxsrf=ALeKk02HLUZfOkycH-N2pLtho2JBB9lOQ:1617977341774&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwi3x9elq\\_HvAhXxnVwKHR7gCusQ\\_AUoAXoECAEQAw&biw=1384&bih=758#imgrc=RWhCUSX7N28UrM](https://www.google.com/search?q=pression+maximale+et+pression+minimum&client=firefox-b-d&sxsrf=ALeKk02HLUZfOkycH-N2pLtho2JBB9lOQ:1617977341774&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwi3x9elq_HvAhXxnVwKHR7gCusQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1384&bih=758#imgrc=RWhCUSX7N28UrM)
- [11] J. Blacher et al., “Prise en charge de l ’ hypertension artérielle de l ’ adulte recommandation,” pp. 1–4, (2013).
- [12] H. Milon, “Hypertension artérielle,” Arch. des Mal. Du Coeur des Vaiss. - Prat., no. 93 SUPPL., pp. 23–25, (2000).
- [13] kada.K et Benmansour. W, “Le polymorphisme d’insertion / délétion du gène de l’enzyme de conversion de l’angiotensine I et association aux valeurs de la PAS et PAD chez une population féminine Remerciements.”10- 48 (2017).
- [14] L HTA, “I - QUELQUES DEFINITIONS Hypertension artérielle permanente Prévalence,” service de médecine de premier recours pp. 1–7.
- [15] A. Marie Leclerc, “L’expérience des Hommes Atteints d’Hypertension Arterielle,” (2013).
- [16] Kearney PM, Whelton M.Reynolds K et al. Global Burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet., 365(9455): 217-223. (2005)

- [17] Audrey G, université paris val-de-marine faculté de médecine de créteil, "thèse pour le diplôme d'état docteur en médecine discipline : médecine générale prise en charge de l'hta en pratique courante de médecine général. Exploitation d'une série de 2045 sujets (étude EPIMIL) thèse pour le diplôme discipline , p : 0-61, (2010).
- [18] <http://www.santenews-dz.com/pr-djamaledine-nibouche-lhypertension-arterielle/>
- [19] <https://www.radioalgerie.dz/news/fr/reportage/86323.html>
- [20] [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85334/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_fre.pdf;jsessionid=B25ECF1C3033E960F13C64FF5B9EB866?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85334/WHO_DCO_WHD_2013.2_fre.pdf;jsessionid=B25ECF1C3033E960F13C64FF5B9EB866?sequence=1)
- [21] R.Henein, "Communiqué de presse Algérie Sanofi Algérie confirme son engagement dans la prise en charge de L'hypertension artérielle à l'occasion de la Journée mondiale," no. Page 53, (2020).
- [22] Ouologuem N. Place de l'hypertension artérielle dans la pathologie cardiovasculaire dans le district de bamako en 2002. Thèse de Médecine. 15-17.(2005).
- [23] Cudennec T., Faucher N. L'hypertension artérielle chez le sujet âgé. Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française, Paris. 1-3.(2002).
- [24] Chamontin B. Hypertension artérielle de l'adulte : épidémiologie, étiologie, Physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle. 6-8.(2005).
- [25] faculté de médecine paris-ile-de France-ouest. Hypertension artérielle essentielle.
- [26] Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S., Larson M.G., Kannel W.B., D'Agostino R.B., et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA J Am Med Assoc. 287 (8) : 1003-10. (2002).
- [27] Krzesinski J.M. Epidémiologie de l'hypertension artérielle. Rev Med Liege. 57: 142-147.(2002).
- [28] Wang N.Y., Young J.H., Meoni L.A., Ford D.E., Erlinger T.P., Klag M.J. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. Arch Intern Med. 168(6): 643-648.(2008).
- [29] Kupper N., Willemsen G., Riese H., Posthuma D., Boomsma D.I., de Geus E.J.C. Heritability of 37 daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. Hypertension. 45(1): 80-5. (2005).
- [30] Ducimetière P. Surpoids, hypertension artérielle et mortalité : épidémiologie et facteurs familiaux. Revue du praticien. 44(13): 6-8.(1994).

- [31] Abdelkhiran C., Azzouzi L., Bennis K., Bentalha S., Bougteb H., Chraibi S., Chraibi N., Dembri K., et al. L'hypertension artérielle de l'adulte, Recommandations de Bonne Pratiques Médicales. 31-36.(2010).
- [32] Godet-Thobie H., De Peretti C., Vernay M., Noukpoape A., Salanave B., Castetbon K. (2008). Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 479, 480.(2006-2007).
- [33] Chibane A. Prise en charge de l'hypertension artérielle chez le diabétique. Le Fascicule de la Santé. 5 : 1. (2006).
- [34] Mohan S., Campbell N.R. Salt and high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 117(1):1-11.(2009).
- [35] Motamed S., Pechère-Bertschi A. Hypertension artérielle. Hôpitaux universitaires de Genève. 4-16. (2013).
- [36] Kaplan M.M. Ethnic aspects of hypertension. 344 : 450-452. (1994).
- [37] Rutledge D.R. Race and hypertension what is clinically relevant. Review, *Journal Article*. 47(6): 914-932. (1994).
- [38] Laraoui, A. Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédiposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire (Pour l'obtention du doctorat biochimie). Rabat : Université Mohammed v-agdal, 197p.(2006).
- [39] Diall Amadou Aly. Etude des aspects pharmaco-epidemiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du point G. thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie : faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie, 98p.(2011).
- [40] Dzau, V. J., Bernstein, K., Celermajer, D., et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *American Journal of Cardiology*, 88(9), 1-20.(2001).
- [41] R. Natesh, S. L. U. Schwager, E. D. Sturrock, and K. R. Acharya, "Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex," *Nature*, vol. 421, no. 6922, pp. 551–554, (2003), doi: 10.1038/nature01370.
- [42] H. H. Rotmensch, P. H. Vlasses, and R. K. Ferguson, "Angiotensin-converting enzyme inhibitors," *Med. Clin. North Am.*, vol. 72, no. 2, pp. 399–425, (1988), doi: 10.1016/S0025-7125(16)30776-3.
- [43] D. Crisan and J. Carr, "Angiotensin I-converting enzyme: Genotype and disease associations," *J. Mol. Diagnostics*, vol. 2, no. 3, pp. 105–115, (2000), doi: 10.1016/S1525-1578(10)60624-1.

- [44] H. A. El-Dorry, C. B. Pickett, J. S. Mac Gregor, and R. L. Soffer, "Tissue-specific expression of mRNA for dipeptidyl carboxypeptidase isoenzymes," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 79, no. 14 I, pp. 4295–4297. (1982 Jul)
- [45] Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.*, 86: 1343-1346. (1990).
- [46] Giner, V., Poch, E., Bragulat, E., Oriola, J., Gonzalez, D., Coca, A., De La Sierra, A., Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension.*, 35: 512–517. (2000).
- [47] Agachan, B., Isbir, T., Yilmaz, H., Akoglu, E., Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. *Experimental & Molecular Medicine.*, 35: 549–545.(2003).
- [48] Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertension.*, 15: 1579-1592.(1997).
- [49] B. Baudin, "Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis," *Pathol. Biol.*, vol. 53, no. 3, pp. 183–188, (2005), doi: 10.1016/j.patbio.2004.09.003.
- [50] Z. Cakmak, D. Des, S. Et, and T. Des, "Zaliha Cakmak Optimisation D ' Un Test D ' Inhibition De L ' Enzyme De Conversion De L ' Angiotensine-I," (2008)
- [51] Y. Chevalier, "Les inhibiteurs de l ' enzyme de conversion: dumas-01923269," (2018).
- [52] Lentz K.E, Skeggs L.T, Woods K.R, Kahn J.R et Shumway N.P. The amino acid composition of hypertensin II and its biological relationship to hypertensin I. *J. Exp. Med.* 1035:183-191.(1956).
- [53] Soubrier F, Wei L, Hubert C, Clauser E, Alhenc-Gelas F et Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I-converting enzyme: II. Structure-function. Gene polymorphism and clinical implications. *J. Hypertens.*;P:599-604. (1993)
- [54] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>
- [55] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MIbioch/POLY.Chp.3.2.html>
- [56] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>



- [57] [http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/2011\\_Angers\\_Faure\\_Angiotensine/co/02-Mode\\_action-Proprietes\\_pharmacologiques.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/2011_Angers_Faure_Angiotensine/co/02-Mode_action-Proprietes_pharmacologiques.html)
- [58]- Gomez.C. Elaboration de nouveaux inhibiteurs mixtes ECA/ECE pour le traitement del'hypertension. Autre. Université d'Orléans Français. Page 56, (2008).
- [59] <https://www.guidechem.com/encyclopedia/captopril-dic25735.html>
- [60]- Gomez.C. Elaboration de nouveaux inhibiteurs mixtes ECA/ECE pour le traitement del'hypertension. Autre. Université d'Orléans, Français. Page 58.(2008).
- [61] <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450877>
- [62] <https://www.guidechem.com/encyclopedia/captopril-dic25735.html>
- [63] <https://bioinfo-fr.net/la-modelisation-moleculaire>.
- [64] Daissa.F Contribution à la modélisation des biomolécules et leurs interactions : Inhibition de l'Acétylcholinestérase et le Butyryl cholinestérase (AChE/BChE) / par une nouvelle classe des dérivées. Université Mohamed Khider de Biskra Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie Département des Sciences de la Matière.128 p.(2019).
- [65]Tifourak D. Etude par Docking Moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse. Université 8 Mai 1945 Guelma Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière Département des Sciences de la Matière Mémoire de fin d'études Master 58 p(2019).
- [66] Bouchagra.S. Thèse de doctorat, modélisation des interactions proteinepetites molécules: étude de la relation structure – fonction dans le cas des lipases. Université Badji Mokhtar-Annaba, p74. (2018).
- [67] El hadj said.K. .Diplôme de master en chimie. Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des Tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire, université de Tlemcen,50p (2016).
- [68] Nicolas C. Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin. Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay Préparée à l'Université Paris-Sud .Spécialité de doctorat: Sciences de la vie et de la santé(2019).p38- 39.
- [69] [http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/2009\\_Strasbourg\\_Pigault\\_ForcesIntermoleculaires/co/11\\_Contentu\\_FI.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/2009_Strasbourg_Pigault_ForcesIntermoleculaires/co/11_Contentu_FI.html)
- [70] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/STbioch/POLY.Chp.17.3.html>
- [71] <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.youtube.com>

- %2Fwatch%3Fv%3Dj9i0pm9PgxI&psig=AOvVaw38eHIYGoWGRAAGMrRfu6Qm&ust=1611077070706000&source=images&cd=vfe&ved=0CA0QjhxqFwoTCNCS6\_b\_pe4CFQAAAAdAAAAABAD (Mise en ligne par : The Sciences, (30 août 2019).
- [72] Ghadhab E.L. et SOUFLIM Application du Docking moléculaire par SURFLEX Pour la mise en évidence des nouveaux inhibiteurs de la Kinase dépendante de la cycline 2 (CDK2). Université des Frères Mentouri Constantine1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie .82p. (2020).
- [73] Shibata, D., Slusarenko, A., Casey, R., Hildebrand, D., Bell, E. Lipoxygenases. *Plant Molecular Biology Reporter*. 12. p41. (1994).
- [74] Monge A. Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche « in silico » de nouveaux composés bioactifs. Thèse de doctorat d'université : Chimie Informatique et Théorique. Orléans : Université d'Orléans. France. (2006). p154.
- [75] Mokrani E.H. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Mémoire de Magister en Biochimie : Université Mentouri. Constantine. Algérie. 75p.(2012).
- [76] Chianchen Y. beware of docking ! .*celpress*..18p. (2015).
- [77] [https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/allversions/what\\_is\\_vmd.html](https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/allversions/what_is_vmd.html)[78] Böhm H.J. LUDI: rule-based automatic design of new substituents for enzyme inhibitor leads. *J Comput Aided Mol Des*. 6,593 -606.(1992).
- [78] Böhm H.J. 1992. LUDI: rule-based automatic design of new substituents for enzyme inhibitor leads. *J Comput Aided Mol Des*. 6, 593 -606.
- [79] Daina, A. *et al.* SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* 7, 42717; doi: 10.1038/srep42717 (2017).
- [80] M. Vieth, J. D. Hirst, A. Kolinski, and C. L. Brooks, "Assessing energy functions for flexible docking," *J. Comput. Chem.*, vol. 19, no. 14, pp. 1612–1622, (1998).
- [81] H. A. Gabb, R. M. Jackson, and M. J. E. Sternberg, "Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information," *J. Mol. Biol.*, vol. 272, no. 1, pp. 106–120, (1997).
- [82] <https://fr.khanacademy.org/math/be-5eme-secontaire-2h2/x741278364a599ec1/statistiques/x741278364a599ec1:nuage-de-points-et-correlation/a/correlation-coefficient-review>

- [83] Kirchmair J., Markt P., Distinto S., Wolber G., Langer T. Evaluation of the performance of 3D virtual screening protocols: RMSD. *Journal of Computer Aided Molecular Design*. 22:213-228, (2008). doi: 10.1007/s10822-007-9163-6.
- [84] Merzoug. A Recherche de nouvelles molécules bioactives par criblage virtuel et applications à l'inhibition de la peptide déformylase. THESE En vue de l'obtention du diplôme de doctorat en sciences 14-128 (2018)
- [85] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 46:3-26. (2001).
- [86] Gupta P. K. *Illustrated Toxicology: With Study Questions*. Elsevier, 1st Edition. (2018) : 67-106. doi : 10.1016/B978-0-12-813213-5.00002-
- [87] Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H. Y., Smith B. R., Ward K. W., Kopple K. D. the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Molecular Properties That Influence Chem*. 45, 2615-2623. (2002).
- [88] <https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/la-solubilite-s1018>
- [89] Ertl, P., Schuffenhauer, A. Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *J Cheminform*. 1, 8 (2009). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-1-8>
- [90] Pharmacocinétique : ABSORPTION –Pharmacomédicale.org. [Enligne]. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption>.
- [91] Bodor N., Buchwald P. Recent advances in the brain targeting of neuropharmaceuticals by chemical delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 36 (2-3): 229–254. doi: 10.1016/s0169-409x(98)00090-8. (1999).
- [92] A.M. Taburet\*, V. Furlan\*. Le système des cytochromes P450 : définition, rôle et implication dans la pharmacocinétique des anti-infectieux 12-17. (2000)
- [93] Chikhi A and Bensegueni A. (Comparative Study of the Efficiency of Three Protein-Ligand Docking Programs). *Journal of Proteomics & Bioinformatics*, 2008; 1; 161-165.
- [94] Mokrani E. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Mémoire de Magister d'université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri de Constantine. Algérie., (2012).

[95] Chikhi A, Bensegueni A. (In Silico Study of the Selective Inhibition of Bacterial Peptide Deformylases by Several Drugs). *Journal of Proteomics and Bioinformatics*, 3: 061-065. (2010).

[96] M. Quin, S. Garcia-vallve, and G. Pujadas, “Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Activity by Flavonoids : Structure-Activity Relationship Studies,” vol. 7, no. 11, pp. 1–11,( 2012), doi: 10.1371/journal.pone.0049493.



# **Annexes**



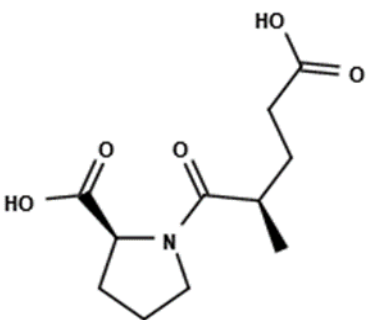
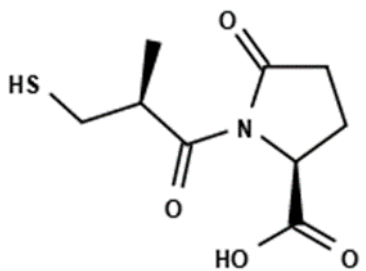
**Annexe 1.** Les valeurs de RMSD des 100 complexes protéine/ligand étudiés.

Composé N°	Code PDB	code ligand	RMSD (A °)
(1)	3L4w	MIG	0.88
(2)	5NN3	CSO	6.50
(3)	3L4X	NR3	6.11
(4)	3L4Y	NR4	1.84
(5)	3LAZ	SSD	1.42
(6)	4K9H	1QU	0.98
(7)	4KE0	1R8	0.59
(8)	4KE1	1R6	0.52
(9)	4KYH	ZST	1.20
(10)	4LPF	3TR	0.63
(11)	4LXA	1YS	4.27
(12)	4LXM	1YU	3.74
(13)	4M2V	BZI	1.19
(14)	4M2W	ETS	1.20
(15)	4MGV	D5I	1.44
(16)	4MO8	2VQ	1.72
(17)	4UF4	O2V	1.25
(18)	4XTY	44L	0.80
(19)	4ZWX	4KZ	3.72
(20)	1NDY	FR3	0.59
(21)	1W4L	FR4	0.72
(22)	1Z3N	3NA	0.67
(23)	1ZGB	A1E	3.53
(24)	1ZS0	E1N	1.33
(25)	1ZVX	F1N	1.17
(26)	2AID	THK	2.23
(27)	2BQV	A1A	2.45
(28)	2CBZ	ATP	2.82
(29)	2FDU	D1G	1.39
(30)	2HVN	ZST	0.63
(31)	5KIT	6TA	7.88
(32)	6H5X	XPE	6.11
(33)	4APH	PE4	2.01
(34)	4CA6	3EF	2.68
(35)	2XY9	3ES	1.85
(36)	4O15	2PI	3.28
(37)	1AX9	EDR	0.72
(38)	1DX6	GNT	0.69

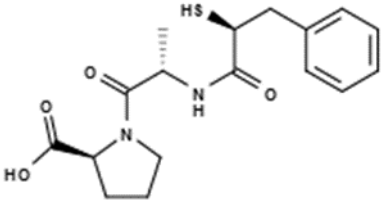
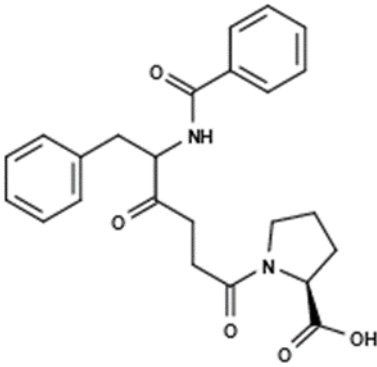
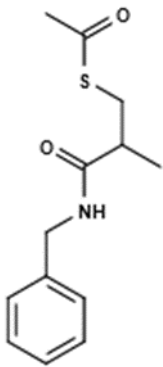
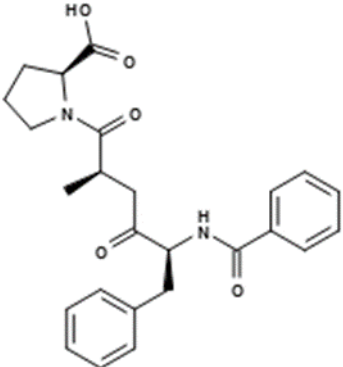
(39)	1E66	HUX	2
(40)	1GPN	HUB	1.28
(41)	2ACK	EDR	0.43
(42)	6ATB	BWA	2.04
(43)	3DHD	NMN	3.01
(44)	2WHR	K27	0.77
(45)	2XUD	DME	1.38
(46)	3M3D	PG4	3.13
(47)	3ZLU	1KA	2.63
(48)	4M0E	1YL	0.60
(49)	5FOG	GCB	0.65
(50)	6EWK	RMO	4.41
(51)	1AIM	ZYA	1.16
(52)	1UZE	EAL	0.92
(53)	1Z3N	3NA	0.67
(54)	1S9T	QUS	0.58
(55)	1TT1	KAI	0.30
(56)	2FDV	TOL	0.81
(57)	2Q81	RDC	0.41
(58)	2R3M	SCX	1.00
(59)	2OAD	GTB	0.70
(60)	2R3R	6SC	0.92
(61)	3MW1	MIH	1.03
(62)	3OCS	746	2.25
(63)	3PJ3	04L	0.44
(64)	3SMO	AEK	0.44
(65)	3U2C	SUZ	3.69
(66)	3VEU	OGO	0.80
(67)	3WK4	SOA	1.01
(68)	3IN8	FYI	1.75
(69)	3QXM	NDZ	0.37
(70)	3WS8	X4C	0.40
(71)	4CQ0	SXS	1.26
(72)	4GCA	2X9	0.74
(73)	4GQR	MYC	2.58
(74)	4I0D	1B7	0.99
(75)	4JP9	1M5	0.48
(76)	4M2R	BZ1	3.50
(77)	4MRW	MRW	2.02
(78)	4MSO	2ZX	0.54
(79)	4MSA	2ZM	0.84
(80)	4RFZ	3OV	1.24
(81)	4Y30	49L	1.68
(82)	5AXP	4LK	3.42
(83)	5Q07	95Y	2.21

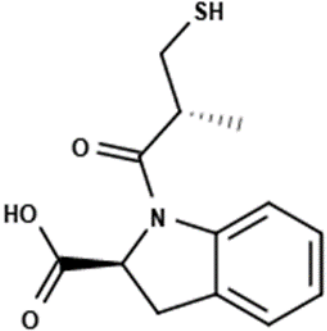
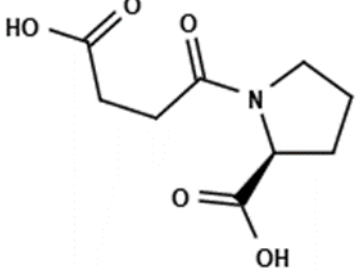
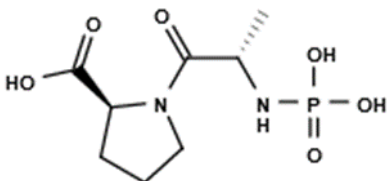
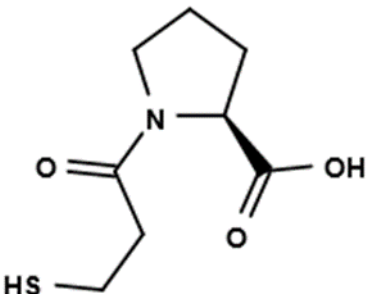
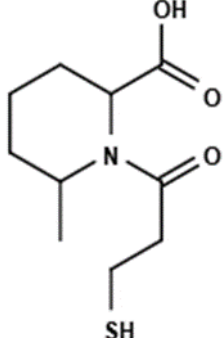
(84)	5Q09	96A	8.93
(85)	5Z5U	96U	0.43
(86)	5Z9K	99X	1.63
(87)	6CZV	FOX	1.79
(88)	6FAF	D3B	2.02
(89)	6FAG	EON	3.16
(90)	6HDQ	FZE	2.25
(91)	5ZAN	9A6	6.03
(92)	6HSK	GOK	1.25
(93)	6MO7	JWA	3.99
(94)	6MSA	JY4	3.68
(95)	6NCG	KJD	1.33
(96)	2ACK	EDR	1.06
(97)	3IN7	AYQ	1.74
(98)	3IMJ	AYI	4.07
(99)	3IMD	FYQ	1.85
(100)	2Z5X	HRM	1.65

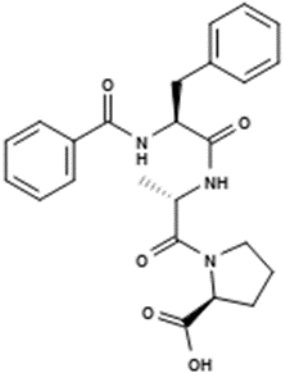
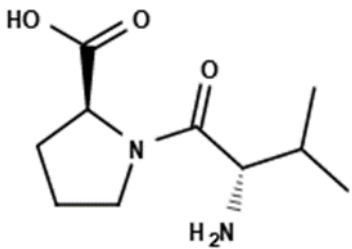
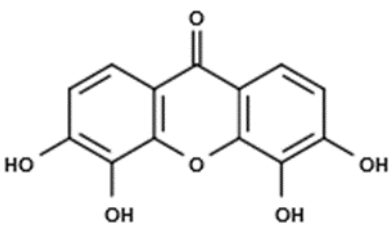
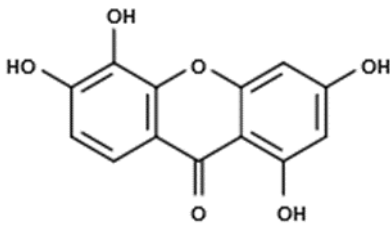
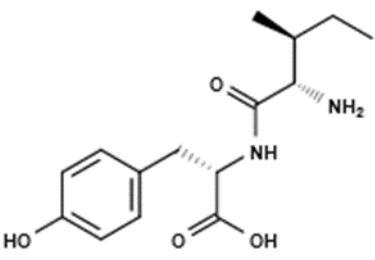
**Annexe 2.** Les structures des 39 inhibiteurs de l'ECA, les valeurs de leurs  $IC_{50}$ , leurs  $LogIC_{50}$  et leurs scores

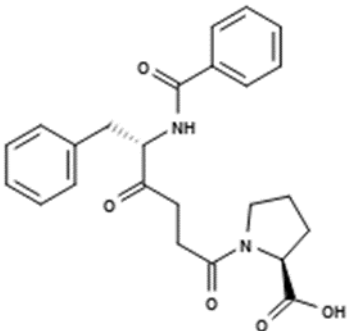
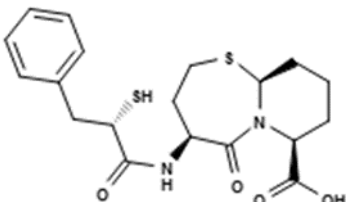
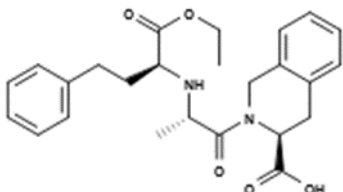
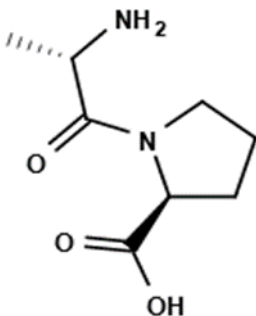
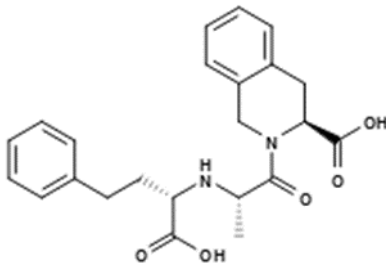
compound	structure	$IC_{50}$ ( nM )	Log $IC_{50}$	Score
01		4897.79	3.6900001	-39.0139
02		8.91	0.949877	-30.0888

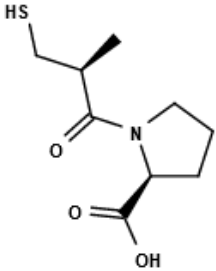
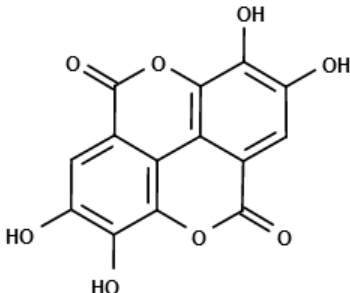
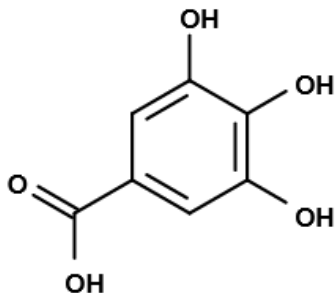
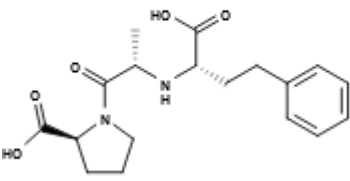
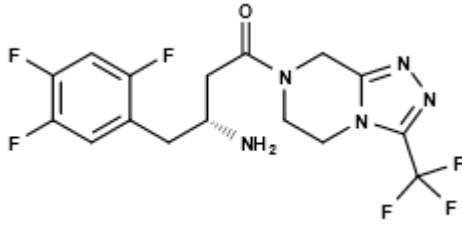
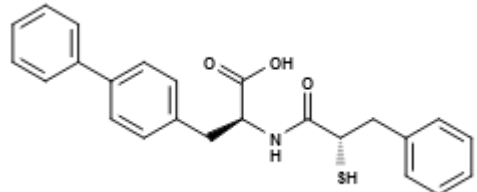


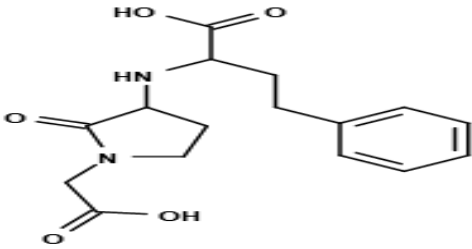
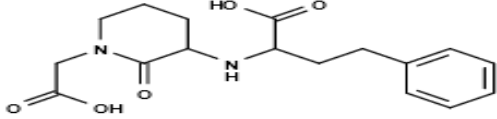
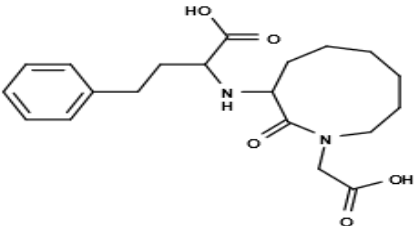
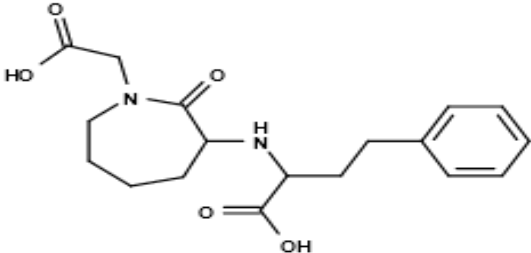
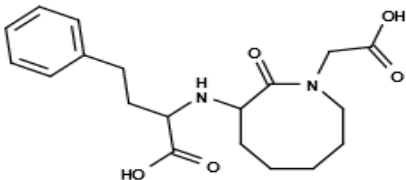
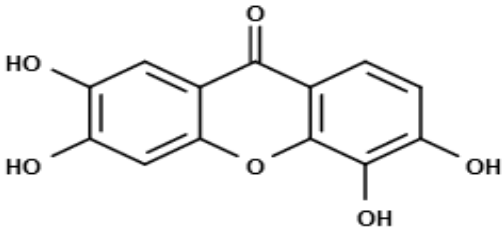
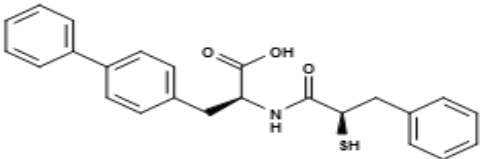
03		30	1.477121	-40.1476
04		70	1.845098	-35.7057
05		200000	5.301029	-20.2239
06		1	0	-38.8883

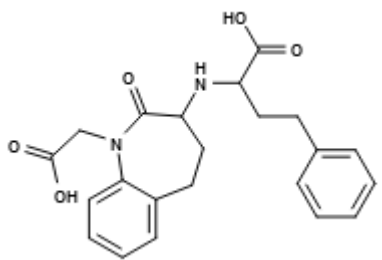
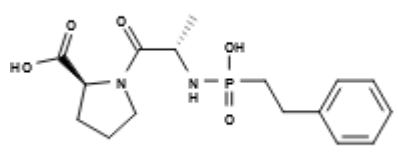
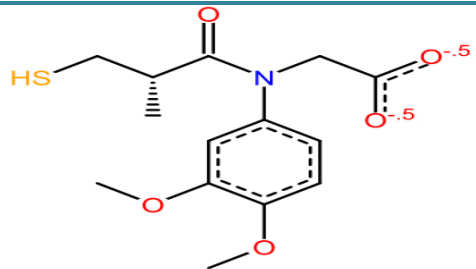
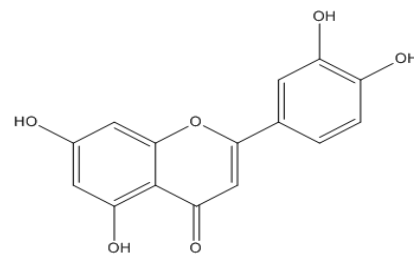
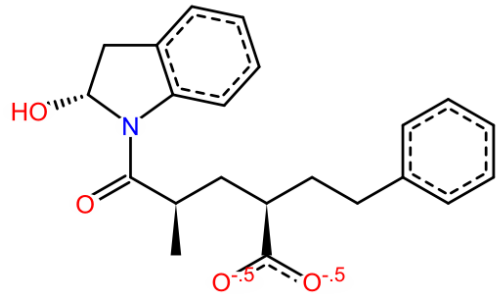
07		3.7	0.568201	-29.1867
08		14500	4.161368	-39.1131
09		776.25	2.890001	-38.2409
10		16982.44	4.23	-26.1477
11		1	0	-29.1912

12		3.2	0.505149	-38.8049
13		416869.38	5.619999	-27.7882
14		238500	5.377488	-19.7571
15		69200	5.840106	-22.4192
16		3700	3.568201	-24.0916

17		12	1.079181	-35.7066
18		2	0.301029	-35.8455
19		8.3	0.919078	-27.2578
20		42000	4.623249	-22.5725
21		2.8	0.447158	-45.8814

22		20	1.301029	-28.9183
23		5000000	6.698970	-23.5334
24		7700000	6.886490	-24.0493
25		2.4	0.380211	-39.0442
26		11000	4.041392	-21.6409
27		0.93	-0.031517	-31.3345

28		120000	5.079181	-37.5937
29		430	2.633468	-33.6680
30		8.1	0.908485	-36.8625
31		19	1.278753	-34.4078
32		4.8	0.681241	-31.1232
33		35400	4.549003	-23.7967
34		688	2.837588	-30.2264

35		1.7	0.230448	-34.2383
36		7.08	0.850033	-33.9173
37		5.5	0.740362	-27.7138
38		7	0.845098	-14.7445
39		4.8	0.681241	-39.1095



# Résumé





## Résumé

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une métallo-peptidase de zinc qui catalyse l'une des principales étapes de la cascade de la rénine, la conversion de l'angiotensine I (Ang I) en angiotensine II (Ang II), un puissant vasoconstricteur. Est une cible thérapeutique intéressante pour le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs.

Dans ce travail, nous avons fait appel au docking moléculaire avec le programme FlexX afin de développer in silico de nouveaux inhibiteurs potentiels de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dans un premier temps, nous avons testé la fiabilité du programme de docking utilisé par le biais de trois tests différents. FlexX est considéré comme un programme fiable avec un bon pourcentage des valeurs RMSD (67%) inférieur à 2 Å et un coefficient de corrélation proche de 1 ( $r = 0,58$ ). Puis, nous avons réalisé une série de modifications structurales sur la lutéoline révélant les composés M1 et B37 comme nouveaux inhibiteurs avec des propriétés ADME acceptables.

**Mots clés :** Docking moléculaire, FlexX, lutéoline, Inhibiteur, Enzyme de conversion de l'angiotensine

## **Abstract**

Angiotensin converting enzyme is a zinc metallo-peptidase that catalyzes one of the main steps in the renin cascade, the conversion of angiotensin I (Ang I) to angiotensin II (Ang II), a potent vasoconstrictor. Is a therapeutic target interesting for the development of new antihypertensive drugs.

In this work, we used molecular docking approaches with the FlexX program in order to develop in silico new potential inhibitors of angiotensin converting enzyme. First, we tested the reliability of the docking program used through three different tests. FlexX is considered to be a reliable program with a good percentage of RMSD values (67%) below 2 Å and a correlation coefficient close to 1 ( $r = 0.58$ ). Then, we performed a series of structural modifications on luteolin revealing compounds M1 and B37 as new inhibitors with acceptable ADME properties.

**Keywords:** Molecular docking, flexX, luteolin, Inhibitor, Angiotensin converting enzyme

## الملخص

الإنزيم المحول للأنجيوتنسين عبارة عن إنزيم ميتالو ببتيداز الزنك الذي يحفز واحدة من الخطوات الرئيسية في سلسلة الرينين ، تحويل أنجيوتنسين 1 (أنج 1) إلى أنجيوتنسين 2 (أنج 2) ، مضيق قوي للأوعية. هو هدف علاجي مثير للاهتمام لتطوير عقاقير جديدة خافضة للضغط

في هذا العمل ، استخدمنا طرق الالتحام الجزيئي مع برنامج FlexX من أجل تطوير مثبطات محتملة جديدة *in silico* لإنزيم تحويل الأنجيوتنسين. أولاً ، قمنا باختبار موثوقية برنامج الإرساء المستخدم من خلال ثلاثة اختبارات مختلفة. يعتبر FlexX برنامجًا موثوقًا به مع نسبة جيدة من قيم RMSD (67٪) أقل من 2 Å ومعامل ارتباط قريب من 1 ( $r = 0.58$ ). بعد ذلك ، أجرينا سلسلة من التعديلات الهيكلية على مركبات اللوتولين التي تكشف عن المركبات M1 و B37 كمثبطات جديدة بخصائص ADME مقبولة.

**الكلمات الرئيسية:** الالتحام الجزيئي ، FlexX ، اللوتولين ، مثبطات ، الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

Année Universitaire : 2020- 2021

Présenté par : **ABDEDAIM Nouha**  
**BEN MAKHLOUF Azhar**

**Thème : Recherche in silico de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour le traitement de l'hypertension artérielle**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master  
Domaine : Science de la Nature et de Vie  
Filière : Biochimie  
Spécialité : Biochimie appliquée

**Résumé**

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une métallo-peptidase de zinc qui catalyse l'une des principales étapes de la cascade de la rénine, la conversion de l'angiotensine I (Ang I) en angiotensine II (Ang II), un puissant vasoconstricteur est une cible thérapeutique intéressante pour le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs.

Dans ce travail, nous avons fait appel au docking moléculaire avec le programme FlexX afin de développer in silico de nouveaux inhibiteurs potentiels de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dans un premier temps, nous avons testé la fiabilité du programme de docking utilisé par le biais de trois tests différents. FlexX est considéré comme un programme fiable avec un bon pourcentage des valeurs RMSD (67%) inférieur à 2 Å et un coefficient de corrélation proche de 1 ( $r = 0,58$ ). Puis, nous avons réalisé une série de modifications structurales sur la lutéoline révélant les composés M1 et B37 comme nouveaux inhibiteurs avec des propriétés ADME acceptables.

**Mots clés :** Docking moléculaire, FlexX, lutéoline, Inhibiteur, Enzyme de conversion de l'angiotensine

**Laboratoire de recherche :** laboratoire de Biochimie appliquée

**Jury d'évaluation :**

**Président :** Mr CHIKHLA (Professeur-UFM Constantine1)

**Rapporteur :** Mr BENSEGUENIA (Professeur-UFM Constantine1)

**Examineur :** Mme TENIOU.S (Maître Assistante A à UFM Constantine)

**Date de soutenance :** 14/07/2021