

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biochimie et Biologie  
Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا  
الخلوية و الجزيئية

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

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie  
**Filière :** Sciences Biologique  
**Spécialité :** Biochimie Appliquée

N° d'ordre :  
N° de série :

**Intitulé :**

---

**Etude *in silico* de l'activité antibactérienne de certains terpènes**

---

**Présenté par :** BENMAHIDI Rania  
OUADAH Asma

**Le 23/06/2022**

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** M<sup>me</sup> DEMMAK R.G. MCA à Université Salah Boubnider Constantine 3.  
**Examineur 1 :** M<sup>r</sup> MOKRANI E.H. MCB à Université Frères Mentouri Constantine 1.  
**Examineur 2 :** M<sup>lle</sup> GUENDOUZE A. MCB à Université Frères Mentouri Constantine 1.

**Année universitaire : 2021 – 2022**

## *Remerciements*

*Tout d'abord nous remercions Dieu, le tout puissant pour la volonté, la patience et le courage qu'il nous a accordés pour mener à terme ce travail.*

*Le présent travail a été réalisé au laboratoire de recherche de Biochimie appliquée (Université Frères Mentouri, Constantine 1). Ce travail est le fruit de la contribution de plusieurs personnes à qui nous voulons présenter nos profonde gratitude et nos sincères remerciements.*

*Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre encadrant Madame **DEMMAK R.G.** (Maitre de Conférences A à l'université Salah Boubnider Constantine 3) pour l'effort fourni, les conseils prodigués, sa patience, sa persévérance, ses précieux conseils et surtout pour ses qualités humaines et scientifiques toujours en toute modestie et enfin la confiance qu'il a bien voulu nous accorder tout au long de ce travail.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de notre jury Monsieur **MOKRANI E.H.** (Maitre de Conférences B à l'université Frères Mentouri Constantine 1) qui nous a fait l'honneur de présider ce jury et d'apporter ses regards d'expert sur ce travail, Leurs critiques et commentaires sont bénéfique pour enrichir nos connaissances dans ce domaine.*

*Mademoiselle **GUENDOUZE A.** (Maitre de Conférences B à l'université Frères Mentouri Constantine 1) pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous remercions monsieur **CHIKHI A.** (professeur à l'Université Frères Mentouri Constantine 1) et monsieur **BENSEGUENI A.** (professeur à l'Université Frères Mentouri Constantine 1) et madame **TENIOU S.** (maitre assistante A à l'université Frères Mentouri Constantine 1) nous avoir beaucoup aidés à la réalisation de ce modeste travail malgré toutes leurs responsabilités et leurs nombreuses occupations.*

*Tous nos remerciements et notre estime vont à tous les enseignants de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et surtout de surtout les enseignants de la biochimie pour leurs efforts fournis tout au long de notre cursus.*

**BENMAHIDI Rania et OUADAH Asma**

## Dédicaces

*J'aimerais en premier lieu remercier Allah qui m'a donné la volonté et le courage pour la réalisation de ce travail que je le dédie aux personnes qui comptent dans ma vie.*

♥ *Mon très cher père **Youcef**, Ma réussite a été et resterait toujours ton souci permanent, papa. Tes conseils et tes prières m'ont toujours accompagné. Je ne trouverai jamais assez de mots pour t'exprimer tout mon Amour, ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour les sacrifices consentis. Que Dieu le tout-puissant t'accorde santé, bonheur et une longue vie afin que les efforts que tu as consentis pour ma réussite te soient récompensés. Un jour tu seras d'avantage plus fier de moi.*

♥ *Ma très chère maman **Hassina**, source de ma vie, d'amour et de tendresse Je ne pourrai jamais au plus grand jamais oublier tout ce que tu as fait pour moi. Tu t'es toujours préoccupée de mon avenir, tant de sacrifices, tant d'affections, un engagement sans retenu, un amour sans pareil. Je ne pourrai jamais te remercier assez, que ce modeste travail soit un prélude de l'immense bonheur que je compte te procurer. J'implore Dieu le tout puissant t'accorder meilleure santé et longue vie.*

♥ *Mes très chères sœurs **Aya** et **Amaní**, 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.*

♥ *Mes Frères **Amíne**, **Sohelb**, **Taha** et **Adem**, Je vous souhaite beaucoup de succès dans la vie et que chacun de vous puisse réaliser ces ambitions. Et que Dieu le tout puissant, vous protège. Je vous aime beaucoup.*

♥ *Ma chère grand-mères **Bahía**, je vous aime beaucoup. Que Dieu le tout-puissant vous accorde une bonne santé et une longue vie. Et je le dédie aussi a la mémoire des mes chers grands-parents.*

♥ *Toute la famille **Ouadah** et **Benkhaoua**.*

♥ *Mon binôme et chère amie **Rania**, avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler, et qui a partagé avec moi les moments difficiles pour réaliser ce travail. On a vécu cette aventure ensemble. On est devenu plus patient et on a appris que tout est possible quand on a la bonne volonté.*

♥ *Mes adorables amies : **DJoumana**, **Mouna**, **Hadjer**, **Nada**, **Sana**, **Imen**, **Rayan**, **Ines**, **Asma** en souvenir de notre sincère amitié et des moments agréables et inoubliables que nous avons passé ensemble.*

♥ *Ainsi à tous les autres que j'ai oublié de les mentionner ici et qui me sont chers.*

♥ *Asma*

## Dédicaces

En premier lieu je tiens à remercier **DIEU** le tout puissant qui m'a aidé tout au long de mon parcours,

Et Je dédie ce modeste travail avec un amour sincère à ma famille, à mes professeurs et à mes amis et tout mon entourage.

♥ *A* mon très cher père **BENMAHIDI BADEREDDINE**, pour ton soutien moral et financier, tes sacrifices et tous tes efforts que tu as déployés pour mon éducation. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Puisse Dieu te préserver et te procurer santé et bonheur.

♥ *A* ma très chère mère **OUARETS SOUHEILA**, la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, la source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Merci pour ton soutien et de me vouer un amour inconditionnel. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie heureuse, je t'aime.

♥ *A* ma grande sœur **HOUNEIDA**, merci de m'avoir soutenue et encouragée durant mes années d'études, merci pour tes conseils précieux et tous les bons moments passés ensemble, et ce n'est pas fini.

♥ *A* mon petit frère **MOHAMED YAHIA**, pour ton amour et tes encouragements et ton appui et pour m'avoir emprunté ton ordinateur portable en sacrifiant tes jeux.

♥ *A* mon grand-père **AHMED**, A ma grand-mère **GUERMIA** et à la mémoire de ma chère grand-mère **RAHIMA**. A mes **ONCLES** et à mes **TANTES**, vous qui n'avez pas cessé de m'encourager, conseiller soutenir tout au long de mes études, et partager avec moi tous les moments d'émotion, que dieu vous donne une longue et joyeuse vie. A mes **COUSINS**, pour votre présence et vos appuis.

♥ *A* tous mes amis, **MAYA, YARA, INES, ASMA, RAYENE, IMENE, DINA, ABDERRAHMANE, KHALIL** et **ZAKI**, en témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments de joie et de peine que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

♥ *A* mes collègues de travail **SIHEME, CHERIFA, FOUZIA** et **MOURAD** pour vos encouragements et votre soutien.

♥ *A* mon binôme et mon agréable amie **OUADAH ASMA** pour ton amitié, soutien moral, ta compréhension tout au long de cette réalisation, et a toute la famille **OUADAH**.

♥ Sans oublier mon adorable chat **JON SNOW**, source de joie et de bonheur.

♥ *A* toutes les personnes de mon entourage, qui m'ont prodigué des encouragements et qui par leur bienveillance, ont su m'accompagner dans la rédaction de ce mémoire, à travers ses lignes je ne peux pas vous décrire tous mes sentiments d'amour, le seul mot que je peux dire est merci, merci beaucoup à toute personne qui a contribué à la réalisation de ce mémoire. À tous, encore une fois, un grand merci.

♥ *Rania*

## TABLE DES MATIERES

### LISTE DES FIGURES

### LISTE DES TABLEAUX

### LISTE DES ABREVIATIONS

INRODUCTION GENERALE.....	1
---------------------------	---

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

### CHAPITRE 1 : LES INFECTIONS BACTERIENNES

1. Généralités.....	3
2. Bactéries.....	4
2.1 Définition.....	4
2.2 Taxonomie.....	5
2.2.1 Classification.....	5
2.2.2 Identification .....	7
3. Maladie infectieuse (Maladie ciblée).....	7
4. Les enzymes bactériennes impliqués dans les activités antibactériennes....	8
5. La méthionine-aminopeptidase bactérienne.....	9
5.1. Structure.....	11
6. La résistance bactérienne aux antibiotiques.....	12
6.1. Mécanisme de résistance.....	14

### CHAPITRE 2 : LES MOLECULES ANTIBACTERIENNES “TERPENES”

1. Généralités.....	15
2. Terpènes et antibiotiques.....	16
2.1. Définition.....	16
2.2. Biosynthèse.....	17
2.3. Classification.....	18

3. Les terpènes impliqués dans l'activité antibactérienne.....	20
4. Les deux terpènes étudiés : Ligands (Composés <b>1</b> et <b>2</b> ).....	22
5. L'effet antibactérien et le mécanisme d'action.....	23

### **CHAPITRE 3 : DOCKING MOLECULAIRE**

1. Généralités.....	26
2. Définitions et principes de docking.....	27
3. Etapes de docking.....	28
3.1. Le Docking.....	28
3.2. Le Scoring.....	28
4. Types de docking.....	29
4.1. Le docking rigide.....	29
4.2. Le docking semi-flexible.....	29
4.3. Le docking flexible.....	29
5. Outils du docking moléculaires.....	29
5.1. Récepteur.....	29
5.2. Ligand.....	30
5.3. Programmes du docking.....	30
5.3.1. Vue générale.....	30
5.3.2. Surflex.....	31

## **PARTIE PRATIQUE**

### **CHAPITRE 4 : MATERIEL ET METHODES**

1. Matériels.....	32
1.1. Micro-ordinateur.....	32
1.2. Programmes.....	32

1.2. 1. Surflex (1.3).....	32
1.2. 2. Biovia Discovery viewer.....	33
1.2. 3. Open Babel (2.0.2).....	33
1.2. 4. Titan.....	34
1.2. 5. Chem3D.....	34
1. 3. Banques des données et sites web.....	35
1. 3. 1 Protein Data Bank (PDB).....	35
1. 3. 2 PubChem.....	35
1. 3. 3 SwissADME.....	36
2. Méthodes.....	37
2.1 Tests de fiabilité de Surflex.....	37
2. 1. 1. Root-Mean-Square Deviation (RMSD).....	37
2.2 Analyse visuelle.....	37
2.3 Choix du complexe de références.....	38
2.4 Préparation des molécules pour le docking moléculaire.....	39
2. 4. 1. Préparation de l'enzyme (récepteur).....	39
2. 4. 2. Préparation du ligand.....	39
2. 5. Réalisation du docking par Surflex.....	40
2. 6. Propositions de nouveaux inhibiteurs théoriques (les similaires)....	41
2. 7. Filtrage ADMET.....	41

## **CHAPITRE 5 : RESULTATS ET DISCUSSION**

1. Tests de fiabilité de Surflex.....	43
1. 1. Root-Mean-Square Deviation (RMSD).....	43

1. 2. Analyse visuelle.....	44
2. Etude d'interaction (Analyse visuelle et discussion des interactions).....	45
2. 1. Etudes d'interaction entre la methionine aminopeptidase et les deux ligands.....	45
2. 2. Etudes d'interaction de nouveaux inhibiteurs pour la methionine aminopeptidase.....	48
2. 2. 1. Les meilleurs similaires du composé <b>1</b> avec <b>1XNZ</b> .....	48
2. 2. 1. 1. Etude d'interaction du similaire <b>1</b> avec <b>1XNZ</b> ...	48
2. 2. 1. 2. Etude d'interaction du similaire <b>2</b> avec <b>1XNZ</b> ...	50
2. 2. 2. Les meilleurs similaires du composé <b>2</b> avec <b>1XNZ</b> .....	51
2. 2. 2. 1. Etude d'interaction du similaire <b>3</b> avec <b>1XNZ</b> ...	51
2. 2. 2. 2. Etude d'interaction du similaire <b>4</b> avec <b>1XNZ</b> ...	52
3. Prédiction des propriétés ADME.....	53
3. 1. Propriétés physico-chimiques.....	53
3. 2. Propriétés pharmacocinétiques.....	54
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	57
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>ANNEXES</b>	
<b>RESUME</b>	

## Liste des figures

### ➤ Partie bibliographique

<b>Figure 01</b> : Illustration d'une bactérie, avec des structures étiquetées.....	5
<b>Figure 02</b> : Formes de bactéries.....	6
<b>Figure 03</b> : Les différents modes d'acquisition des gènes de résistance (R) aux antibiotiques chez les bactéries.....	13
<b>Figure 04</b> : L'efflux, la destruction et la modification des antibiotiques comme modes de résistance.....	14
<b>Figure 05</b> : La structure de l'Acide Mévalonique (MVA) 3,5-dihydroxy-3-méthylvalérique et de l'isoprène 2-méthyl-1 3-butadiène.....	16
<b>Figure 06</b> : (Gauche) Isoprène montrant sa tête (carbone n 1) et sa queue (carbone n 4). (Droite) montrant la « violation » de la règle de l'isoprène « de la queue à la queue » comme le bêta-carotène.....	17
<b>Figure 07</b> : Couplage tête-queue des unités d'isoprène, et des unités d'isoprène dans certains backbones terpénoïdes.....	18
<b>Figure 08</b> : Les structures des terpénoïdes communs aux activités antibactériennes.....	21
<b>Figure 09</b> : Comparaison entre le témoin négatif (solvant seulement, côté gauche) et l'extrait de dichlorométhane de parties aériennes de <i>Myrtus nivellei</i> à 1,2 mg/mL (côté droit) pour la croissance de 36 souches après 24 h d'incubation.....	23
<b>Figure 10</b> : Structures des composés <b>1</b> et <b>2</b> , et connectivités proton-carbone à longue portée observées dans les spectres de HMBC.....	23
<b>Figure 11</b> : Mode d'action des antibiotiques Avec DHP : dihydroptéroate ; DHF : dihydrofolate ; THF : tétrahydrofolate.....	25
<b>Figure 12</b> : Les différentes étapes de développement d'un médicament.....	26
<b>Figure 13</b> : Docking d'une petite molécule (vert) avec un récepteur protéique (bleu) pour produire un complexe.....	27
<b>Figure 14</b> : Le modelé clé-serrure pour modéliser la formation d'un complexe (C) A partir d'une protéine (A) et un ligand (B).....	27

<b>Figure 15</b> : Principe général de fonctionnement d'un programme de docking moléculaire.....	28
<b>Figure 16</b> : Digramme des programmes de docking les plus cités.....	30
<b>➤ Partie pratique</b>	
<b>Figure 17</b> : Interface graphique de Surflex.....	32
<b>Figure 18</b> : Interface graphique Biovia Discovery viewer.....	33
<b>Figure 19</b> : Interface graphique Open Babel (2.0.2).....	33
<b>Figure 20</b> : Interface graphique Titan.....	34
<b>Figure 21</b> : Interface graphique Chem3D.....	34
<b>Figure 22</b> : Interface graphique Protein Data Bank (PDB).....	35
<b>Figure 23</b> : Interface graphique PubChem.....	36
<b>Figure 24</b> : Interface graphique SwissADME.....	36
<b>Figure 25</b> : Structure 3D du complexe <b>1XNZ</b> .....	39
<b>Figure 26</b> : Structure 3D du composé <b>1</b> (C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub> : à gauche) et du composé <b>2</b> (C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub> : à droite).....	40
<b>Figure 27</b> : Résultats en % des RMSD obtenu par Surflex.....	43
<b>Figure 28</b> : Superposition du ligand <b>T07</b> par cristallographie aux rayons X et du finale-0 par docking moléculaire en utilisant Surflex (couleur rouge).....	44
<b>Figure 29</b> : La présentation des interactions enzyme-composé <b>1</b> en schéma 2D.....	46
<b>Figure 30</b> : Représentation 3D par Biovia Discovery viewer du positionnement du composé <b>1</b> dans le site actif de l'enzyme <b>1XNZ</b> .....	46
<b>Figure 31</b> : La présentation des interactions enzyme-composé <b>2</b> en schéma 2D.....	47
<b>Figure 32</b> : Représentation 3D par Biovia Discovery viewer du positionnement du composé <b>2</b> dans le site actif de l'enzyme <b>1XNZ</b> .....	48
<b>Figure 33</b> : La présentation des interactions enzyme-similaire <b>1</b> en schéma 2D.....	49
<b>Figure 34</b> : Représentation 3D par Biovia Discovery viewer du positionnement du similaire <b>1</b> dans le site actif de l'enzyme <b>1XNZ</b> .....	49
<b>Figure 35</b> : La présentation des interactions enzyme-similaire <b>2</b> en schéma 2D.....	50

<b>Figure 36</b> : Représentation par Biovia Discovery viewer du positionnement du similaire <b>2</b> dans le site actif de l'enzyme <b>1XNZ</b> .....	50
<b>Figure 37</b> : La présentation des interactions enzyme-similaire <b>3</b> en schéma 2D.....	51
<b>Figure 38</b> : Représentation 3D par Biovia Discovery viewer du positionnement du similaire <b>3</b> dans le site actif de l'enzyme <b>1XNZ</b> .....	51
<b>Figure 39</b> : La présentation des interactions enzyme-similaire <b>4</b> en schéma 2D.....	52
<b>Figure 40</b> : Représentation 3D par Biovia Discovery viewer du positionnement du similaire <b>4</b> dans le site actif de l'enzyme <b>1XNZ</b> .....	52

## LISTE DES TABLEAUX

### ➤ **Partie bibliographique**

**Tableau 01 :** Propriétés des aminopeptidases avec une grande spécificité, famille : méthionine aminopeptidases..... 11

**Tableau 02 :** Clivage de la méthionine N-terminale par la méthionine aminopeptidase bactérienne en fonction de l'acide aminé en position P'..... 12

**Tableau 03 :** Classification des terpénoïdes..... 18

**Tableau 04 :** L'activité antibactérienne de certains terpènes..... 21

### ➤ **Partie pratique**

**Tableau 05 :** Propriétés des différents complexes..... 38

**Tableau 06 :** Propriétés physico-chimiques..... 54

**Tableau 07 :** Propriétés pharmacocinétiques..... 55

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**MetAPs** : Méthionine Aminopeptidases.

**E. Coli** : *Escherichia coli*

**PDB** : Protein Data Bank.

**Co** : Cobalt.

**Fe** : Fer.

**Mn** : Manganèse.

**Zn** : Zinc.

**Ni** : Nickel.

**MVA** : Acide Mévalonique.

**MEP** : *2-C-Methyl-D-erythritol 4-phosphate*.

**MDR** : Multiple Drug Resistant.

**HMBC** : Heteronuclear Multiple Bond Correlation.

**DHP** : Dihydroptéroate.

**DHF** : Dihydrofolate.

**THF** : Tétrahydrofolate.

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire.

**3D** : 3 Dimensional.

**2D** : 2 Dimensional

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

**NIH** : National Institute of Health.

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

**RMSD** : Root Mean Square Deviation.

**Å** : Angstrom.

**BBB** : Blood-Brain Barrier permeability.

**GI** : Gastrointestinal absorption.

**HBA** : Hydrogen bond acceptor.

**HBD** : Hydrogen bond donor.

**RBN** : Rotatable bonds.

**LogP** : Octanol/water partition coefficient.

**PM** : Poids Moléculaire

**TPSA** : Polar surface area.

# **INTRODUCTION GENERALE**

### Introduction Générale

Si on considère la situation actuelle en termes de structure de la mortalité qui, peu ou prou, indique la gravité des altérations de la santé dans la population mondiale. En effet, deux causes de décès dominant : un tiers est dû aux maladies infectieuses, un tiers aux pathologies cardio-vasculaires et les autres causes partagent le tiers des décès restants (OMS, 1996).

Les maladies infectieuses sont causées par des micro-organismes pathogènes, comme des bactéries, virus, parasites ou champignons qui entrent dans l'organisme pour l'affaiblir. Ces maladies peuvent se propager dans l'environnement ou être transmises d'une personne à l'autre, entraînant ainsi la présence de la maladie dans nos collectivités, les pathologies causées par des infections bactériennes ont non seulement affecté la santé des patients, mais ont aussi causées de graves dommages à l'humanité (Reingold, 2000).

Comme pour toute infection bactérienne, son traitement repose sur des antibiotiques. Aujourd'hui, ces maladies tuent encore de nombreuses personnes. La vaccination et les médicaments ont permis d'éviter la contamination de certaines de ces pathologies. Pourtant, ce n'est toujours pas assez car les bactéries au fil des ans ont développé une résistance à ces médicaments. C'est pourquoi, de nouvelles biomolécules sont toujours nécessaires pour vaincre ces maladies. Les plantes naturelles et aromatiques sont considérées comme une source majeure de molécules bioactives qui pourraient être exploitées dans le traitement des maladies infectieuses (Bouyahya et al., 2017). Toutefois, le fait de tester toutes ces molécules pour le développement d'un nouveau médicament sur le marché, coûte énormément d'argent et de ressources, en plus d'un temps considérable.

Pour surmonter ces défis, le criblage virtuel par docking moléculaire est un outil exemplaire. Qu'est une méthode computationnelle de développement de médicaments basée sur la modélisation moléculaire structurale, permettant de la simulation des interactions protéine-ligand et de prédire l'effet biologique d'un grand nombre de molécules dans un temps raisonnable et coute moins cher que les criblages expérimentaux (MOKRANI et al., 2012).

Dans ce travail, nous orientons nos efforts vers la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme **1XNZ** téléchargé à partir de la Protein Data Bank (PDB). Cette enzyme est une méthionine aminopeptidase (MetAP) d'*Escherichia coli*, famille des métallopeptidases, qui

catalyse le clivage hydrolytique de la méthionine N-terminale à partir de polypeptides nouvellement synthétisés (Qing et al., 2010). Nous avons utilisé le programme de docking moléculaire Surflex pour étudier les mécanismes d'inhibition de cette enzyme par deux composés différents qui ont prouvé leur activité antibactérienne *in vitro* ; notamment le composé **1** de formule brute C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> et composé **2** de formule brute C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> (Demmak et al., 2021). Pour ce faire, un criblage virtuel de 100 similaires (50 similaires du composé **1** et 50 similaires du composé **2**). Ces deux composés sont des molécules naturelles qu'on appelle des terpènes, ils jouent un rôle de plus en plus important dans le domaine de la médecine et ont diverses activités biologiques (Yang et al., 2020). Ce criblage nous a permis de rechercher des molécules inhibitrices plus efficaces, et enfin le serveur SwissADME nous a renseigné sur les propriétés ADME des inhibiteurs proposés.

Ce mémoire est divisé en deux grandes parties distinctes :

➤ Une partie bibliographique, composée de trois chapitres :

- Le premier chapitre comporte une étude bibliographique sur les infections bactériennes.
- Le deuxième chapitre donne un aperçu sur les terpènes.
- Le troisième chapitre décrit le docking, ses algorithmes et ses logiciels.

➤ Une partie pratique, composée de deux chapitres :

- Le quatrième chapitre regroupe le matériel et la méthode utilisé dans ce travail
- Le cinquième chapitre présente l'essentiel des résultats obtenus avec une discussion. Enfin ce travail sera clôturé par une conclusion et des perspectives.

# **Partie Bibliographique**

**CHAPITRE 1**  
**LES INFECTIONS BACTERIENNES**

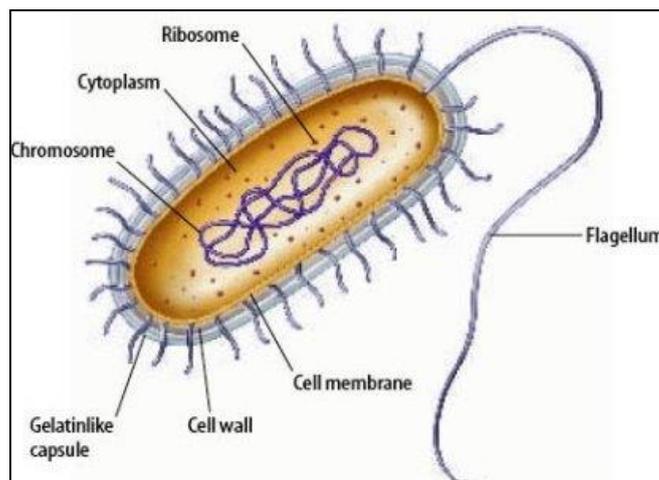
### 1. Généralités

Dans les temps anciens, les gens avaient peu de conscience de la santé environnementale et possédaient peu de méthodes pour prévenir et diagnostiquer les maladies. Les maladies causées par des infections bactériennes comme le choléra, la tuberculose et la dysenterie ont non seulement affecté la santé des patients, mais ont aussi causées de graves dommages à l'humanité. Dans les temps anciens, les gens ne connaissaient pas l'existence des bactéries, encore moins la nature des infections bactériennes. Grâce aux recherches laborieuses et les découvertes scientifiques, les humains ont acquis une expérience précieuse pour le traitement des infections bactériennes. Les réalisations médicales modernes ont permis aux gens de survivre aux infections qui étaient la cause la plus fréquente de la mortalité. La médecine moderne a mené une bataille impressionnante contre ces micro-tueurs, mais la menace n'a pas été complètement effacée (Saga & Yamaguchi, 2009). La découverte, la commercialisation et l'administration d'antibiotiques ont révolutionné le monde de la médecine au milieu du siècle dernier, entraînant un changement important dans le paradigme thérapeutique des maladies infectieuses. Néanmoins, cette grande percée est menacée en raison de la capacité d'adaptation que les bactéries ont, grâce à laquelle ils sont capables de développer ou d'acquérir différents mécanismes qui leur permettent de survivre à l'exposition aux antibiotiques (Asenjo et al., 2021). Le mauvais usage des agents antibactériens et leur utilisation accrue ont eu pour conséquence l'apparition de certaines formes de résistances des souches bactériennes à l'égard des antibiotiques. Le problème de cette résistance s'aggrave et les perspectives d'utilisation des médicaments antimicrobiens à l'avenir sont encore incertaines. Par conséquent, des mesures doivent être prises pour réduire ce problème, par exemple, pour contrôler l'utilisation des antibiotiques, pour développer la recherche visant à mieux comprendre les mécanismes génétiques de la résistance et pour poursuivre les études visant à mettre au point de nouveaux médicaments, synthétiques ou naturels. Les plantes médicinales et aromatiques constituent une source importante de molécules bioactives qui pourraient être exploitées dans la thérapie des maladies infectieuses. Le but ultime est d'offrir des médicaments antimicrobiens appropriés et efficaces au patient (Nascimento et al., 2000) (Bouyahya et al., 2017).

### 2. Bactéries

#### 2.1. Définition

Dans les pays développés, 90% des infections documentées chez les patients hospitalisés sont causées par des bactéries. Ces cas ne reflètent probablement qu'un faible pourcentage du nombre réel d'infections bactériennes survenant dans la population générale et représentent habituellement les cas les plus graves. Les bactéries (figure 01) sont des micro-organismes unicellulaires omniprésents qui n'ont pas de membrane nucléaire, sont métaboliquement actives et se divisent par fission binaire, de nombreuses bactéries se multiplient rapidement. Superficiellement, les bactéries semblent être des formes de vie relativement simples, comparativement aux organismes « supérieurs ». L'étude du développement microbien, cependant, a montré que les micro-organismes sont capables de différenciation et de comportements complexes. Médicalement, ils sont une cause majeure de maladie (Baron, 1996) (O'Toole et al., 2000). En fait, ils sont sophistiqués et très adaptables aux environnements changeants par la sélection de mutants spontanés parce qu'ils existent largement dans les formes parasitaires et de vie libre (Baron, 1996). On les trouve aussi presque partout, abondant dans le sol, l'eau et les zones alimentaires des animaux. Chaque type de bactérie est adapté physiologiquement pour survivre dans l'un des innombrables habitats créés par diverses combinaisons d'espace, de nourriture, d'humidité, de lumière, d'air, de température, de substances inhibitrices et d'organismes d'accompagnement. Les bactéries sont de très petits micro-organismes, mesurant habituellement de 0,3 à 2,0 micromètres de diamètre. Son noyau est procaryote, c'est-à-dire qu'il n'est pas séparé du reste de la cellule par une membrane. Il contient le matériel de modèle pour former de nouvelles cellules. Ce matériel, l'acide désoxyribonucléique (ADN), qui transporte l'information pour la synthèse des parties cellulaires, compose un filament avec les extrémités jointes pour former un cercle (Hungate et al., 2019).



**Figure 01 :** Illustration d'une bactérie, avec des structures étiquetées (Copyright © McGraw-Hill Education).

### 2.2. Taxonomie

La taxonomie bactérienne concerne la dénomination des organismes bactériens et l'organisation de ces noms selon divers critères. Biologiquement, les bactéries sont des organismes procaryotes, qui sont définis en termes de propriétés structurelles et biochimiques uniques de leurs cellules. En outre, les bactéries occupent une grande diversité de niches écologiques, et les types individuels de bactéries au sein de ces populations bactériennes présentent une variété de capacités physiologiques et accomplissent des transformations chimiques remarquables. Par conséquent, l'étude systématique des bactéries composant ces populations exige la reconnaissance de ces propriétés, ainsi qu'une classification taxonomique de ces bactéries afin qu'elles puissent être assignées à des espèces déjà nommées ou être décrites comme un nouvel organisme à classer et à nommer. Dans l'ensemble, la classification implique la reconnaissance des similitudes et des relations comme base pour la disposition des bactéries en groupes taxonomiques ou taxons. Le taxon de base est l'espèce. L'identification suppose aussi la reconnaissance d'une bactérie en tant que membre de l'un des taxons établis, dont le nom est approprié (Murray, 2019).

#### 2.2.1. Classification

Les bactéries sont classées et identifiées pour distinguer les souches et les regrouper en fonction de critères d'intérêt pour les microbiologistes et autres scientifiques. La classification est la disposition ordonnée des bactéries en groupes. La classification n'a rien

d'intrinsèquement scientifique, et différents groupes de scientifiques peuvent classer les mêmes organismes différemment. Par exemple, les microbiologistes cliniques s'intéressent au sérotype, au profil de résistance aux antimicrobiens et aux facteurs de toxine et d'envahissement chez *Escherichia coli*, tandis que les généticiens s'intéressent aux mutations et aux plasmides spécifiques (E. J. Baron, 1996). Ils sont classés sur la base de trois grands groupes : leur tache sur un test Gram découvert par H.C. Gram en 1884, il reste une technique importante et utile à ce jour. Les bactéries à Gram positif tache pourpre et les bactéries à Gram négatif tache rose (Coico, 2006), leur morphologie peut être distinguée microscopiquement il y a trois formes principales de bactéries à exister : sphérique (coccus), tige (bacille), et tige tordue (spirillum) (Hungate et al. 2019) (figure 02). Et enfin leur dépendance à l'oxygène : les bactéries sont dites aérobies ou anaérobies (Hungate et al., 2019).

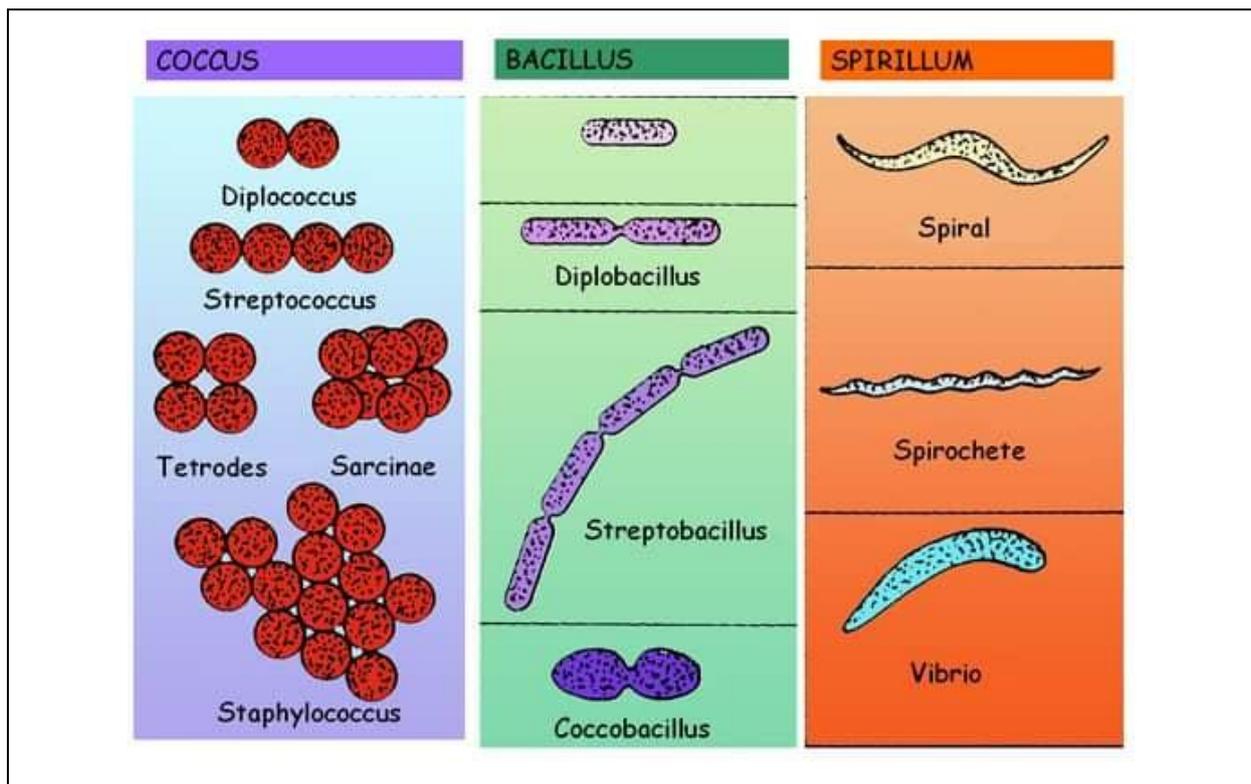


Figure 02 : Formes de bactéries (Google image).

### 2.2.2. Identification

L'identification est l'utilisation pratique de critères de classification pour distinguer certains organismes des autres, pour vérifier l'authenticité ou l'utilité d'une souche ou d'une réaction particulière, ou pour isoler et identifier l'organisme qui cause une maladie. Les bactéries sont identifiées systématiquement par des tests morphologiques (phénotypiques-observant la morphologie bactérienne et les propriétés de coloration) et biochimiques, complétés au besoin par des tests spécialisés tels que le sérotypage et les modèles d'inhibition des antibiotiques. De nouvelles techniques moléculaires permettent d'identifier les espèces par leurs séquences génétiques, parfois directement à partir de l'échantillon clinique (E. J. Baron, 1996).

### 3. Maladie infectieuse (Maladie ciblée)

En rétrospective sur l'histoire des maladies humaines, les maladies infectieuses sont la principale cause de décès prématuré dans le monde. Ce n'est qu'au cours de la deuxième moitié du XIXe siècle que l'on a découvert que les micro-organismes étaient responsables d'une variété d'infections (Saga et Yamaguchi, 2009). L'infection est l'invasion de l'hôte par des micro-organismes, qui se multiplient ensuite en s'associant avec les tissus de l'hôte. L'infection se distingue de la maladie, un processus morbide qui n'implique pas nécessairement une infection. Les bactéries peuvent causer une multitude d'infections, dont la gravité varie d'inapparente à fulminante (Peterson, 1996). L'infection bactérienne résulte d'une perturbation de l'équilibre entre la virulence bactérienne et la résistance de l'hôte. L'objectif des bactéries est de se multiplier plutôt que de causer des maladies ; de nombreuses maladies bactériennes peuvent être considérées comme un échec de l'adaptation de la bactérie, il est dans le meilleur intérêt des bactéries de ne pas tuer l'hôte (Baron, 1996). Bien que le terme soit devenu partie intégrante du vocabulaire du journaliste dans les années 1990, les maladies infectieuses émergentes sont depuis longtemps reconnues comme un résultat important de l'évolution hôte-pathogène car les infections émergentes peuvent avoir des conséquences graves sur la santé publique, elles sont au centre de la presse populaire et de la recherche scientifique. De nombreux facteurs contribuent à l'émergence de nouvelles maladies infectieuses. Il s'agit notamment de la croissance et de la mobilité croissantes de la population mondiale, du surpeuplement dans les villes où l'assainissement est déficient, de la préparation massive des aliments et de leur distribution internationale, de la préparation des

aliments insalubres, de l'exposition des humains aux vecteurs de maladies et aux réservoirs, et les changements écologiques qui modifient la composition et la taille des insectes vecteurs et des réservoirs animaux. Certaines maladies infectieuses émergentes ne sont pas causées par de nouveaux pathogènes, mais par la réapparition de microbes qui avaient été contrôlés avec succès. Tout aussi problématique que la menace des maladies infectieuses émergentes est l'émergence d'agents pathogènes résistants aux médicaments, qui peuvent transformer un microbe conquis en une nouvelle menace (Racaniello, 2004).

#### 4. Les enzymes bactériennes impliquées dans les activités antibactériennes

Les enzymes bactériennes sont responsables de la dégradation des protéines en acides aminés. Le processus est connu sous le nom de protéolyse (Grace, 2013). Ils peuvent modifier les aminoglycosides, le chloramphénicol, les macrolides ou les tétracyclines avant que l'antibiotique n'atteigne sa cible ribosomale (Grace, 2013). La connaissance commence à peine à s'accumuler au sujet de familles ou d'enzymes spécifiques au sein des familles. Les peptidases bactériennes couvrent une vaste gamme de mécanismes et ont souvent des associations avec des domaines supplémentaires qui remplissent des fonctions distinctes. Cela ajoute une gamme fascinante aux activités potentielles de ces enzymes. Dans de nombreux cas, le potentiel d'utilisation d'inhibiteurs des enzymes comme agents antibactériens continuera de stimuler la recherche active et florissante dans ce domaine important. Les enzymes qui catalysent l'hydrolyse des liaisons peptidiques sont appelées protéases ou peptidases. Ils sont largement répartis dans la nature, où une variété de fonctions et de processus biologiques dépendent de leur activité.

Parmi les espèces bactériennes pathogènes pour l'homme, le nombre de peptidases connues et supposément fonctionnelles varie de 9 à 15 dans les petits génomes, comme ceux de *Mycoplasma spp* (1,45 à 2,07 % du nombre total des gènes) à 98 (2,64 %) et 121 (2,85 %) dans des génomes comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*, respectivement.

Basées sur la réaction qu'elles catalysent, les peptidases sont divisées en deux classes, comprenant les exopeptidases et les endopeptidases. Les exopeptidases agissent seulement près des extrémités des chaînes polypeptidiques. Ceux qui agissent à un amino-terminus libre pour libérer un seul résidu d'acide aminé, un dipeptide ou un tripeptide sont appelés aminopeptidases, dipeptidyl-peptidases, et tripeptidyl-peptidases, respectivement. Les

endopeptidases hydrolysent préférentiellement les liaisons peptidiques dans les régions intérieures des chaînes peptidiques, loin des termini.

En fonction de la nature de leur site catalytique, les peptidases sont divisées en 6 types différents :

**a) Les peptidases aspartiques** : parfois appelées carboxypeptidases, ont deux résidus d'acide aspartique impliqués dans le processus catalytique.

**b) Les peptidases de type cystéine** : ont un résidu de cystéine dans leur site actif.

**c) Les metallopeptidases** utilisent un ion métallique (le plus souvent du zinc) dans leur mécanisme catalytique.

**d) Les peptidases de type sérine** : dont l'activité dépend d'un résidu de sérine actif.

**e) peptidases de type thréonine** : ils utilisent une thréonine catalytique. Le dernier groupe constitue un certain nombre de peptidases qui ne peuvent pas encore être assignés à un type catalytique particulier. Les metallopeptidases sont des hydrolases dans lesquels l'attaque nucléophile sur une liaison peptidique est effectuée par une molécule d'eau activée par un cation métallique divalent, qui est habituellement du zinc, mais des exemples où le cobalt, le manganèse ou le nickel sont utilisés ont également été rapportés (Potempa et Pike, 2004) (Nguyen et al., 2019).

### 5. La méthionine aminopeptidase bactérienne

Les aminopeptidases bactériennes sont des exopeptidases qui libèrent sélectivement des résidus d'acides aminés N-terminaux à partir de polypeptides et de protéines. Les bactéries présentent plusieurs aminopeptidases, qui peuvent être localisées dans le cytoplasme, sur les membranes, associées à l'enveloppe cellulaire ou sécrétées dans le milieu extracellulaire. Ils représentent également une classe unique de protéases. Des études sur le système d'aminopeptides bactériens ont été réalisées au cours des trois dernières décennies et sont significatives dans les domaines fondamentaux et biotechnologiques. Actuellement, une centaine d'aminopeptidases bactériennes ont été purifiées et biochimiquement étudiées. Une quarantaine de gènes codant les aminopeptidases ont également été clonés et caractérisés. La caractérisation biochimique et enzymatique des aminopeptidases bactériennes, a révélé l'existence de trois principaux types catalytiques. La plus grande famille est composée de

métallo-aminopeptidases. (Gonzales & Robert-Baudouy, 1996). Les aminopeptidases de méthionine (MetAPs) sont des métalloenzymes dinucléaires qui séparent la méthionine N-terminale des peptides nouvellement synthétisés et des protéines naissantes d'une manière non destructive à l'aide de résidus de sites actifs et d'un centre métallique dinucléaire, ce processus est nécessaire à la survie des bactéries (Helgren et al., 2016) (Addlagatta et al., 2005) (Bradshaw et al., 1998) (J. Folkman, 1995) (Chang et al., 1989). Les MetAPs maintiennent l'homéostasie pour certaines protéines, permettant le clivage de la méthionine uniquement dans des conditions spécifiques appropriées à la fonction de la protéine du substrat, empêchant ainsi une dégradation prématurée (Helgren et coll., 2016). Ils initient des modifications co- et post-translationnelles qui sont essentielles pour la translocation, l'activation, la régulation et la dégradation des protéines dans les cellules eucaryotes (Krishna et al., 1993). Ces enzymes ubiquitons (omniprésentes) constituent une cible prometteuse pour le développement de nouvelles thérapies antibactériennes, antifongiques et anticancéreuses, trouvées dans les procaryotes et les eucaryotes (Wang et al., 2009) (Chang et al., 1989).

Il y a eu d'importants efforts dans la biologie structurale et plus de 65 structures de cristaux protéiques de MetAPs bactériens sont déposées dans la banque de données sur les protéines ou PDB (Helgren et al., 2016). Il a été démontré que les enzymes de la méthionine aminopeptidase (MetAP) présentent une activité enzymatique lors de l'utilisation de divers métaux comme cofacteurs, y compris Co(II), Fe(II), Mn(II), Zn(II) et Ni(II) (Walker et al., 1998), pour l'élimination du N-la méthionine terminale, mais il n'est pas certain lequel de ces ions est le plus important *in vivo* (Ye et al., 2004). Cependant, les cofacteurs natifs de la plupart des espèces de MetAP sont inconnus, bien que divers groupes aient impliqué une ou plusieurs de ces espèces métalliques (D'souz et al., 1999). La conception d'inhibiteurs sélectifs des MetAPs bactériens est compliquée par le manque d'information concernant l'identité des cofacteurs métalliques natifs trouvés dans les sites actifs de ces enzymes (Walker et al., 1998). Par conséquent, la plupart des inhibiteurs actuels du MetAP montrent une activité puissante *in vitro*, mais sont souvent moins efficace *in vivo* (Schiffmann et al., 2005) (Oefner et al., 2003) (Luo et al., 2003).

**5. 1. Structure**

La méthionine aminopeptidase d'*Escherichia coli* (tableau 01, famille 7) est une métallopeptidase monomérique qui contient deux ions cobalt (Co<sup>2+</sup>) et sans homologie avec d'autres enzymes protéolytiques (Roderick et Matthews, 1988) (Roderick et Matthews, 1993).

**Tableau 01 :** Propriétés des aminopeptidases avec une grande spécificité, famille : méthionine aminopeptidases (MAP).

Nom	Bactérie	Spécificité	famille catalytique	Masse Moléculaire (kDa) (nombre et masse des sous-unités)	Location	Références
MAP	<i>Escherichia coli</i>	Met	Co metalloenzyme	29 (1 x 29)	Cytoplasme	(Roderick et Matthews, 1993)  (Lazdunski et al., 1975)
MAP	<i>Salmonella typhimurium</i>	Met	Co metalloenzyme	35.5 (1 x 35.5)	Cytoplasme	(Miller et al., 1987)  (Wingfield et al., 1989)
MAP	<i>Bacillus subtilis</i>	Met	/	(N x 27)	/	(Nakamura et al., 1990)

Les deux (Co<sup>2+</sup>) sont situés dans l'épine dorsale de la protéine, à deux feuilles antiparallèles à double p qui contiennent en partie le site actif de l'enzyme (Gonzales & Robert-Baudouy, 1996). MetAP qui affiche une spécificité stricte pour la méthionine en position P1, ne coupe cet acide aminé que si la position P est occupée par un Ala, Gly, Pro, Ser ou Thr. En fait, la présence de certains résidus tels que : Arg, Asn, Be, Leu, Lys, Phe à la position P'-1 supprime l'activité catalytique de cette enzyme (Ben-Bassat et al., 1987).

**Tableau 02 :** Clivage de la méthionine N-terminale par la méthionine aminopeptidase bactérienne en fonction de l'acide-amino en position P' (Gonzales & Robert-Baudouy, 1996).

<b>Clivé</b>	<b>Clivage variable</b>	<b>Non-clivé</b>
<b>Ala</b>	Cys	Lys
<b>Gly</b>	His	Arg
<b>Pro</b>	Met	Leu
<b>Ser</b>	Trp	Ile
<b>Thr</b>	Tyr	Asn
	Asp	Phe
	Glu	
	Gln	
	Val	

Plusieurs structures à rayons X de MetAP décrivent le site catalytique comme une poche peu profonde et surtout hydrophobe avec deux ions métalliques situés au fond dans un arrangement dinucléaire (Lowther et al., 2000).

## **6. La résistance bactérienne aux antibiotiques**

Le mauvais usage en plus d'un taux élevé de prescriptions, la mauvaise gestion sous forme d'automédication ou d'interruption de thérapie et les patients ne finissant pas tout le traitement antibiotique, a entraîné une apparition exponentielle d'infections bactériennes résistantes et, par conséquent, l'échec des thérapies antibiotiques (Rather et al., 2017) (Dodds, D.R, 2017).

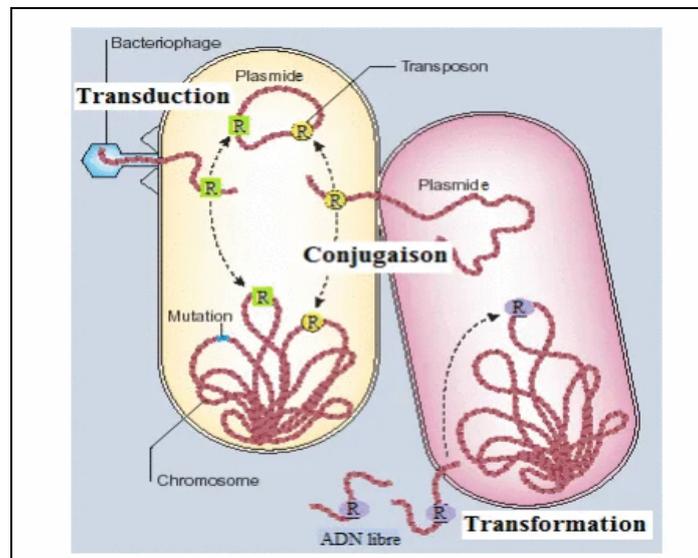
L'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques est un grave problème mondial qui a stimulé les chercheurs à identifier de nouvelles biomolécules ayant une vaste activité antibactérienne (Bouyahya et al., 2017). La résistance bactérienne aux antibiotiques aurait deux origines essentielles, naturelles et acquises. La première est programmée au niveau du pool génomique alors que la seconde est développée selon des conditions métaboliques (Julian et Dorothy, 2010).

### a) La résistance naturelle :

On parle de résistance naturelle intrinsèque lorsque toutes les souches d'une même espèce sont résistantes à un antibiotique. L'expression d'un caractère inné, partagé par l'ensemble de la communauté bactérienne, rend inappropriée l'utilisation de certains antibiotiques. Des particularités structurales de la paroi cellulaire, empêchant les antibiotiques d'accéder à leur cible, ou l'absence de cible sont autant de facteurs, qui conditionnent la résistance naturelle (Normak et Normak, 2002).

### b) La résistance acquise :

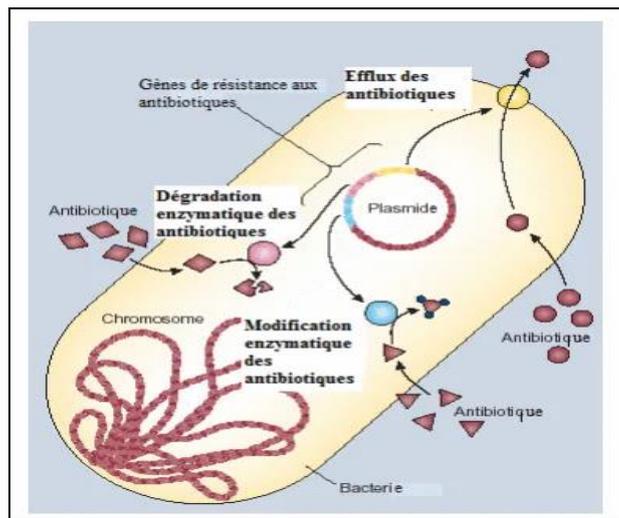
La résistance acquise survient lorsque, seules, quelques souches d'une même espèce, normalement sensibles à un antibiotique, deviennent résistantes (figure 03). Cette résistance peut être acquise par mutation ou par transfert de gènes (Goossens et al., 2006). Grâce à ce processus, les bactéries partagent entre elles des informations génétiques, ce qui leur confère un très grand pouvoir d'adaptation aux milieux environnementaux qu'elles habitent (Springman et al., 2009).



**Figure 03** : Les différents modes d'acquisition des gènes de résistance (R) aux antibiotiques chez les bactéries (Levy et Marshall, 2004).

## 6.1. Mécanisme de résistance

Pour lutter contre l'action des antibiotiques, les bactéries ont élaboré plusieurs stratégies. Certaines ciblent directement les antibiotiques tandis que d'autres sont dirigées contre les mécanismes cellulaires, impliqués dans le transport de ces substances. Aux niveaux physiologique et moléculaire, la résistance bactérienne est la résultante de trois phénomènes (modes de résistance) (figure 04). Le premier phénomène étant la diminution de la concentration intracellulaire en antibiotique par diminution de la perméabilité membranaire et/ou sur-activation de l'efflux bactérien, certaines souches bactériennes empêchent les antibiotiques de rentrer dans la cellule bactérienne, et cela grâce à un mécanisme de transport particulier dit pompe à efflux qui leur permet d'exporter les antibiotiques à l'extérieur (Guinoiseau, 2010) (Li et Nikaido, 2009). L'inactivation des antibiotiques par dégradation ou modification enzymatique (Guinoiseau, 2010). Certaines bactéries synthétisent des enzymes qui inhibent l'action des antibiotiques en dégradant ou en modifiant ce dernier, cette modification peut se faire de différentes façons selon les réactions chimiques catalysées (l'acétylation, la glycosylation, la nucléotidylation, la substitution, la ribosylation et/ou la phosphorylation). Le troisième phénomène c'est l'altération de leurs cibles cellulaires, ce mécanisme de résistance est celui qui affecte les cibles des antibiotiques. Dans certaines situations, la bactérie modifie l'affinité de ses protéines de liaison à des antibiotiques spécifiques (Guinoiseau, 2010) (Bouyahya et al., 2017).



**Figure 04 :** L'efflux, la destruction et la modification des antibiotiques comme modes de résistance (Levy et Marshall, 2004).

**CHAPITRE 2**  
**LES MOLECULES ANTIBACTERIENNES**  
**“TERPENES”**

### 1. Généralités

La pratique de l'utilisation des plantes à des fins médicinales est bien ancienne. Depuis les premières civilisations, les plantes ont joué un rôle majeur dans la médecine grâce à leur variabilité et de l'abondance des agents thérapeutiques (Fitzgerald et al., 2019) (Sneader. W, 2006). Jusqu'au XVIIIe siècle, l'utilisation des plantes en médecine était fondée sur des connaissances empiriques. Ce n'est qu'avec les premières études menées par Anton Von Störck sur les herbes toxiques et par William Withering sur la digitale que les bases d'une recherche scientifique sur les plantes médicinales ont été posées (Sneader. W, 2006). La découverte et le développement de nouvelles molécules pour le traitement médical sont devenus un grand besoin d'actualité. Les microorganismes pathogènes résistants aux médicaments deviennent une menace importante pour la santé publique et les pipelines de découvertes pharmaceutiques n'ont pas fourni la quantité de nouveaux médicaments nécessaires à un traitement efficace des maladies (Xu et Hagler, 2002) (Scheffler et al., 2013) (Zerikly et al., 2009).

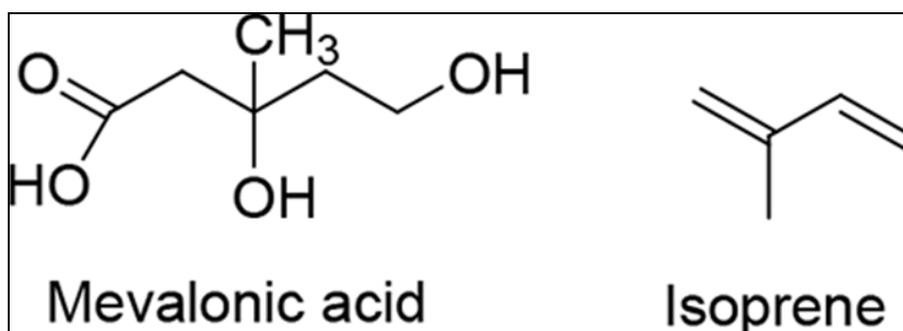
La synthèse chimique s'est développée pour être plus rapide et moins chère que les criblages biologiques des organismes et des extraits, toutefois, les bibliothèques de produits chimiques synthétiques n'ont pas fourni les médicaments nouveaux attendus et un pourcentage élevé de nouveaux produits chimiques qui sont introduits sur les marchés par les compagnies pharmaceutiques sont en fait dérivés de produits naturels (Newman et Cragg, 2007). Les métabolites secondaires naturels comme les terpénoïdes représentent des adjuvants prometteurs pour les antimicrobiens et ont fait l'objet de plusieurs recherches qui ont augmenté au cours des deux dernières décennies (Zacchino et al., 2017).

Dans les années 1960, l'activité biologique des terpénoïdes a commencé à être remarquée par les humains, mais seulement limitée à certains terpénoïdes. Dans les années 1970, le rythme de la recherche sur l'activité biologique des terpénoïdes s'est progressivement accéléré, et le premier petit pic est apparu. Ces dernières années, avec l'approfondissement de la recherche sur les terpénoïdes (en particulier les terpénoïdes dans les plantes médicinales), il a été constaté que ces composés jouent un rôle de plus en plus important dans le domaine de la médecine et ont diverses activités biologiques (Yang et al., 2020).

### 2. Terpènes et antibiotiques

#### 2.1. Définition

Les terpénoïdes, les composés les plus abondants dans les produits naturels, ils sont un ensemble de métabolites secondaires importants dans les plantes avec des structures diverses. Les terpénoïdes sont dérivés de l'acide mévalonique (MVA) qui se compose d'une pluralité d'unités structurales d'isoprène (C5) (Yang et al., 2020).

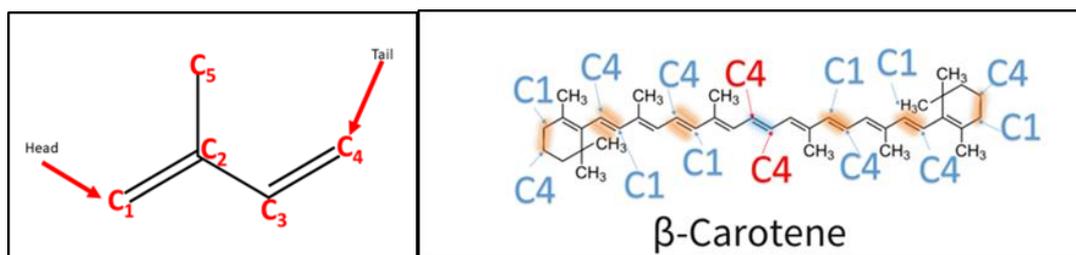


**Figure 05** : La structure de l'Acide Mévalonique (MVA) 3,5-dihydroxy-3-méthylvalérique et de l'isoprène 2-méthyl-1 3-butadiène (Yang et al., 2020).

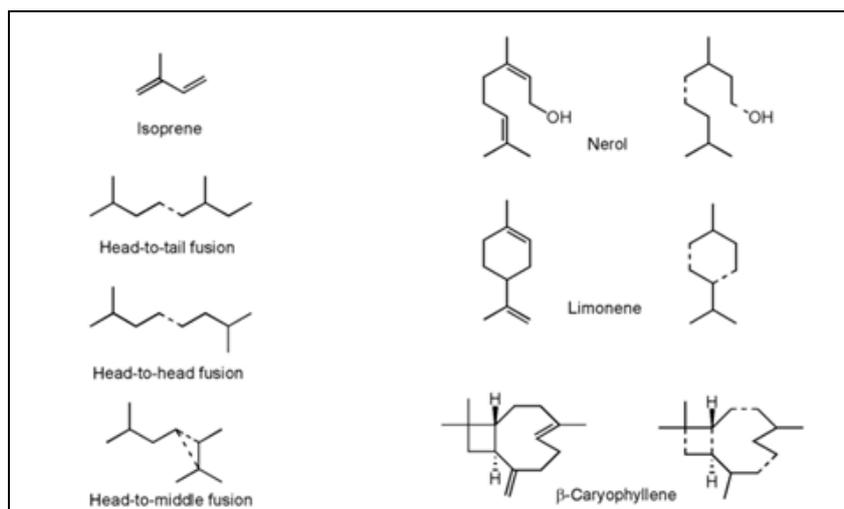
En fonction du nombre d'unités d'isoprène qu'ils possèdent, ils sont classés comme mono, di, tri, tetra et sesquiterpènes. Le nom générique « terpène » a d'abord été appliqué aux hydrocarbures trouvés dans la térébenthine, le suffixe « ene » indiquant la présence de liaisons oléfiniques. Ils se trouvent principalement dans les plantes et forment le principal constituant des huiles essentielles des plantes. Parmi les produits naturels qui procurent des avantages médicaux à un organisme, les terpènes jouent un rôle important et varié dans la croissance et le développement des plantes, la réponse à l'environnement et les processus physiologiques. Ils étaient également largement utilisés dans les industries pharmaceutiques, alimentaires et cosmétiques, ils ont des effets antitumoraux, anti-inflammatoires, antibactériens, antiviraux et antipaludiques, favorisent l'absorption transdermique, préviennent et traitent les maladies cardiovasculaires et ont des activités hypoglycémiques (Yang et al., 2020) (Ludwiczuk et al., 2017) (Cox-Georgian et al., 2019).

## 2.2. Biosynthèse

Les terpénoïdes sont dérivés de la voie mévalonate (MVA), qui est active dans le cytosol, ou de la voie plastidique 2-C-methyl-D-erythriol 4-phosphate (MEP). Les héli-, mono-, di-, et triterpénoïdes sont principalement synthétisés par la voie MEP, tandis que les sesqui- et triterpénoïdes sont synthétisés par la voie MVA, bien qu'il y ait des exceptions et un diaphonie entre les deux voies (Gould, K, 2017) (Zappia et al., 2017). Ils sont les produits naturels les plus nombreux et les plus diversifiés sur le plan structurel. Ces composés sont caractérisés par différents squelettes de carbone, mais, malgré les différences structurelles, tous les terpènes sont unifiés par une voie biosynthétique commune : la fusion d'unités d'isoprène à cinq carbone, l'unité structurelle de base des terpènes. Depuis le siècle dernier, le processus biosynthétique des terpènes a été expliqué par la règle de l'isoprène, qui stipule que tous les terpènes dérivent de l'assemblage ordonné tête-queue des unités d'isoprène (figure 07). La fusion de la tête à la queue est la plus courante ; cependant, il y a aussi des unités d'isoprène qui ne sont pas de tête-queue ; mais de la tête à la tête ou de la queue à la queue, l'exemple de bêta-carotène (figure 6) montre que la règle de l'isoprène est violée dans la molécule parce qu'il y a une « queue à la queue » fixation où le carbone C4 d'un isoprène se lie au carbone C4 de l'isoprène adjacent. Cette « violation » de la règle de l'isoprène fait en sorte que le bêta-carotène est classé comme un terpène irrégulier (Ludwiczuk et al., 2017) (Guimaraes et al., 2019).



**Figure 06 :** (Gauche) Isoprène montrant sa tête (carbone n 1) et sa queue (carbone n 4). (Droite) montrant la « violation » de la règle de l'isoprène « de la queue à la queue » comme le bêta-carotène (Micro-Algae Protocols, s. d).



**Figure 07 :** Couplage tête-queue des unités d’isoprène, et des unités d’isoprène dans certains backbones terpénoïdes.

### 2.3. Classification

Les terpénoïdes sont classés en fonction du nombre et de l’organisation structurale des carbones formés par l’arrangement linéaire des unités d’isoprène, suivi de la cyclisation et des réarrangements du squelette de carbone avec une caractéristique empirique connue sous le nom de règle d’isoprène (Zwenger et Basu, 2008). Il est utile de diviser les terpènes en classes selon le nombre d’unités d’isoprène dont ils sont faits biogénétiquement. Ils sont classés comme hémiprènes (une unité isoprénoïde) ; monoterpènes (deux unités isoprénoïdes) ; sesquiterpènes (trois unités isoprénoïdes) ; diterpènes (quatre unités isoprénoïdes) ; sesteterpènes (cinq unités isoprénoïdes) ; triterpènes (six unités isoprénoïdes) et tétraterpénies (huit unités isoprénoïdes) (Guimaraes et al., 2019).

**Tableau 03 :** Classification des terpenoid (Ludwiczuk et al., 2017).

Nom	No. Unités d’isoprène	No. Atomes de carbone	Formule Générale
Hemiterpenoids	1	5	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub>
Monoterpenoids	2	10	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>
Sesquiterpenoids	3	15	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>
Diterpenoids	4	20	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub>

## CHAPITRE 2 : LES MOLECULES ANTIBACTERIENNES “TERPENES”

Sesterpenoids	5	25	C <sub>25</sub> H <sub>40</sub>
Triterpenoids	6	30	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub>
Tetraterpenoids (carotenoids)	8	40	C <sub>40</sub> H <sub>64</sub>
Polyterpenoids	>8	>40	(C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> ) <sub>n</sub>

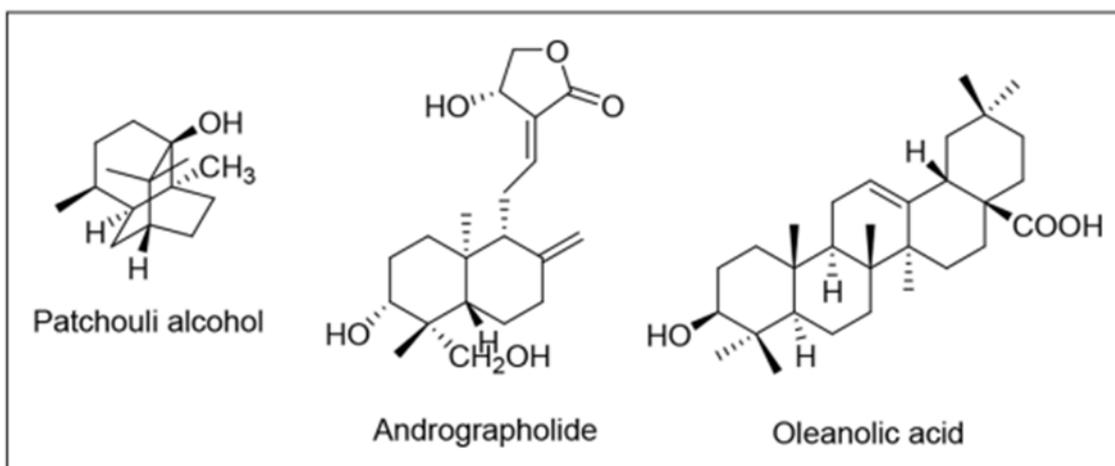
- a) **Hémiterpènes** : sont les plus simples parmi les terpénoïdes, avec une seule unité d'isoprène. Ils ont 5 atomes de carbone. L'hémiterpène le plus important est l'isoprène.
- b) **Monoterpènes** : sont les principaux constituants des huiles essentielles et ils sont responsables de la saveur et l'arôme de la plante à partir de laquelle ils sont extraits. Ils sont formés par la dimérisation des unités d'isoprène et, selon la disposition de leur squelette de carbone, ils sont regroupés en structures acycliques et cycliques (Reynolds et Enriquez, 2017). Il est reconnu depuis longtemps que les monoterpènes possèdent une activité antimicrobienne. Griffin et al. ont étudié en 1999, les relations entre la structure/les propriétés moléculaires et l'activité antimicrobienne des terpènes. Ils ont constaté que les paramètres de liaison à l'hydrogène sont associés à leur activité biologique, dans tous les cas (Griffin et al., 1999).
- c) **Sesquiterpènes** : sont dérivés de trois unités d'isoprène et existent sous une grande variété de formes : linéaires, monocycliques, bicycliques et tricycliques. Ils sont le groupe le plus diversifié de terpénoïdes et ils sont largement étudiés pour leurs activités biologiques. Le farnesol est un composé de 15 atomes de carbone et peut être considéré comme le précurseur des sesquiterpènes acycliques. Ce sesquiterpène a démontré une activité antimicrobienne importante contre plusieurs bactéries (Ludwiczuk et al., 2017) (Mahizan et al., 2019).
- d) **Diterpènes** : Les diterpènes comprennent un groupe de composés chimiquement hétérogènes, tous avec un squelette de carbone C<sub>20</sub> basé sur quatre unités d'isoprène. Ils peuvent être classés comme des diterpènes linéaires, bicycliques, tricycliques, tétracycliques, pentacycliques ou macrocycliques selon leur noyau squelettique (Ludwiczuk et al., 2017). Un grand nombre de diterpènes ont montré une activité antimicrobienne importante contre les bactéries multi-résistantes aux antibiotiques

(MDR), et/ou la capacité d'améliorer l'efficacité des antibiotiques lorsqu'ils sont évalués en combinaison avec eux contre des souches résistantes (Mahizan et al., 2019) (Veneziani et al., 2017)..

- e) **Sesterterpènes** : se composent d'une colonne vertébrale en carbone de 25 (5 unités d'isoprène). Ils sont disponibles dans un large éventail de formes, y compris les formes linéaires, monocycliques, bicycliques, tricycliques, tétracycliques et macrocycliques (Liu et al., 2007) (Wang et al., 2013).
- f) **Triterpènes** : sont des composés avec un squelette de carbone à base de six unités d'isoprène qui sont dérivées biosynthétiquement de l'hydrocarbure acyclique C<sub>30</sub>, le squalène. Ils ont des structures cycliques relativement complexes, la plupart étant des alcools, des aldéhydes ou des acides carboxyliques. Fait intéressant, plusieurs triterpènes pentacycliques ont été décrits pour leur activité antimicrobienne (Harborne, 1998).
- g) **Tétraterpènes** : se composent de huit unités d'isoprène et ont la formule moléculaire C<sub>40</sub>H<sub>64</sub>. Les tétraterpénoïdes les plus courants sont les caroténoïdes, qui sont des pigments naturels liposolubles (Harborne, 1998).

### 3. Les terpènes impliqués dans l'activité antibactérienne

Les terpènes ont de forts effets antibactériens. Les monoterpènes des terpènes se trouvent principalement dans le genre *Mentha*, et des études antérieures ont révélé que la plupart des composés extraits des plantes du genre *Mentha* ont une forte activité antimicrobienne (Park et al., 2016). Le menthol est un monoterpène cyclique dont l'activité antibactérienne a également été démontrée (Mahizan et al., 2019).



**Figure 08 :** Les structures des terpènes communs aux activités antibactériennes (Yang et al., 2020).

En effet, Raut et al. ont constaté que le menthol présentait une activité inhibitrice importante du biofilm lors de l'étude des effets des terpènes d'origine végétale sur *Candida albicans* (Raul et al., 2013).

L'alcool de patchouli (AP) est un composé sesquiterpénoïde tricyclique présent dans le cablin de *Pogostemon* (Blanco), l'équibe de Benth. Xu et al a constaté une activité inhibitrice à l'égard de l'espèce *Helicobacter pylori* *in vitro* et *in vivo* (Xu et al., 2017).

L'acide oléanolique est un composé triterpénoïde pentacyclique isolé des plantes. Les résultats d'une étude ont montré que l'acide oléanolique a un certain effet inhibiteur sur *S. aureus*, *S. aureus* résistant à la méthicilline et *Streptococcus mutans* (Yang et al., 2020).

**Tableau 04 :** L'activité Antibactérienne de certains Terpènes (Yang et al., 2020).

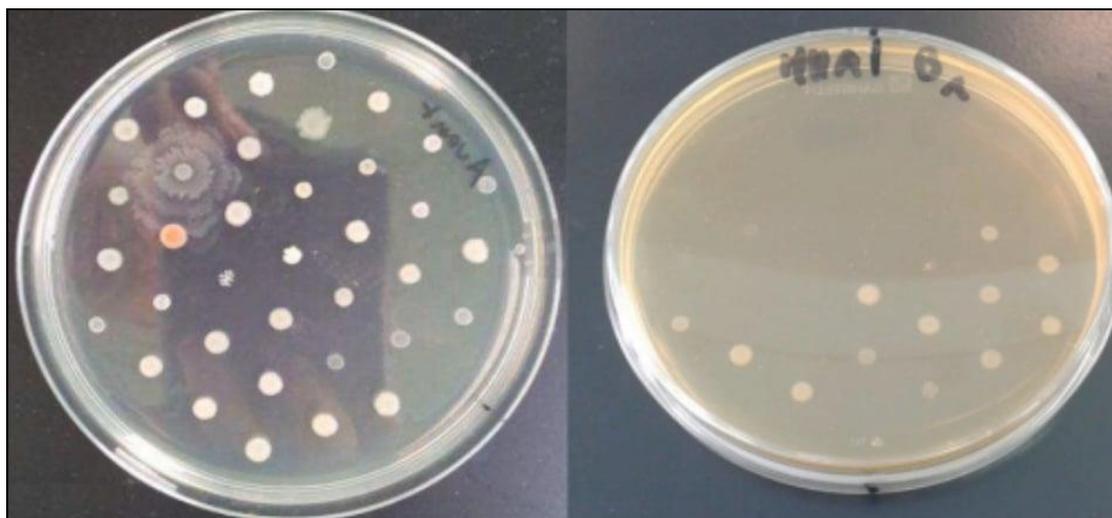
Classification	Composé	Range antibactérien
Monoterpène	1,8-eucalyptus	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , and <i>Streptococcus</i> , <i>Listeria</i> , <i>Bacillus cereus</i>
	Limonene, Geranialdehyde	<i>B. subtilis</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>E.coli</i> , <i>Candida albicans</i> , methicillin-resistant <i>S. aureus</i> et <i>Saccharomyces cerevisiae</i>

## CHAPITRE 2 : LES MOLECULES ANTIBACTERIENNES “TERPENES”

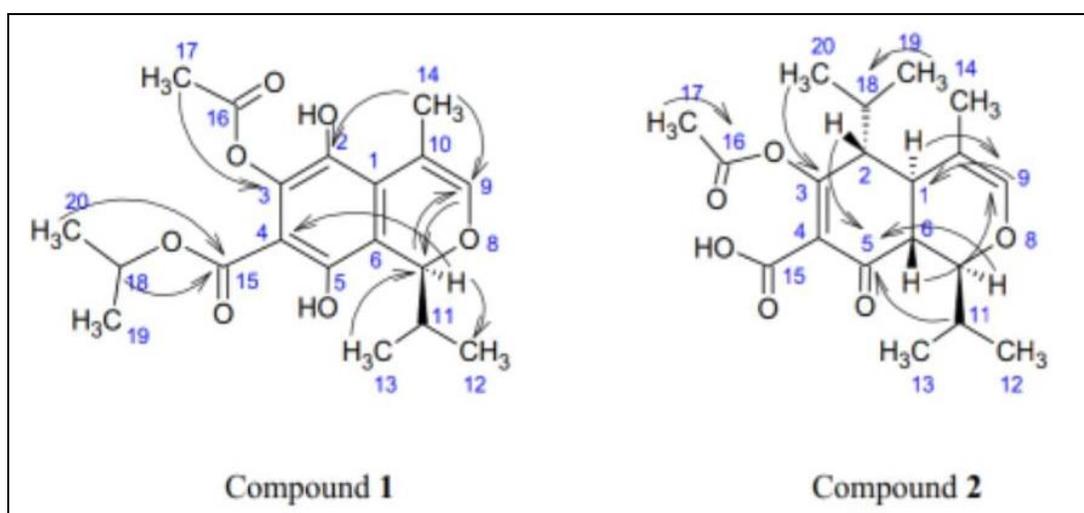
	Sabinene	<i>S. aureus (Gram-positive) et E.coli (Gram-negative)</i>
	Menthol	<i>S. aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae</i>
	Sabinol	<i>Oral bacteria</i>
	Carvone	<i>S. aureus, E. coli, B. subtilis, Salmonella typhimurium, Listeria</i>
Sesquiterpene	Patchouli Alcool	<i>Helicobacter pylori</i>
Diterpene	Artemisinin	<i>divers agents pathogènes tels que B. subtilis, E.coli, Pseudomonas aeruginosa, S. cerevisiae, S. aureus, Mycobacterium tuberculosis</i>
	Andrographolide	<i>P. aeruginosa</i>
Triterpene	Oleanolic acid	<i>S. aureus, methicillin-resistant S. aureus, S. mutans et Listeria monocytogenes, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis</i>

#### 4. Les deux terpènes étudiés : Ligands (Composés 1 et 2)

Les ligands qui font l'objet de notre étude sont deux terpènes isolés à partir d'une plante. En effet, l'extraction de la plante *Myrtus nivellei* et le fractionnement bio-guidé de ses extraits a conduit à l'isolement de deux nouveaux éthers enol nor-sesquiterpènes, composés **1** et **2** jamais rapportés par la littérature scientifique. Le composé **1** a montré des activités antibactériennes et antioxydantes très intéressantes avec une concentration minimale inhibitrice de 9.7 µg/ml à l'égard de la souche *Acinetobacter baumannii*. Ces résultats suggèrent que le composé **1** pourrait être un candidat potentiel pour surmonter la résistance aux antibiotiques (Demmak et al., 2021). C'est pourquoi, nous avons sélectionnés ces deux composés qui ont démontré une forte activité bactérienne *in vitro* pour les étudier *in silico* et comprendre le mécanisme d'action de ces ligands à l'égard des souches bactériennes.



**Figure 09 :** Comparaison entre le témoin négatif (solvant seulement, côté gauche) et l'extrait de dichlorométhane de parties aériennes de *Myrtus nivellei* à 1,2 mg/mL (côté droit) pour la croissance de 36 souches après 24 h d'incubation (Demmak et al., 2021).



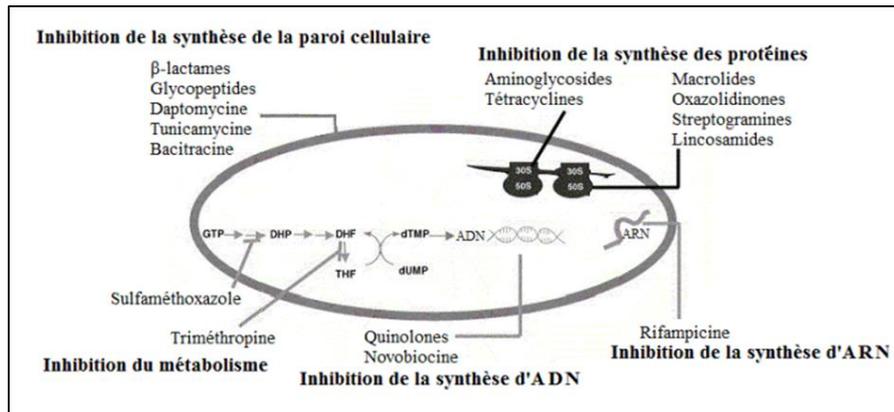
**Figure 10 :** Structures des composés 1 et 2, et connectivités proton-carbone à longue portée observées dans les spectres de HMBC (Demmak et al., 2021).

### 5. L'effet antibactérien et le mécanisme d'action

Les antibiotiques sont capables de tuer les micro-organismes sensibles ou d'inhiber leur croissance (Prescott et al., 1995). Leur action étant spécifique et dirigée contre les micro-organismes, ils ne sont pas toxiques pour les cellules eucaryotes. L'étendue de l'activité

antibactérienne d'un antibiotique définit son spectre d'action. Plus un antibiotique agit sur des espèces bactériennes différentes, plus son spectre est large. L'action des antibiotiques peut s'exercer sur des structures ou des mécanismes essentiels à la croissance ou à la survie des bactéries. Ainsi, ceux qui inhibent la croissance bactérienne sont qualifiés de «bactériostatiques» alors que ceux qui tuent les bactéries sont dits «bactéricides». L'administration d'antibiotiques bactériostatiques suffit généralement pour arrêter un processus infectieux, le système immunitaire de l'hôte se chargeant d'éliminer les bactéries restantes. Cependant, chez les sujets immunodéprimés, le recours à un antibiotique bactéricide est recommandé (Guinoiseau, 2010). Bien que le mode d'action antibactérien des terpènes demeure largement inconnu, Griffin et al. ont signalé dans son étude que la plupart des terpènes sont capables d'inhiber deux processus cruciaux qui sont essentiels à la survie microbienne, ce qui comprend l'absorption d'oxygène et la phosphorylation oxydative (Griffin et al., 1999). Les bactéries aérobiques ont besoin d'oxygène pour générer de l'énergie pour leur croissance. Auparavant, il était prouvé que de faibles concentrations d'oxygène limitaient la fréquence respiratoire des bactéries (Shaw et Ingraham, 1967).

Au cours de cette période, la phosphorylation oxydative est un processus biochimique crucial responsable de la respiration cellulaire qui a lieu dans la membrane cytoplasmique. Ainsi, l'interaction terpénique conduit à une altération de la respiration cellulaire qui provoque plus tard le découplage de la phosphorylation oxydative dans le microbe. De plus, on croyait que la carbonylation des terpènes augmentait l'activité bactériostatique, mais pas nécessairement l'activité bactéricide. La lipophilie et/ou l'hydrophobie et la présence de groupes hydroxyles dans les terpènes font partie des éléments déterminants de leur action antibactérienne (Zengin et Baysal, 2014). Dans le traitement associé à la barrière cutanée, on a également signalé que les terpènes avaient une incidence sur l'activité des membranes lipidiques en interagissant avec les queues lipophiles des groupes lipidiques intermembranaires et polaires qui, à la fin, ont une incidence sur l'intermembrane lipidial et les voies transmembranaires polaires (Chen et al., 2016). Les cibles des antibiotiques sont impliquées dans les fonctions physiologiques ou métaboliques de la bactérie (figure 11).



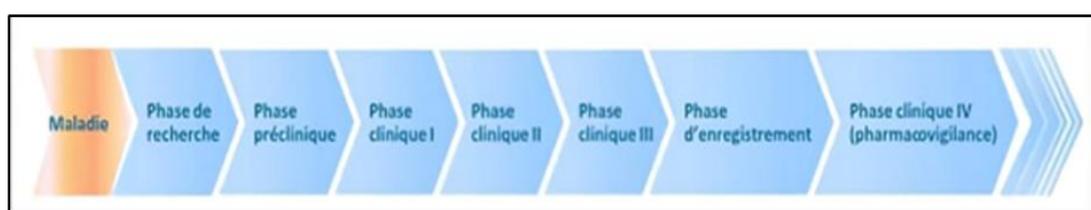
**Figure 11** : Mode d'action des antibiotiques (Singh et Barrett, 2006) Avec DHP : dihydroptéroate ; DHF : dihydrofolate ; THF : tétrahydrofolate (Guinoiseau, 2010).

Les antibiotiques peuvent inhiber la biosynthèse des acides nucléiques (ADN et ARN), interférer avec les voies métaboliques de synthèse de l'ADN mais leurs cibles principales sont la paroi cellulaire et les ribosomes bactériens. La complexité des motifs structuraux et la grande variabilité des groupements fonctionnels, qui entrent dans la constitution des antibiotiques, leur permettent d'établir des interactions spécifiques avec leurs cibles bactériennes. Cette haute spécificité, associée à l'exceptionnelle capacité d'adaptation des bactéries, participe, entre autres facteurs, à la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques (Guinoiseau, 2010).

**CHAPITRE 3**  
**DOCKING MOLECULAIRE**

### 1. Généralités

La découverte et le développement de nouveaux médicaments bioactives et non toxiques sont des tâches longues, difficiles et exigeantes, sans mentionner la pression financière qu'ils impliquent (Ivanova et al., 2016). Ils ont connu une révolution majeure au cours des 10 dernières années, avec en particulier, l'avènement des méthodes de criblage à très haut débit et la production de composés par chimie combinatoire ou parallèle. Cette révolution a conduit à renouveler les bases d'une collaboration entre la recherche académique et la recherche, le développement et l'innovation industrielle (Galzi et al., 2005).



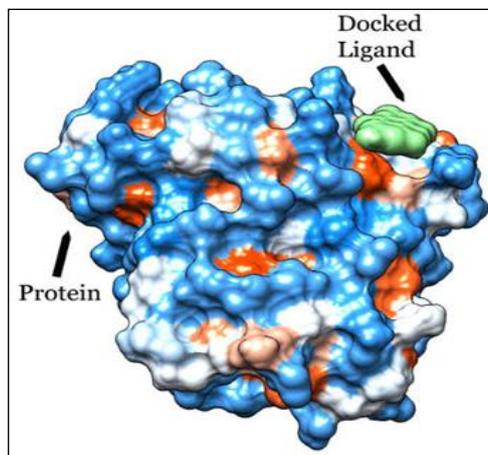
**Figure 12 :** Les différentes étapes de développement d'un médicament (Hoffer, 2013).

Pour trouver une molécule capable d'interagir avec la maladie étudiée, il est nécessaire dans un premier temps, d'identifier une « tête de série » c'est-à-dire un composé possédant l'activité pharmacologique désirée. Une nouvelle « tête de série » peut être découverte par sérendipité, à partir des ressources naturelles, en utilisant les méthodes de criblage *in silico*, ou en s'inspirant de médicaments déjà existants. Pour aider à concevoir ces nouveaux composés à visée thérapeutique plusieurs méthodes *in silico* peuvent être employées. Lorsque la structure d'une protéine est déterminée et un site de liaison identifié, il est intéressant d'étudier les différents types d'interactions pouvant s'établir et ainsi orienter la conception de diverses molécules capables de s'insérer dans le site de liaison (Patrick, G.L., 2002). Si à l'inverse, la structure de la protéine n'est pas encore élucidée, il est possible par exemple de créer des modèles pharmacophoriques en superposant les structures des molécules qui sont connues pour se lier à la protéine. Ces modèles peuvent servir de guide dans le développement de nouveaux composés capables de s'insérer dans le site actif de la protéine et d'y modifier son activité biologique (Rayar, 2017).

A la fin des années soixante et avec le développement des outils informatiques, plusieurs nouvelles approches informatisées « *in-silico* » constituent une avancée significative dans le processus de rationalisation du drug design (Bertrand et Hoffmann, 2002).

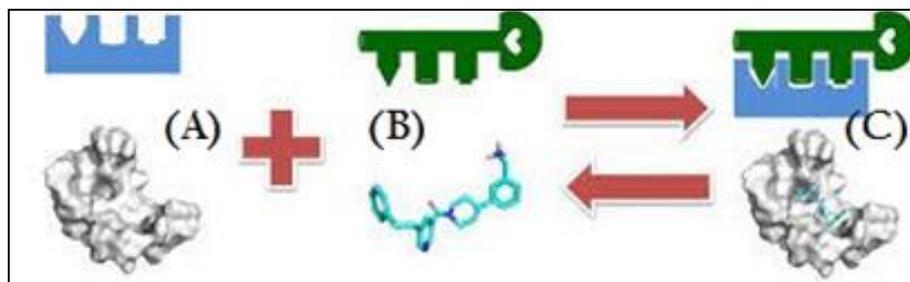
## 2. Définitions et principes de docking

Le docking moléculaire (figure 13) est l'une des méthodes *in silico* les plus récentes qui aide à la conception et à la découverte de médicaments, appelé l'arrimage moléculaire. Il utilise les mêmes principes que les autres méthodes de modélisation moléculaire. Celui-ci peut être défini comme un ensemble des mécanismes pour modéliser l'interaction au niveau atomique entre deux molécules. Le complexe est formé d'une petite molécule appelée ligand et une protéine, le plus souvent une enzyme, jouant le rôle de récepteur, ce qui nous permet de caractériser le comportement des ligands dans le site de liaison des protéines cibles ainsi que d'élucider les processus biochimiques fondamentaux (McConkey et al., 2002).



**Figure 13** : Docking d'une petite molécule (vert) avec un récepteur protéique (bleu) pour produire un complexe (Google image).

La stimulation est similaire au concept clé et serrure, où le récepteur (protéine) sera la serrure alors que la clef représentera le ligand (figure 14) (Heberle et Azevedo, 2011).



**Figure 14** : Le modèle clé-serrure pour modéliser la formation d'un complexe (C) à partir d'une protéine (A) et un ligand (B) (Hoffer, 2013).

### 3. Etapes de docking

Le docking, signifie ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire, son but principal est de prévoir la capacité ou non d'une molécule à se lier au site actif d'une protéine. Cela en se basant sur la prédiction de la conformation la plus favorable et de l'orientation relative du ligand au sein de son récepteur, afin d'accélérer la recherche et la découverte de nouvelles molécules bioactives *in silico* (Kitchen et al., 2010) (E. B. De Oliveira, 2018).

Il y a essentiellement deux étapes complémentaires :

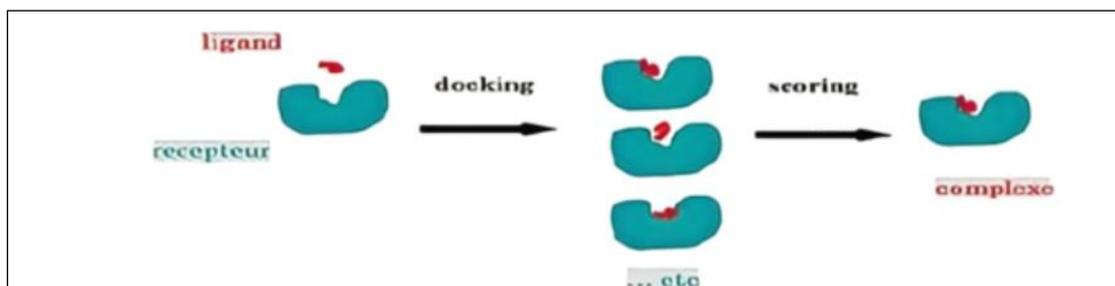
#### 3.1. Le Docking

Étape d'ancrage : est l'étape de sélection, qui consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et évaluer les conformations, positions et orientations possibles, seules celles qui représentent le mode d'interaction le plus favorable sont retenues. Cette étape est exécutée de manière automatisée *in silico* à l'aide d'algorithmes de docking, qui améliorent la vitesse et la précision des simulations (E. B. De Oliveira, 2018).

#### 3.2. Le Scoring

Il s'agit d'une étape de classement, qui consiste à estimer mathématiquement l'affinité entre le ligand et la protéine et à noter la pose obtenue pendant le docking. Ce score permettra de conserver toutes les meilleures poses proposées (El hadj said.K, 2016).

Cette tâche est réalisée par des outils informatiques appelée fonctions de score. Celles-ci estiment d'abord les différentes contributions énergétiques pour la stabilisation du complexe protéine-ligand puis commandent et ordonnent ces complexes pour identifier les interactions les plus favorables (Quiroga et Villarreal, 2016) (Weidenhammer et Tsongalis, 2005).



**Figure 15** : Principe général de fonctionnement d'un programme de docking moléculaire (El hadj said.K, 2016).

### 4. Types de docking

On peut distinguer trois types de docking moléculaire

#### 4.1. Le docking rigide

Consiste à obtenir la conformation préférentielle d'un système protéine ligand. Ils sont tous deux considérés comme complètement rigides tout en conservant une géométrie interne fixe. Dans ce cas, la relaxation de la géométrie interne de chaque entité, en interaction dans le complexe, n'est pas prise en compte (Thiriot E, 2009).

#### 4.2. Le docking semi-flexible

Le récepteur est traité comme étant rigide et le ligand comme étant totalement flexible, elles permettent d'obtenir des résultats plus précis (Mokrani et Bensegueni, 2012).

#### 4.3. Le docking flexible

Les récepteurs et les ligands doivent modifier leur conformation durant le processus de docking moléculaire pour s'adapter les uns aux autres. La puissance de calcul des ordinateurs permet, pour certains logiciels de docking, de traiter la flexibilité du ligand et de façon partielle le récepteur (Fan et al., 2019) (Mokrani et Bensegueni, 2012).

### 5. Outils du docking moléculaires

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 celui qui prédit la conformation la plus favorable du ligand au sein du récepteur choisi.

#### 5.1. 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 qui a été résolues par la cristallographie au rayon X, la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie infrarouge et/ou densité électronique. Ces structures sont disponibles en format de fichier pdb et provient de PDB (Protein Data bank) (<https://www.rcsb.org/>), la plus grande archive de données structurales sur les macromolécules biologiques, telles que les protéines et les acides nucléiques (Ghadhab et SOUFI, 2020).

## 5.2. Ligand

Un ligand est défini comme toute molécule ou atome qui se lie irréversiblement à une molécule de protéine réceptrice ou 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 (Shibata et al., 1994). Le type de ligand et sa structure chimique peut être obtenu à partir de différentes bases de données appelées chimio-thèques ou espaces chimiques dont les structures tridimensionnelles des ligands sont disponibles. Une deuxième méthode pour obtenir ce dernier consiste à utiliser la PDB ou des ligands de la littérature scientifique. Il est également possible de dessiner les ligands et les sauvegardés dans des différents formats (pdb, mol, mol2...etc.), Tels que chemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl (Hernandez-Santoyo et al., 2013) (Chaudhary et Mishra, 2016) (A.Stefaniu, 2019).

## 5.3. Programmes du docking

### 5.3.1. Vue générale

Le docking moléculaire est l'une des approches informatiques les plus populaires dans la conception moderne de médicaments basée sur la structure. Il peut être utilisé non seulement pour identifier la conformation correcte d'un ligand dans la cavité de liaison de la cible, mais aussi pour estimer la force de l'interaction entre la cible et le ligand. Plusieurs logiciels de docking moléculaire sont actuellement disponibles tels que DOCK, AutoDock, FlexX, Surflex etc. Ces programmes présentent des algorithmes de recherche et des fonctions de score variés (Onodera et al., 2007) (Meng et al., 2012).

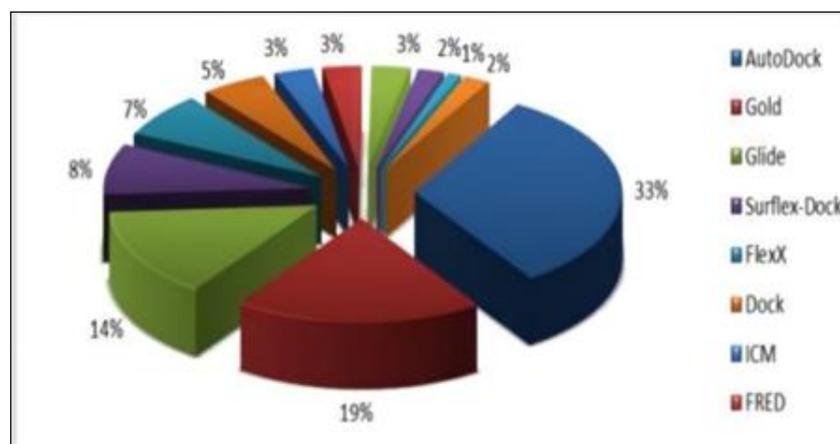


Figure 16 : Diagramme des programmes de docking les plus cités (Meng et al., 2012).

### 5.3.2. Surflex

Surflex-Dock développé par Tripos, est un programme d'amarrage et de dépistage virtuel des récepteurs-ligands disponible dans le commerce et fait partie de la suite SYBYL-X de modélisation moléculaire (International, T., SYBYL-X 2.1.1., 2014).

Parmi tous les programmes de docking moléculaire, nous avons utilisé ce programme pour effectuer nos travaux de recherche. Ce programme repose sur l'ajustement des fragments, en commençant par la construction d'un modèle «négatif» du site actif appelé protomol. Ce modèle est constitué par le volume accessible du site et les points d'interaction tels que les sites de liaison hydrogène, les charges ou les sites lipophiles. Son algorithme est appelé également de fragmentation incrémentale car, dans un premier temps, la molécule est découpée en parties rigides et en liaisons flexibles. Par la suite, les parties rigides sont positionnées en premier et le ligand est reconstruit de proche en proche, explorant diverses conformations lors de la mise en place des liaisons flexibles ce qui permet un criblage rapide de vastes bibliothèques de composés (Bessadok M.A, 2011).

# **Partie pratique**

**CHAPITRE 4**  
**MATERIELS ET METHODES**

### 1. Matériels

#### 1.1. Micro-ordinateur

Dans cette étude, nous avons utilisé des programmes installés dans deux microordinateurs présentant les performances suivantes :

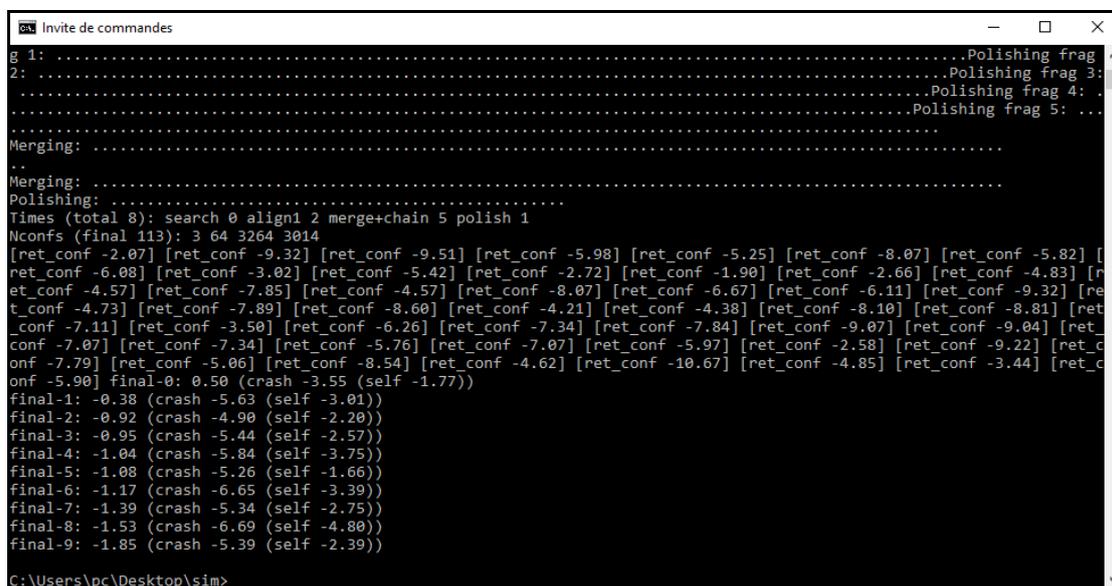
- Samsung avec 4GB de RAM, 661 GB HDD et une vitesse de 3.33 GHz.
- Dell i3 avec 4 GB de RAM, 256 GB HDD et une vitesse de 1.80 GHz.

#### 1.2. Programmes

La réalisation de notre partie pratique est faite par plusieurs programmes nécessaires.

##### 1.2.1. Surflex (1.3)

Parmi les programmes de docking moléculaire qu'on trouve sur le marché, nous avons utilisé le programme Surflex pour réaliser notre partie pratique. Il est l'un des systèmes d'amarrage les plus populaires. Il est largement utilisé et capable d'amarrer les ligands avec une haute précision dans un environnement d'acides aminés (N.Jain., 2007).



```
Invite de commandes
g 1: .....Polishing frag
2: .....Polishing frag 3:
.....Polishing frag 4:
.....Polishing frag 5:
Merging:
Merging:
Polishing:
Times (total 8): search 0 align1 2 merge+chain 5 polish 1
Nconfs (final 113): 3 64 3264 3014
[ret_conf -2.07] [ret_conf -9.32] [ret_conf -9.51] [ret_conf -5.98] [ret_conf -5.25] [ret_conf -8.07] [ret_conf -5.82] [
ret_conf -6.08] [ret_conf -3.02] [ret_conf -5.42] [ret_conf -2.72] [ret_conf -1.90] [ret_conf -2.66] [ret_conf -4.83] [r
et_conf -4.57] [ret_conf -7.85] [ret_conf -4.57] [ret_conf -8.07] [ret_conf -6.67] [ret_conf -6.11] [ret_conf -9.32] [re
t_conf -4.73] [ret_conf -7.89] [ret_conf -8.60] [ret_conf -4.21] [ret_conf -4.38] [ret_conf -8.10] [ret_conf -8.81] [ret
_conf -7.11] [ret_conf -3.50] [ret_conf -6.26] [ret_conf -7.34] [ret_conf -7.84] [ret_conf -9.07] [ret_conf -9.04] [ret
_conf -7.07] [ret_conf -7.34] [ret_conf -5.76] [ret_conf -7.07] [ret_conf -5.97] [ret_conf -2.58] [ret_conf -9.22] [ret_c
onf -7.79] [ret_conf -5.06] [ret_conf -8.54] [ret_conf -4.62] [ret_conf -10.67] [ret_conf -4.85] [ret_conf -3.44] [ret_c
onf -5.90] final-0: 0.50 (crash -3.55 (self -1.77))
final-1: -0.38 (crash -5.63 (self -3.01))
final-2: -0.92 (crash -4.90 (self -2.20))
final-3: -0.95 (crash -5.44 (self -2.57))
final-4: -1.04 (crash -5.84 (self -3.75))
final-5: -1.08 (crash -5.26 (self -1.66))
final-6: -1.17 (crash -6.65 (self -3.39))
final-7: -1.39 (crash -5.34 (self -2.75))
final-8: -1.53 (crash -6.69 (self -4.80))
final-9: -1.85 (crash -5.39 (self -2.39))
C:\Users\pc\Desktop\sim>
```

Figure 17 : Interface graphique de Surflex.

## 1.2.2. Biovia Discovery viewer

Ça nous a servis pour l'édition et la visualisation de l'enzyme et les ligands afin d'étudier les interactions effectuées entre la protéine et son ligand.

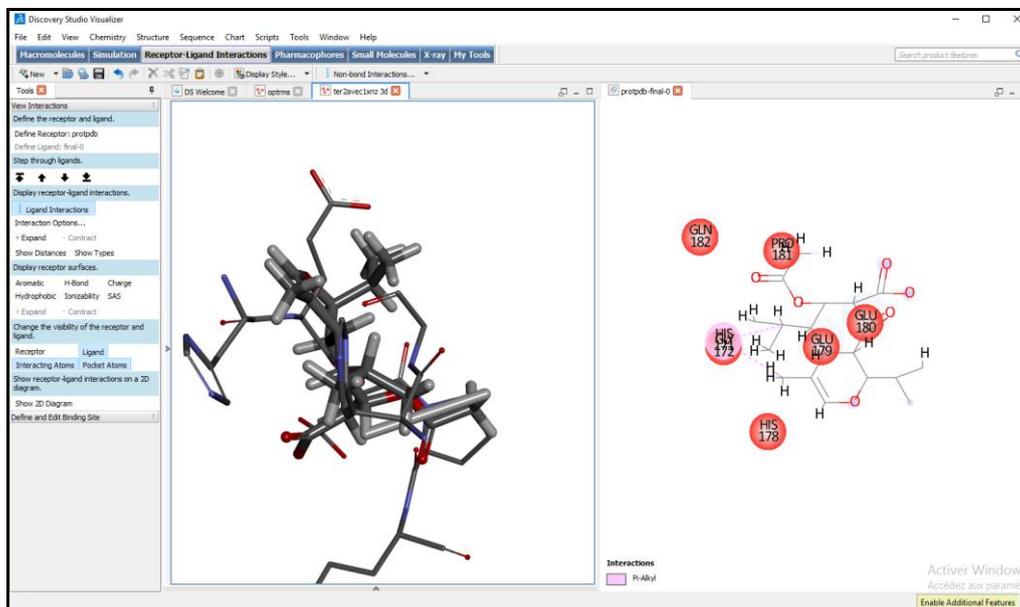


Figure 18 : Interface graphique Biovia Discovery viewer.

## 1.2.3. Open Babel (2.0.2)

Le programme libre « Open Babel » version (2.0.2), nous a permis de convertir des fichiers, contenant les données chimiques, d'un format à un autre (pdb, mol, sdf, smi... etc.).

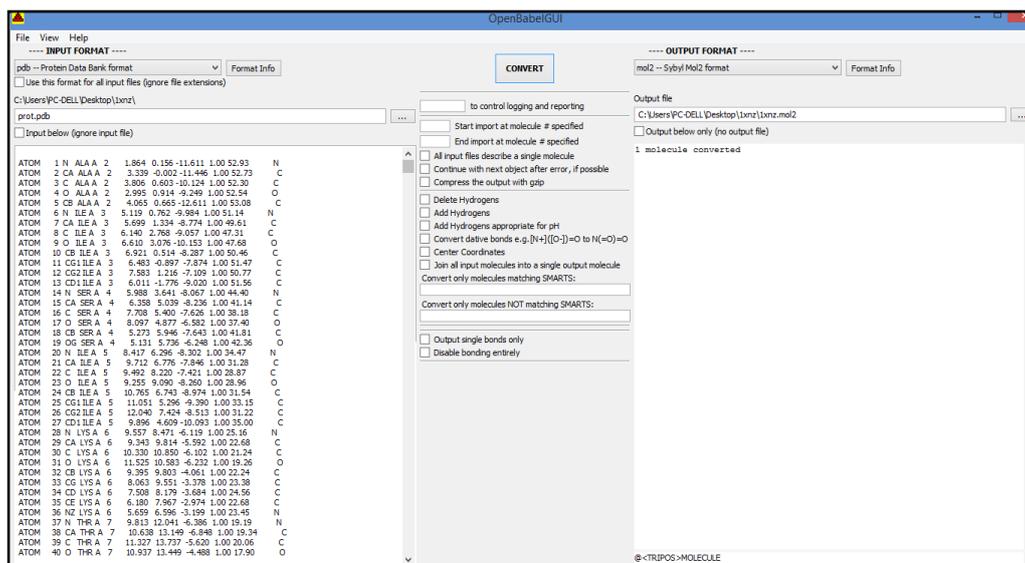
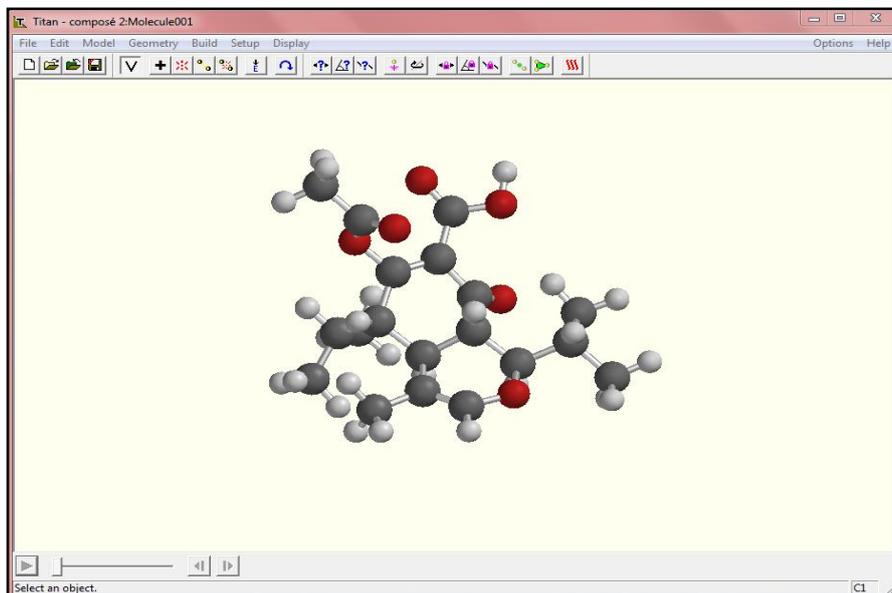


Figure 19 : Interface graphique Open Babel (2.0.2).

### 1.2.4. Titan

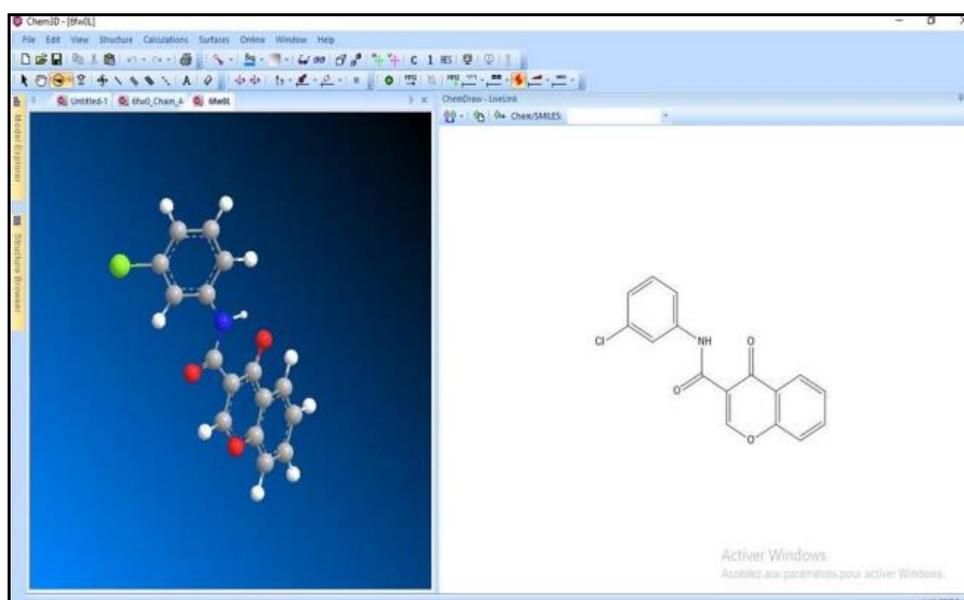
Nous a permis la construction moléculaire des ligands issus de la littérature scientifique ainsi que la minimisation de leur énergie intramoléculaire.



**Figure 20** : Interface graphique Titan.

### 1.2.5. Chem3D

Chem3D est un logiciel de construction des structures moléculaires. Dans notre travail, nous avons utilisé ChemDraw 3D pour la construction et la minimisation d'énergie des structures moléculaire des composés.

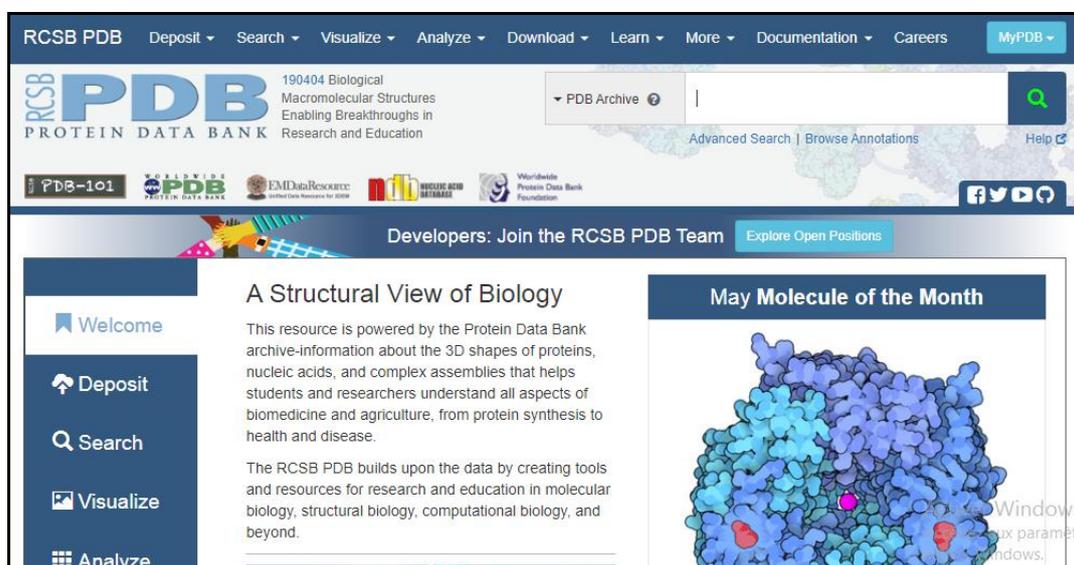


**Figure 21** : Interface graphique Chem3D.

### 1.3. Banques des données et sites web

#### 1.3.1. Protein Data Bank (PDB)

La Protein Data Bank (PDB) est une base de données qui stocke des informations structurales tridimensionnelles pour les grandes molécules biologiques notamment les protéines et les acides nucléiques. Les données, qui sont souvent produite par cristallographie aux rayons X ou la résonance magnétique nucléaire RMN et fournie par les biologistes et les biochimistes de partout dans le monde, elle est disponible gratuitement sur le Web (<http://www.pdb.org>). PDB est vu par une organisation appelée "*Worldwide Protein Data Bank*" (Mokrani et al., 2013).



**Figure 22 :** Interface graphique Protein Data Bank (PDB).

#### 1.3.2. PubChem

C'est une banque de données américaine de molécules chimiques gérée par le *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), branche de la bibliothèque nationale de médecine des États-Unis sous l'autorité de la *National Institute of Health* (NIH). La PubChem englobe plusieurs millions de composés (Molécules plus grosses, comme les nucléotides, les glucides, les lipides, les peptides) mis en ligne, gratuitement sur le web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), pour chaque substance une grande quantité de données de divers ordres chimique, biochimique, pharmacologique, production, toxicologie (kim et al., 2016).

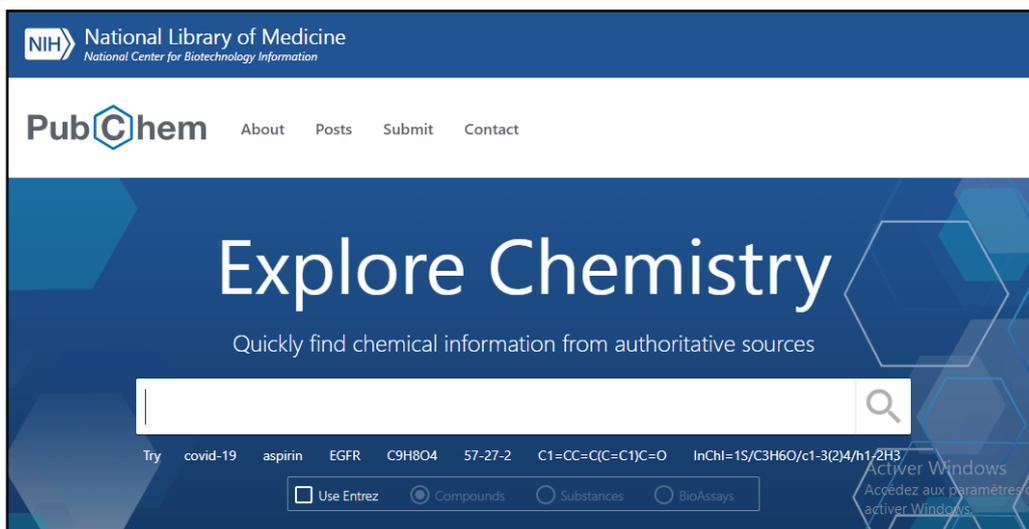


Figure 23 : Interface graphique PubChem.

### 1.3.3. SwissADME

Ce serveur nous a aidé à calculer les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques de nos molécules ainsi que de prédire les paramètres ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion), la nature médicamenteuse et la convivialité de la chimie médicinale d'une ou plusieurs petites molécules pour soutenir la découverte de médicaments ; (<http://www.swissadme.ch/>) (Daina et al., 2017).

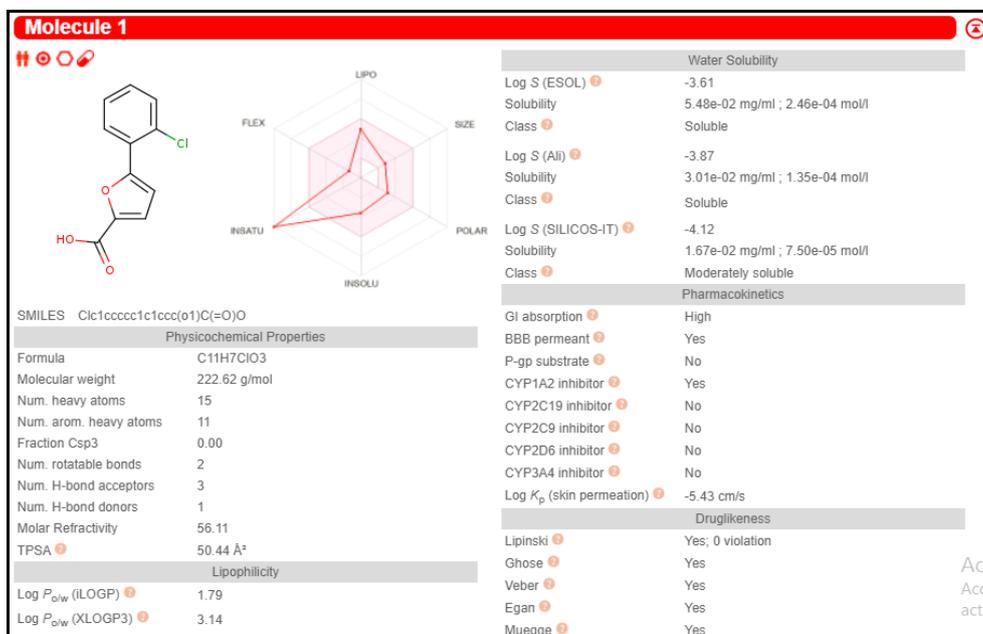


Figure 24 : Interface graphique SwissADME.

### 2. Méthodes

#### 2.1. Tests de fiabilité de Surflex

Il est nécessaire d'étudier et tester la fiabilité des logiciels d'ancrage moléculaire afin de valoriser les résultats obtenus tout au long de nos travaux.

##### 2.1.1. Root-Mean-Square Deviation (RMSD)

RMSD (Root Mean Square Deviation) ou la valeur de déviation quadratique moyenne est utilisée pour comparer la conformation entre l'orientation du ligand déterminée à l'aide du programme de docking et sa pose dans le complexe expérimental (référence cristallographique), qui doit être la plus petite possible. Plus la valeur de déviation quadratique moyenne se rapproche de 0, plus la conformation prédite par le logiciel se superpose avec celle de référence. La norme actuelle pour évaluer la performance d'un logiciel de docking est de faire ce test sur environ une centaine de complexes protéine-ligand cristallisés. Ce premier test a été réalisé sur 100 complexes tirés de la PDB.

Le RMSD considéré est celui des atomes réels, cette étape a été effectuée à l'aide de la commande suivante : **Surflex-dock rms final-0.mol2 ligand.mol2**

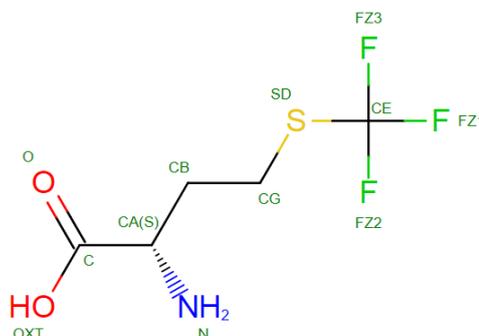
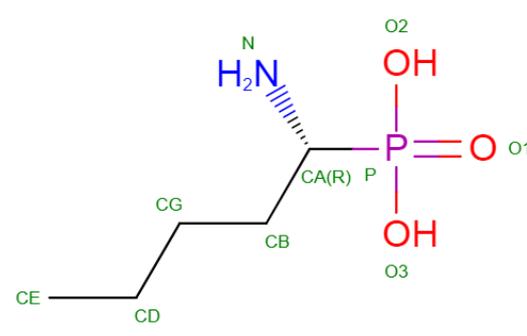
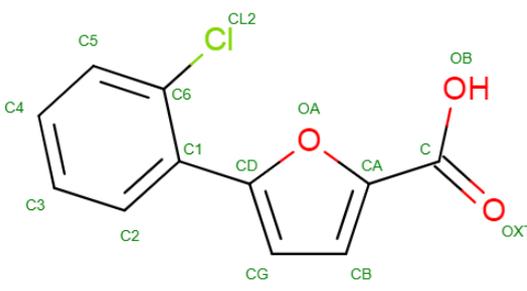
Pour optimiser les valeurs du RMSD, nous avons réalisé une étape supplémentaire en utilisant cette commande : **Surflex-dock oprms final-0.mol2 ligand.mol2**

#### 2.2. Analyse visuelle

Pour effectuer les tests de fiabilité, l'étape d'analyse visuelle est nécessaire pour vérifier la performance du programme Surflex. Il permet de déterminer si la pose simulée d'un ligand est superposée à la référence.

2.3. Choix du complexe de référence

Tableau 05 : Propriétés des différents complexes.

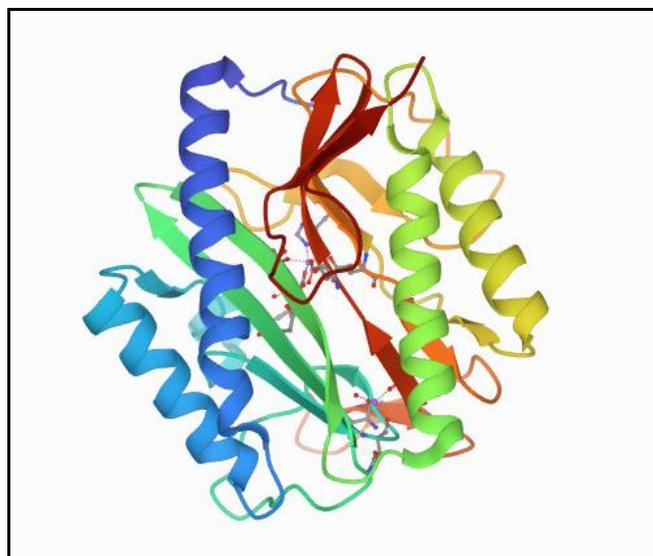
Code PDB	Résolution (Å)	Nombre de chaînes	Code de l'inhibiteur	Structure de l'inhibiteur
1C22	1.75 Å	1 (A)	MF3	 <p>The structure of MF3 shows a central carbon atom (C) bonded to a hydroxyl group (OXT), a carbonyl oxygen (O), and a nitrogen atom (N) with a hydrogen atom (NH<sub>2</sub>). The nitrogen is connected to a chain of atoms: CA(S), CB, CG, and SD. The SD atom is a sulfur atom bonded to a central carbon atom (CE), which is further bonded to three fluorine atoms (FZ1, FZ2, FZ3).</p>
2GU4	1.80 Å	2 (A, B)	NLP	 <p>The structure of NLP features a central phosphorus atom (P) double-bonded to an oxygen atom (O1) and single-bonded to three hydroxyl groups (O2, O3, O4). The phosphorus is also bonded to a nitrogen atom (N) with two hydrogens (NH<sub>2</sub>) and a carbon atom (CA(R)). This carbon is part of a chain: CA(R), CB, CG, CD, and CE.</p>
1XNZ	1.52 Å	1 (A)	FCD	 <p>The structure of FCD consists of a benzene ring (atoms C1-C6) with a chlorine atom (CL2) at the C6 position. The ring is connected at C1 to a furan ring (atoms CA, CB, CG, CD, OA). The furan ring is further connected at CA to a carboxylate group (C, OXT, OB).</p>

Nous avons choisi le complexe **1XNZ** parce qu'il a une meilleure résolution moins de 2 Å et un ligand avec une bonne structure.

### 2.4. Préparation des molécules pour le docking moléculaire

#### 2.4.1. Préparation de l'enzyme (récepteur)

La structure cristalline 3D du Mn(II) d'*E. Coli.* méthionine Aminopeptidase qui fait l'objet de notre étude, a été téléchargée sous format pdb à partir de la PDB (PDB ID: **1XNZ**) ; où elle existe sous forme de complexe lié à un inhibiteur avec une valeur de résolution de 1.52Å.



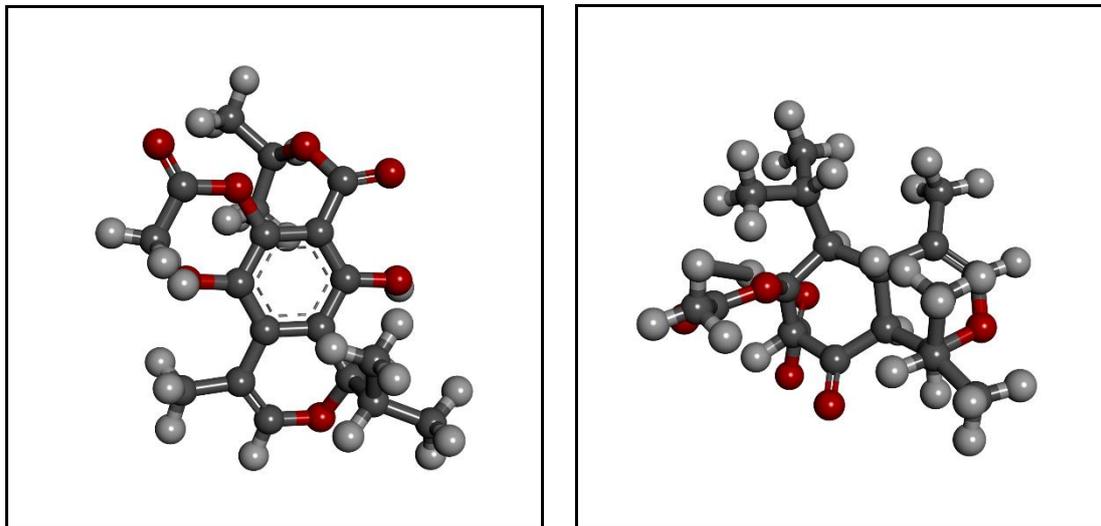
**Figure 25** : Structure 3D du complexe **1XNZ**.

La structure de l'enzyme est enregistrée sous format pdb, puis convertie au format mol2 par le programme Open Babel que reconnaît Surfex.

#### 2.4.2. Préparation du ligand

Dans notre travail, nous avons sélectionné deux composés issues de la littérature scientifique qui ont démontré une activité antibactérienne *in vitro* (Demmak et al., 2021) Ces deux ligands ont été schématisés avec le programme de construction moléculaire « Titan » puis enregistrés sous format pdb après minimisation de leur énergie intramoléculaire. Nous avons préparé aussi le fichier pdb de l'inhibiteur de référence FCD du complexe **1XNZ** utilisé, cela nous aide dans la génération du *protomol* par Surfex.

La conversion des ligands (ligand de référence ou autres) au format mol2 pour les adapter au docking par Surflex s'est faite grâce à Open Babel 2.0.2.



**Figure 26** : Structure 3D du composé **1** (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> : à gauche) et du composé **2** (C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> : à droite).

### 2.5. Réalisation du docking par Surflex

Le programme Surflex utilise l'algorithme *Hammerhead* modifié pour réaliser l'arrimage semi-flexible des ligands dans le site actif d'une cible. Le docking se fait avec la version Surflex 1.3 (Miteva et al., 2006).

Le docking moléculaire a été réalisé selon ces différentes étapes :

- **Génération du protomol**

Le docking avec Surflex nécessite une première étape dans l'identification du site actif par construction d'une pseudo-molécule. La préparation d'une pseudo-molécule idéale pour interagir avec la cible, communément appelée "*protomol*". Cette étape se fait avec la commande suivante :

**Surflex-dock proto ligand. mol2 protein.mol2 pl**

- **Docking du ligand**

L'étape de docking commence par une fragmentation préalable du ligand. L'assemblage des fragments obtenus permet de rechercher les meilleures conformations du ligand dans le site actif de l'enzyme à l'aide de la commande suivante :

### Surflex-dock dock ligand. mol2 pl-protomol.mol2 protein.mol2

Le programme Surflex génère les 10 meilleures positions de chaque ligand dans la cavité catalytique de l'enzyme, classé selon leur score (de final-0.mol2 à final-9.mol2).

#### 2.6. Propositions de nouveaux inhibiteurs théoriques (les similaires)

Les deux inhibiteurs que nous avons choisis de la littérature puis dessinées avec Titan et Chem3D, ont été pris comme les structures de départ afin d'obtenir une collection de similaires de la base de données PubChem. Nous avons téléchargé 50 molécules similaires de composé **1** et 50 molécules similaires de composé **2**. A partir de cette base de données (avec une similarité de 92 % et 84% successivement), nous avons enregistré au format SDF. Ces similaires ont subi un criblage virtuel au niveau du site actif de notre cible enzymatiques dans le but de prédire leur affinité envers l'enzyme en utilisant Surflex.

#### 2.7. Filtrage ADMET

L'absorption d'un médicament est déterminée par ses propriétés physico-chimiques, sa formulation galénique et sa voie d'administration. Pour prédire ces propriétés pharmacocinétiques et physico-chimiques des produits les plus prometteurs prédits par le docking moléculaire, nous avons utilisé le serveur SwissADME pour réaliser une étude de calcul ADME (<http://www.swissadme.ch>).

Ces propriétés sont principalement étudiées dans les règles de Lipinski et de Veber notamment ; la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB), gastro-intestinale absorption (GI), inhibition du cytochrome P450 (CYP), logarithme du rapport des concentrations de la substance (LogP).

En 1997, Lipinski et al ont proposé « la règle de 5 » également appelée « règle de LIPINSKI » permettant de déterminer si un composé chimique possède des caractéristiques médicamenteuses précises. Selon cette règle, on peut confirmer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle s'il respecte au moins 3 des 5 critères suivants (Boucherit et al., 2013) :

- le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons,
- le logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau (logP), doit être  $\leq$  à 5,
- le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être  $\leq$  à 5,

– le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être  $\leq$  à 10,

LogP est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau.  $\text{LogP} = \text{Log} (\text{Coct}/\text{Ceau})$ . Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. Si LogP est positif et très élevé, cela montre le fait que notre molécule est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui indique son caractère lipophile, et inversement.

Veber et al (2002), suggèrent que les composés qui répondent uniquement aux deux critères suivants, favoriseraient une bonne biodisponibilité orale :

– Le nombre de liaisons rotatives doit être  $\leq$  10.

– Une surface polaire  $\leq$  à 140 Å<sup>2</sup>.

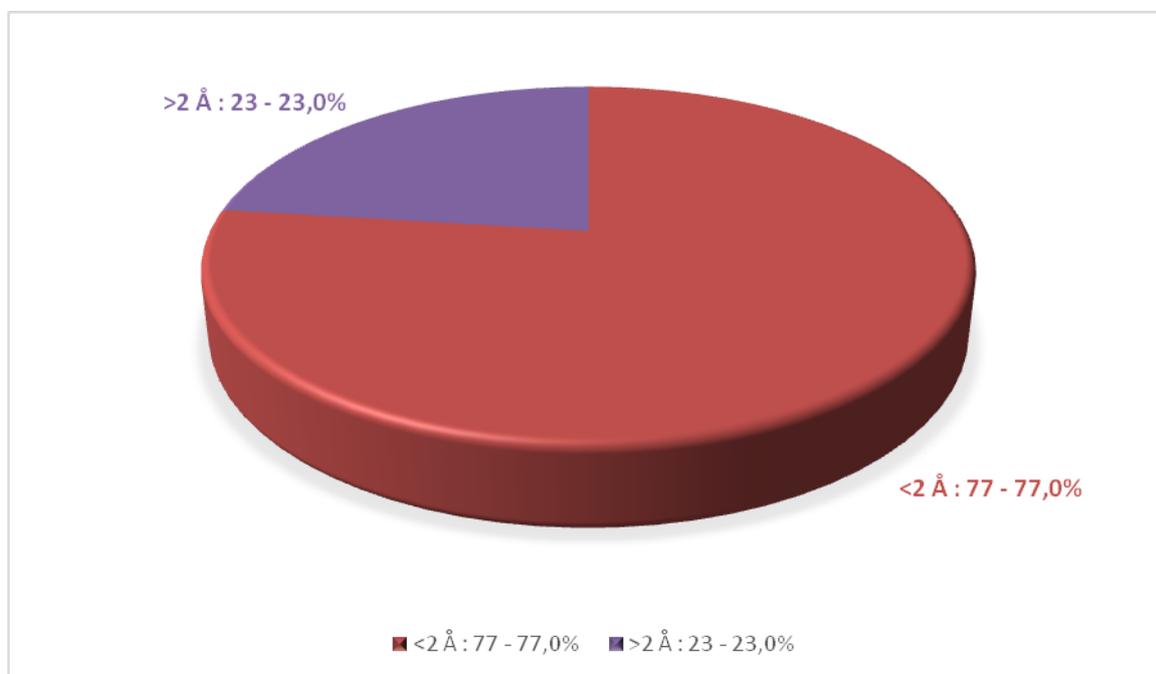
**CHAPITRE 5**  
**RESULTATS ET DISCUSSION**

## 1. Tests de fiabilité de Surflex

Dans notre travail, l'étude de l'inhibition de la methionine aminopeptidase par diverses molécules a été réalisée en aval. En amont, nous avons évalué la fiabilité du programme Surflex utilisé par la détermination du l'écart quadratique moyen (RMSD) suivie d'une visualisation des complexes formés.

### 1.1. Root-Mean-Square Deviation (RMSD)

Avant de commencer l'étude de docking moléculaire sur le site de liaison de la methionine aminopeptidase. Les performances du programme Surflex ont été évaluées en calculant les valeurs RMSD, qui consiste à prédire la position du ligand simulée par le programme par rapport à celle déterminée expérimentalement qu'on retrouve dans la PDB, la prédiction est acceptable si les valeurs du  $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ . Ce test a été effectué sur 100 complexes protéine-ligand prélevés de manière aléatoire de la banque des données protéiques (PDB), ils ont été téléchargés à partir de la PDB au format pdb, et séparés, dans deux fichiers différents, et après nous avons converti ces derniers du format pdb au format mol2 par le programme Open Babel (2.0.2). Les résultats sont présentés dans l'annexe 1. La figure ci-dessous représente les résultats des 100 complexes exprimés en pourcentage (%) des RMSD.

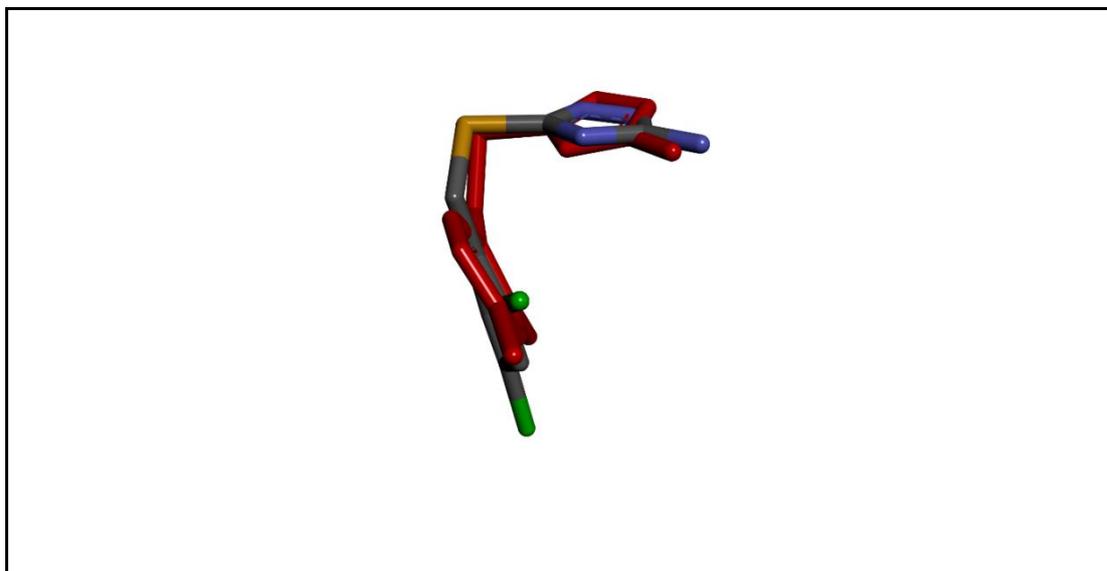


**Figure 27** : Résultats en % des RMSD obtenu par Surflex.

La représentation graphique de ce test montre que 77% des valeurs de RMSD sont inférieures à 2Å et uniquement 23% dépassent cette valeur. De ce fait, nos résultats sont en accord avec les résultats obtenus par Teniou. S en 2012 et Chikhi. A et Bensegueni. A en 2008, qui révèlent un pourcentage de RMSD inférieur à 2Å égal à 85,8 % pour 134 complexes et de 63 % pour 300 complexes respectivement. Ces résultats permettent de conclure que Surfex est un programme de docking moléculaire performant qui stimule correctement les interactions protéine-ligand.

### 1.2. Analyse visuelle

L'analyse visuelle par Biovia Discovery Studio Visualizer associée au test RMSD est un autre moyen de vérifier la fiabilité du programme de docking moléculaire Surfex. Le test RMSD est une étape essentielle pour confirmer la fiabilité du programme Surfex, il a été réalisé avec l'inhibiteur **T07** du complexe **3IU9** utilisé dans ce travail. Il donne une valeur de RMSD de 1.101 Å et qui se traduit visuellement par une bonne superposition de ce ligand simulé par Surfex avec celui observée expérimentalement (Figure 28).



**Figure 28** : Superposition du ligand **T07** par cristallographie aux rayons X et du finale-0 par docking moléculaire en utilisant Surfex (couleur rouge).

Nous pouvons conclure des résultats du RMSD et de l'analyse visuelle que le programme Surfex est fiable et peut être utilisé sans enregistrer des risques d'erreurs dans notre travail de docking moléculaire, afin de générer par simulation, d'autres inhibiteurs de l'enzyme méthionine aminopeptidase.

### 2. Etude d'interaction (Analyse visuelle et discussion des interactions)

L'objectif de cette étude est de déterminer si nos deux composés qui ont fourni par la littérature se lient à la méthionine aminopeptidase et l'inhibent et de contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs de cette enzyme, il nous a semblé important d'étudier, en premier lieu les mécanismes d'interactions impliqués dans l'inhibition de l'enzyme. Nous avons réalisée l'interaction de ces composés avec la méthionine aminopeptidase en utilisant Biovia Discovery viewer.

#### 2.1. Etude d'interaction entre la méthionine aminopeptidase et les deux ligands

##### ➤ composé 1 avec 1XNZ

Le composé **1** inhibe la méthionine aminopeptidase avec une affinité Surflex de  $3.24 \text{ M}^{-1}$ . L'analyse visuelle 2D (figure 29) et 3D (figure 30) des résultats de docking du composé **1** et **1XNZ** montre que notre ligand est placé correctement dans la cavité catalytique de l'enzyme. Elle montre également que ce complexe enzyme-ligand est stabilisé par des interactions hydrophobes de type alkyle et pi-alkyle représentés en pointillés rose clair dans la figure 29 effectuées avec les résidus : ILE173, TYR62, HIS178, HIS106, PHE177. De plus, ce composé forme une interaction hydrophobe de type  $\pi$ - $\pi$  stacking colorée en rose foncé entre le cycle de l'inhibiteur et le résidu HIS171, l'interaction  $\pi$ - $\pi$  stacking est un type particulier de force de dispersion des forces van der Waals, qui est établie entre des molécules non saturées (poly)cycliques (Perez et Martin, 2015). Ces interactions hydrophobes jouent un rôle dans la détermination de la stabilité du ligand dans le récepteur. Ce sont des interactions qui évitent l'environnement liquide et ont tendance à se regrouper ensemble dans la structure globulaire des protéines (Lins et Brasseur, 1995).

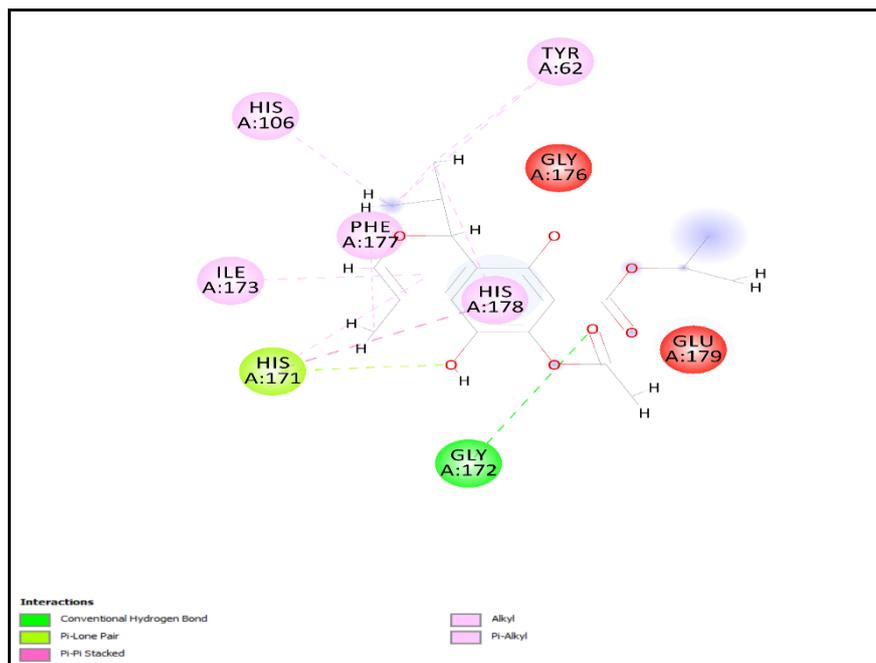


Figure 29 : La présentation des interactions enzyme-composé 1 en schéma 2D.

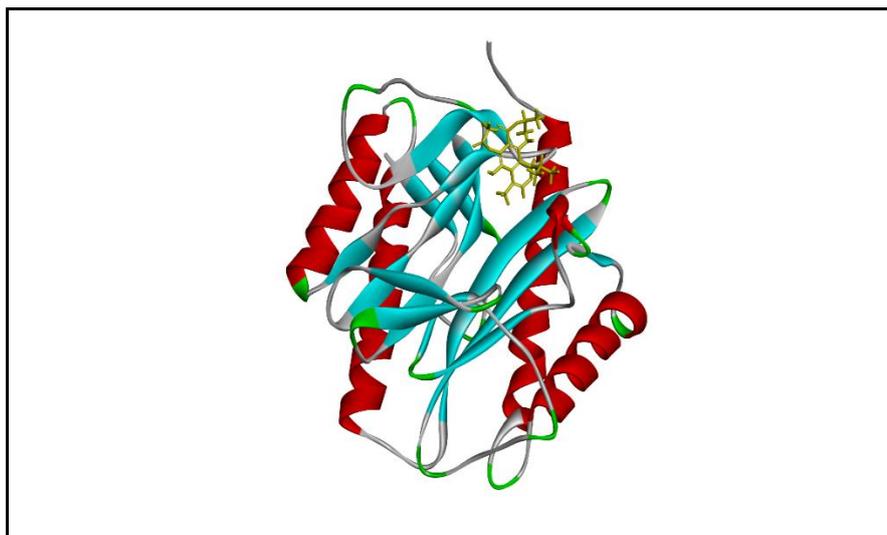


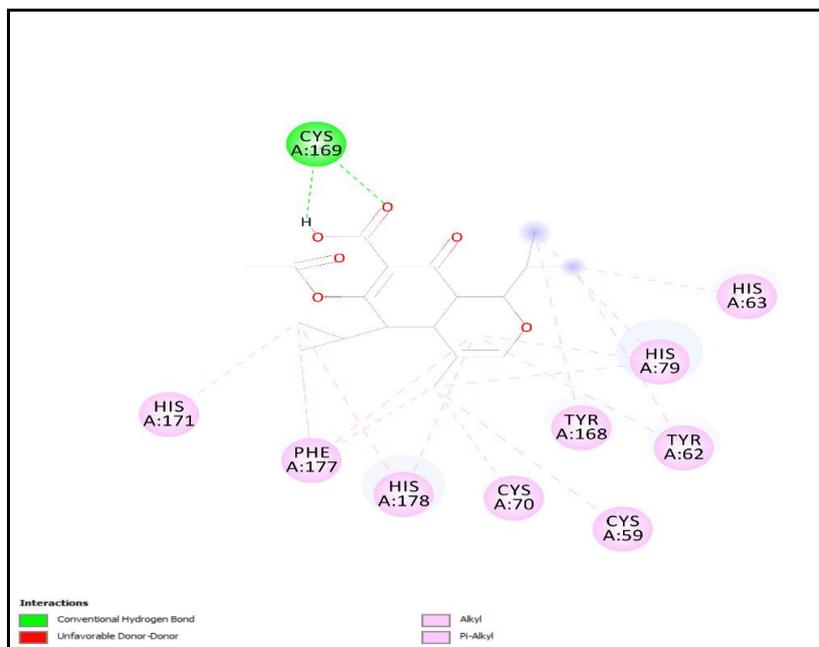
Figure 30 : Représentation 3D par Biovia Discovery viewer du positionnement du composé 1 dans le site actif de l'enzyme 1XNZ.

Les résidus impliqués dans les interactions hydrophobes sont des résidus d'acides aminés non polaires. Notre analyse de docking moléculaire a prédit la formation d'une interaction de liaison Pi-Lone pair colorée en vert clair avec l'inhibiteur au résidu HIS171, cette dernière se révèle être une interaction à courte portée car leur force est modeste par rapport à van der Waals, un autre acide aminé forme une liaison hydrogène conventionnelle colorée en vert foncé est GLY172. Plus les liaisons hydrogène se formeront avec des résidus d'acides aminés,

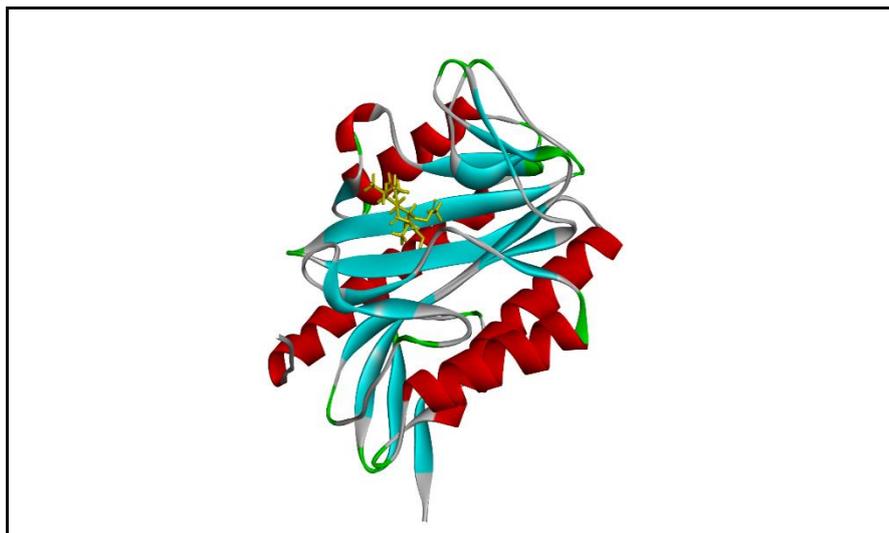
plus les liaisons seront fortes, et le score énergétique sera plus faible et plus stable (Misra. A, 2010). Il y avait également des liaisons de type *unfavorable bump* dans l'interaction de composé **1** et l'enzyme, qui peut affecter la force des liaisons entre ces molécules en interaction, indiquant qu'il y a une force répulsive entre eux. La formation de ces liaisons influence la stabilité des ligands qui seront utilisés comme médicaments candidats, parce que ce type de liaison peut réduire la stabilité d'autres types de liaisons (Dhorajiwala et al., 2019).

➤ **composé 2 avec 1XNZ**

Le composé **2** a présenté une faible affinité surflex avec le récepteur par rapport au composé **1** exprimé en  $2.73 \text{ M}^{-1}$ . L'analyse visuelle 2D et 3D des résultats de docking du composé **2** et **1XNZ** montre que notre ligand est placé correctement dans le site actif de l'enzyme. Le composé **2** a formé deux liaisons hydrogènes conventionnelles avec le résidu CYS169 (figure 31 et 32). Ceci indique que le ligand a la capacité de former des liaisons hydrogènes qui ont une grande importance dans la stabilité du complexe protéine-ligand avec une bonne affinité. Il a formé aussi 15 interactions hydrophobiques qui interviennent pour stabiliser d'avantage ce complexe composé**2**-**1XNZ** incluant les résidus : HIS171, PHE177, HIS178, CYS70, TYR168, CYS59, TYR62, HIS79, HIS63 du site actif de l'enzyme. L'enzyme forme également des liaisons unfavorables de type *Unfavorable Donor-Donor* avec le composé **2**.



**Figure 31** : La présentation des interactions enzyme-composé **2** en schéma 2D.



**Figure 32** : Représentation 3D par Biovia Discovery viewer du positionnement du composé **2** dans le site actif de l'enzyme **1XNZ**.

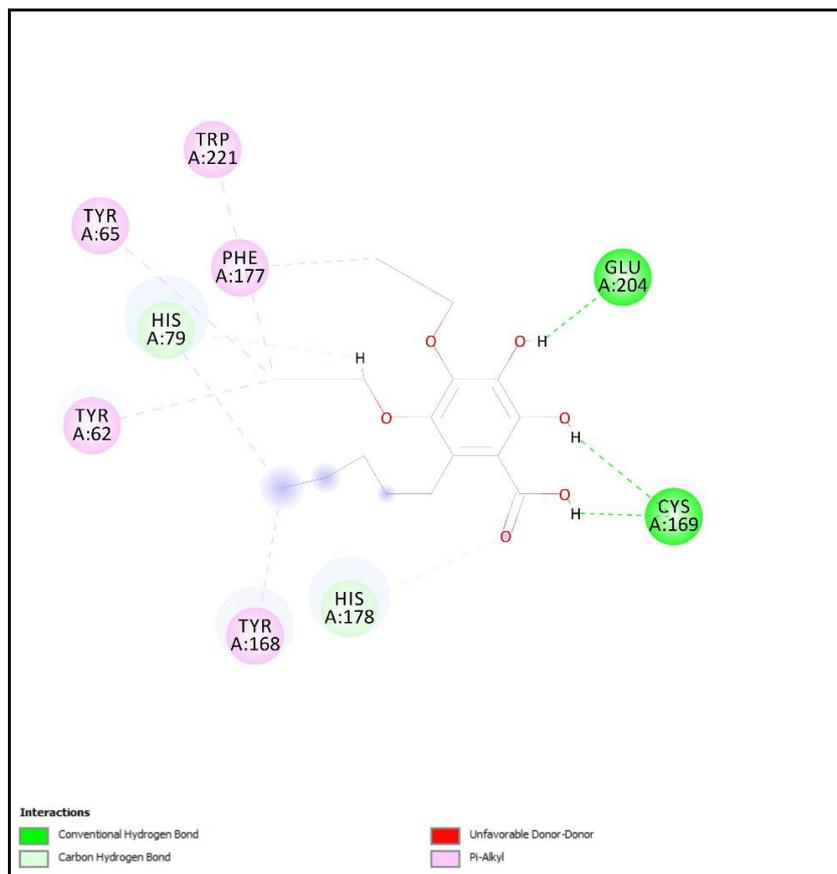
## 2.2. Etudes d'interaction de nouveaux inhibiteurs pour la méthionine aminopeptidase

L'objectif de cette étude est de trouver, à partir des meilleurs similaires, de nouveaux inhibiteurs de la méthionine aminopeptidase.

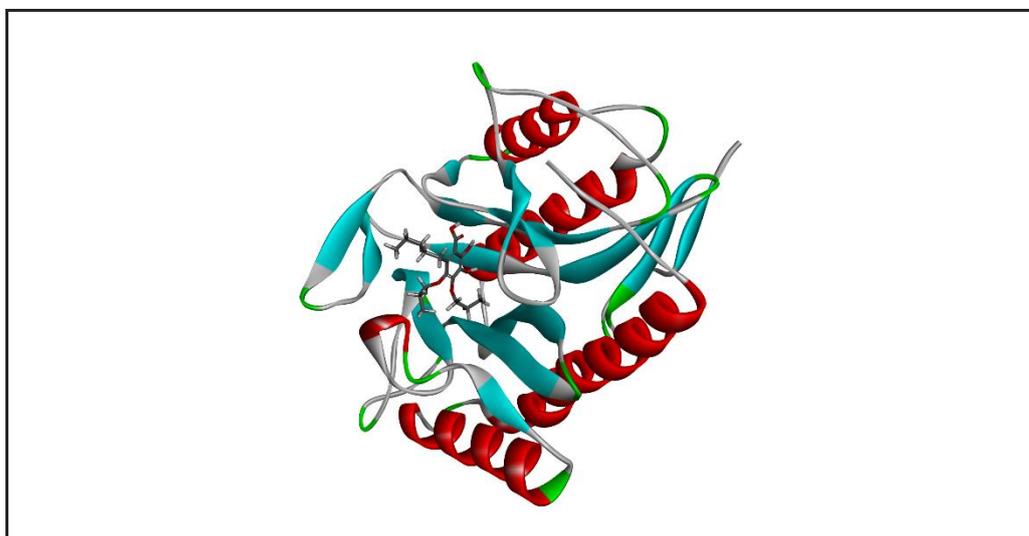
### 2.2.1. Les meilleurs similaires du composé **1** avec **1XNZ**

#### 2.2.1.1. Etude d'interaction du similaire **1** avec **1XNZ** :

La simulation effectuée par Surflex, du similaire **1** du composé **1** est caractérisée par un score de valeur de  $4.10 \text{ M}^{-1}$ . Ce score entraîne la formation des trois liaisons hydrogène conventionnelles avec les résidus GLU204, CYS169 et présente également deux liaisons hydrogène-carbone entre les deux résidus du site actif HIS168 et HIS79. Ce similaire est également stabilisé par de nombreuses interactions hydrophobes de type Pi-Alkyl avec les résidus : TRP221, TYR65, PHE177, TYR62, TYR168. L'enzyme forme des liaisons infavorables de type *Unfavorable Donor-Donor* avec le similaire (figure 33 et 34).



**Figure 33** : La présentation des interactions enzyme-similaire **1** en schéma 2D.



**Figure 34** : Représentation 3D par Biovia Discovery viewer du positionnement du similaire **1** dans le site actif de l'enzyme **1XNZ**.

2.2.1.2. Etude d'interaction du similaire 2 avec 1XNZ :

La simulation effectuée par Surflex, du similaire 2 du composé 1 est caractérisée par un score de valeur  $3.85 \text{ M}^{-1}$ . Les deux résidus CYS169, GLU204 forment des liaisons hydrogène (Conventional Hydrogen Bond) en interaction avec le site actif, il y a aussi une seule liaison HIS178 de type hydrogène-carbone, le complexe est également stable en raison de nombreuses interactions hydrophobes et de type Pi avec 6 résidus : TRP221, TYR62, HIS63, TYR168, PHE177, CYS59. Le site actif forme des liaisons infavorable de type *Unfavorable Donor-Donor* avec le similaire (figure 35 et 36).

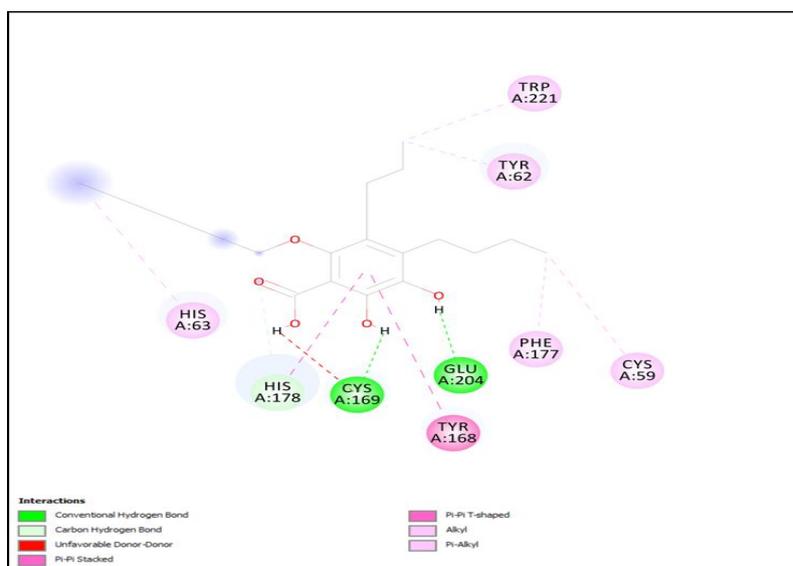


Figure 35 : La présentation des interactions enzyme-similaire 2 en schéma 2D.

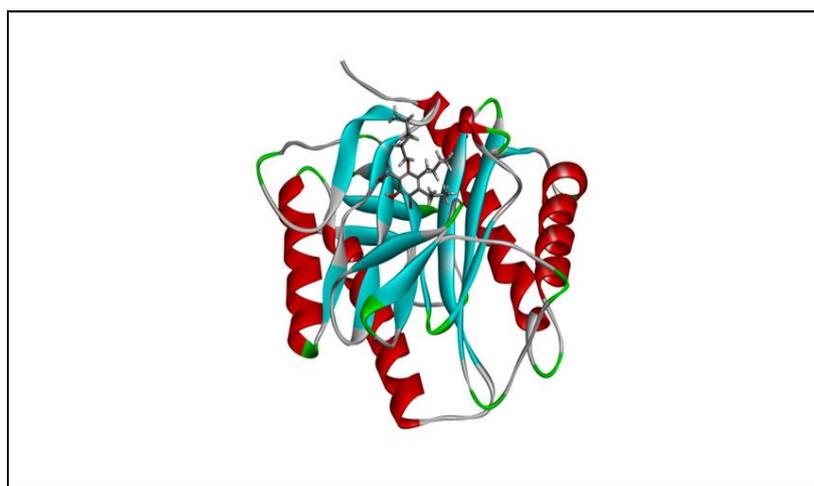
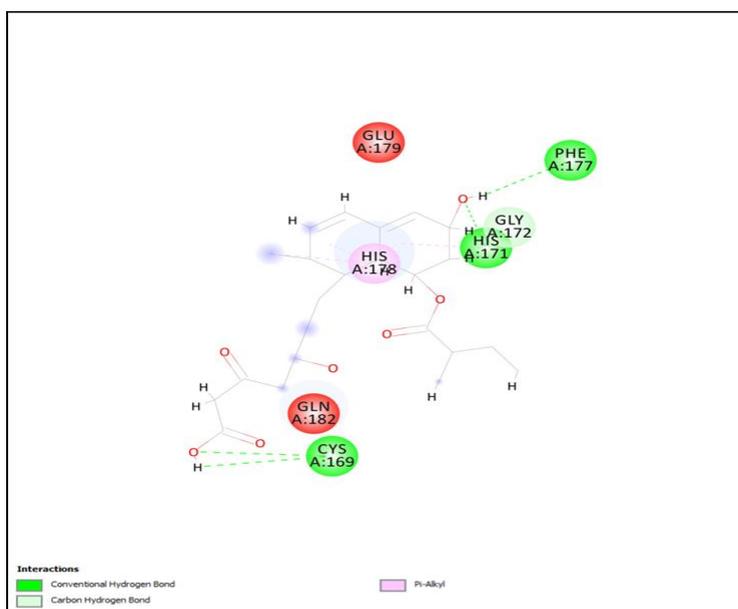


Figure 36 : Représentation par Biovia Discovery viewer du positionnement du similaire 2 dans le site actif de l'enzyme 1XNZ.

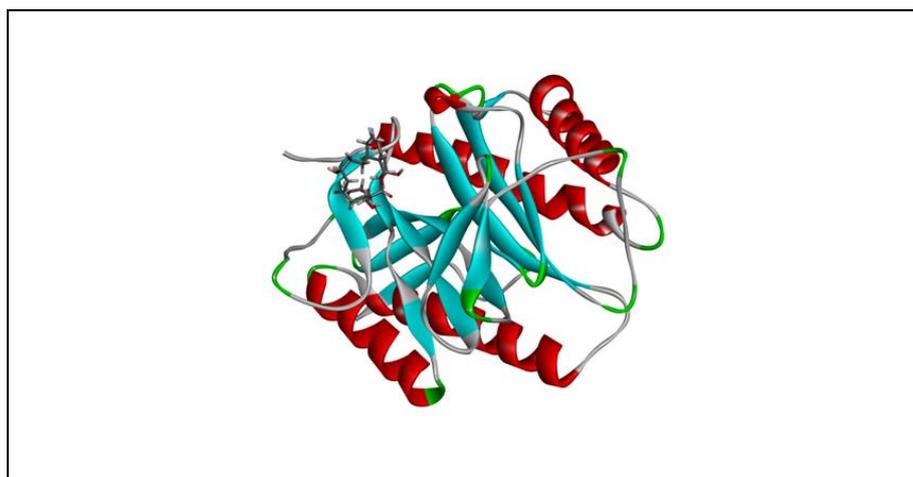
## 2.2.2. Les meilleurs similaires du composé 2 avec 1XNZ

### 2.2.2.1. Etude d'interaction du similaire 3 avec 1XNZ :

Le premier meilleur similaire (similaire 3), du composé 2 inhibe 1XNZ avec une affinité Surflex de  $4.03 \text{ M}^{-1}$  qui est nettement meilleur que la molécule de départ. Ce similaire à quatre liaisons hydrogènes avec les résidus : PHE177, HIS171, CYS169. L'analyse visuelle 2D montre aussi la présence de trois interactions hydrophobes de type Pi-alkyle avec le résidu HIS178 de site actif. Il a formé aussi des liaisons de type hydrogène avec GLY172 (figure 37 et 38).



**Figure 37 :** La présentation des interactions enzyme-similaire 3 en schéma 2D.



**Figure 38 :** Représentation 3D par Biovia Discovery viewer du positionnement du similaire 3 dans le site actif de l'enzyme 1XNZ.

2.2.2.2. Etude d'interaction du similaire 4 avec 1XNZ :

La simulation effectuée par Surflex, du similaire symbolisé **4** du composé **2** est caractérisée par un score de valeur  $4.01 \text{ M}^{-1}$ . Ce score entraîne la formation des quatre liaisons hydrogène conventionnelles avec les résidus THR99, ASP108, CYS70, CYS169. Ce similaire est par ailleurs stabilisé dans le site actif de **1XNZ** par d'autres interactions de type hydrophobique impliquant avec ces résidus : MET206, CYS78, HIS79, TRP221, CYS59, TYR65, TYR62. Deux autres liaisons de type hydrogène sont formées avec les résidus : HIS178, HIS63. Le site actif forme des liaisons infavorable de type *Unfavorable Donor-Donor* avec le similaire (figure 39 et 40).

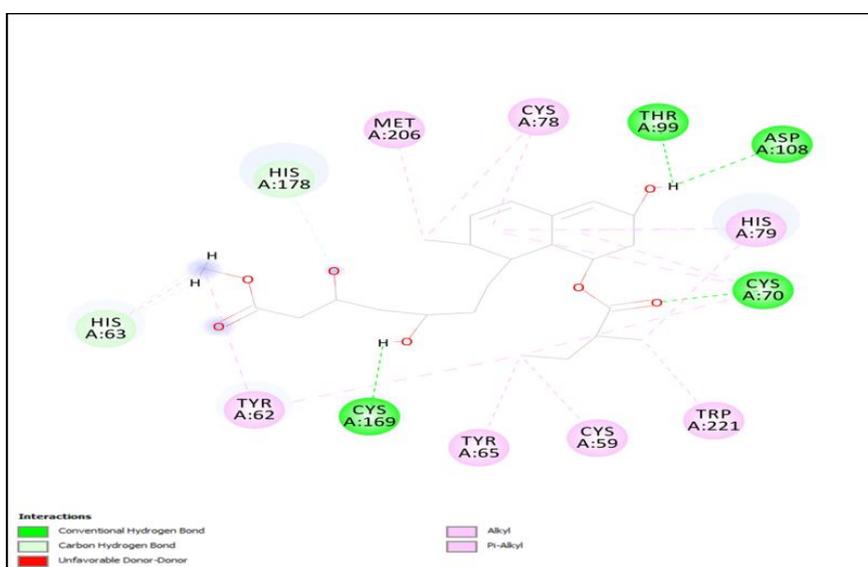


Figure 39 : La présentation des interactions enzyme-similaire **4** en schéma 2D.

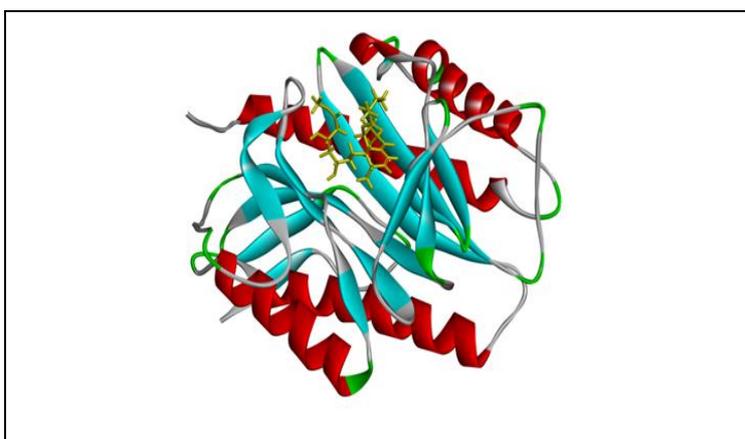


Figure 40 : Représentation 3D par Biovia Discovery viewer du positionnement du similaire **4** dans le site actif de l'enzyme **1XNZ**.

### 3. Prédiction des propriétés ADME

Nous avons jugé utile de compléter notre travail en déterminant les propriétés ADME des deux terpènes (composé **1** et composé **2**). Pour ce faire, nous avons utilisé le serveur SwissADME pour prédire les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétique des composés **1** et **2** provenant de la littérature. Leurs résultats sont comparés à ceux d'une molécule de référence, notamment l'amoxicilline qui est utilisé comme médicament pour le traitement de diverses infections bactériennes.

#### 3.1. Propriétés physico-chimiques

Le tableau 06 montre que les deux composés **1** et **2** et leurs meilleurs similaires répondent parfaitement à la règle de Lipinski comme l'amoxicilline, ce tableau indique que les composés qui ne correspondent pas à au moins trois des cinq critères sont susceptibles de présenter des difficultés d'administration orale. Nos composés ont complété de trois à quatre propriétés. Ces résultats nous permettent de conclure que nos molécules ont une bonne biodisponibilité orale. Les deux composés répondent également par des valeurs positives à la règle de Veber et ceci contrairement à l'amoxicilline dont la surface polaire est supérieur de 140 Å<sup>2</sup> et aux meilleures similaires 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. Les deux composés et leurs meilleurs similaires ont permis de montrer qu'ils sont soluble/moyennement solubles dans l'eau. En se référant à l'amoxicilline qui est soluble, 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 composés **1** et **2** avec des valeurs respectives de 4.36 et 5.25 et peuvent être comme l'amoxicilline facilement synthétisées, le même cas pour les meilleurs similaires.

**Tableau 06** : Propriétés physicochimiques.

Propriétés	Amoxicilline	Composé 1	Similaire 1	Similaire 2	Composé 2	Similaire 3	Similaire 4
Formule	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$	$C_{19}H_{24}O_7$	$C_{18}H_{28}O_6$	$C_{21}H_{34}O_5$	$C_{19}H_{26}O_6$	$C_{23}H_{34}O_7$	$C_{24}H_{38}O_7$
PM (g/mol) Poids moléculaire	365.40	364.39	340.4	366.5	350.41	422.5	438.6
nLF nombre de liaisons flexibles	5	6	11	13	5	11	12
nON nombre d'accepteur d'hydrogène	6	7	6	5	6	7	7
nOHNH nombre de donneurs d'hydrogène	4	2	3	3	1	3	3
Log P	-0.39	3.01	3.71	5.04	2.53	2.31	2.73
TPSA Å <sup>2</sup>	158.26	102.29	96.22	86.99	89.90	121.13	113.29
Règle de Lipinski	Parfaitement conforme						

<b>Règle de Veber</b>	<b>Pas conforme</b>	<b>Parfaitement conforme</b>	<b>Pas conforme</b>	<b>Pas conforme</b>	<b>Parfaitement conforme</b>	<b>Pas conforme</b>	<b>Pas conforme</b>
<b>Solubilité dans l'eau</b>	<b>Soluble</b>	<b>Soluble</b>	<b>Moyen</b>	<b>Moyen</b>	<b>Soluble</b>	<b>Soluble</b>	<b>Soluble</b>
<b>Accessibilité à la synthèse</b>	<b>4.17</b>	<b>4.36</b>	<b>3.24</b>	<b>3.55</b>	<b>5.25</b>	<b>5.70</b>	<b>6.00</b>

### 3.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il faut compléter le travail par une analyse des propriétés pharmacocinétiques des deux composés **1** et **2** à l'aide du serveur SwissADME afin de vérifier si les deux composés ont des chances d'être des candidats médicament (Tableau 07).

**Tableau 07** : Propriétés pharmacocinétiques.

<b>Propriétés</b>	<b>Amoxicilline</b>	<b>Composé 1</b>	<b>Similaire 1</b>	<b>Similaire 2</b>	<b>Composé 2</b>	<b>Similaire 3</b>	<b>Similaire 4</b>
<b>GI absorption</b>	<b>Faible</b>	<b>Elevée</b>	<b>Elevée</b>	<b>Elevée</b>	<b>Elevée</b>	<b>Elevée</b>	<b>Elevée</b>
<b>BBB perméabilité</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>
<b>CYP1A2 inhibition</b>	<b>Négative</b>	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>
<b>CYP2C19 inhibition</b>	<b>Négative</b>	<b>Positive</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>

<b>CYP2C9 inhibition</b>	<b>Négative</b>	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>
<b>CYP2D6 inhibition</b>	<b>Négative</b>						
<b>CYP3A4 inhibition</b>	<b>Négative</b>	<b>Positive</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>

Les résultats montrent que les deux composés et leur similaires disposent d'une perméabilité gastro-intestinale plus élevée que celle du médicament amoxicilline. 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 **2** n'inhibe aucun CYP comme l'amoxicilline, d'autre part leur deux meilleurs similaires inhibent juste le CYP3A4, alors que le composé **1** inhibe tous les CYP sauf CYP2D6, le premier meilleur similaire de composé **1** inhibe l'activité des deux enzymes CYP1A2, CYP2C9 mais le deuxième meilleur similaire inhibe qu'un enzyme CYP1A2. Ce problème d'inhibition peut être résolu lors de leur optimisation. Ces différentes propriétés nous permettent de conclure que les deux composés **1** et **2** et leur similaires ont de fortes chances de devenir des candidats médicaments.

## **CONCLUSION GENERALE**

### Conclusion Générale

Afin d'entamer l'objectif principal de notre travail, qui était en premier lieu la contribution à la conception des médicaments en proposant de nouveaux inhibiteurs potentiels de la methionine aminopeptidase, cette opération était assistée par ordinateur en utilisant le docking moléculaire *in silico*. C'est pourquoi, nous avons jugé utile de vérifier si nos deux composés ont une affinité avec la cible methionine aminopeptidase issue de la PDB avec le code **1XNZ** pour confirmer leur activité bactérienne mentionnée dans la littérature.

Tout d'abord, nous avons évalué la fiabilité du programme Surflex par un test qui consiste à calculer l'écart quadratique moyen ou le RMSD permettant d'évaluer la déviation de la pose du ligand simulée par Surflex vis-à-vis de celle de référence. Ce test a été réalisé sur 100 complexes tirés d'une façon aléatoire de la PDB, 77% des complexes avaient des bons résultats avec des valeurs inférieures de 2Å, ce test a été complété par une analyse visuelle d'un complexe avec un score RMSD moyen, ce dernier a montré une pose correcte et compatible avec le score du test RMSD. Donc nous pouvons conclure que le programme Surflex est suffisamment performant pour simuler les interactions methionine aminopeptidase-inhibiteurs. Nous avons utilisé les composé **1** et **2** comme des molécules de départ, lesquels nous avons dessiné leur structures. Ces deux terpènes ont fait l'objet de calculs de docking moléculaire à l'égard de la cible. La recherche de nouveaux inhibiteurs potentiels plus puissants et plus sélectifs de la methionine aminopeptidase a été réalisée par docking moléculaire avec Surflex en utilisant 100 composés similaires à nos deux terpènes (dont 50 similaires au composé **1** et 50 au composé **2**) téléchargés à partir de la banque de données chimiques « PubChem » avec un taux de similarité allant jusqu'à 92 %. Les résultats du docking moléculaire ont montré que les deux meilleurs similaires du composé **1** (CID\_87859761), (CID\_87859140) ont donné des scores d'affinités successifs de 4.10, 3.85 M<sup>-1</sup> légèrement supérieurs à celui du composé de départ (composé **1**) qui est de 3.24 M<sup>-1</sup>. D'autre part, avec un taux de similarité de 84%, les deux meilleurs similaires du composé **2** (CID\_90801519), (CID\_71158414) ont une grande affinité que le composé de départ (composé **2**) qui est de 4.03 et 4.01 M<sup>-1</sup> respectivement.

A la fin, nous avons réalisé l'étude d'interaction des deux composés et leur quatre meilleurs composés suggérés, par la visualisation des liaisons hydrogènes et hydrophobiques au sein de la cavité catalytique de l'enzyme étudiée.

Afin de valider les meilleurs composés pour devenir des candidats médicament, il était indispensable de vérifier les propriétés ADME des deux composés et leur meilleurs similaires grâce au serveur SwissADME. La prédiction des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des composés **1** et **2** indiquent qu'ils ne présentent aucun problème en cas de leur utilisation car ils respectent les deux règles Lipinski et Veber contrairement aux meilleurs similaires qui respectent seulement la règle de Lipinski. Ces résultats obtenus *in silico* sont en accord avec les résultats obtenus *in vitro* et confirme la potentialité des composés **1** et **2** à devenir des médicaments.

Notre étude ici n'étant qu'initiale, elle pourrait être prolongée par une étude expérimentale complémentaire *in vivo* afin de valider nos résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

Références bibliographiques

- Addlagatta, A., Hu, X., Liu, J. O., & Matthews, B. W. (2005). Structural basis for the functional differences between type I and type II human methionine aminopeptidases. *Biochemistry*, 44(45), 14741-14749. <https://doi.org/10.1021/bi051691k>
- A History of the Hard and Difficult War Against Bacteria. (2017). In *A Brief History of Bacteria* (p. 145-213). WORLD SCIENTIFIC. [https://doi.org/10.1142/9789813225169\\_0004](https://doi.org/10.1142/9789813225169_0004)
- Asenjo, A., Oteo-Iglesias, J., & Alós, J.-I. (2021). What's new in mechanisms of antibiotic resistance in bacteria of clinical origin? *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica (English Ed.)*, 39(6), 291-299. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2020.02.017>
- Baron, E. J. (1996). Classification. In S. Baron (Éd.), *Medical Microbiology* (4th éd.). University of Texas Medical Branch at Galveston. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8406/>
- Baron, S. (Éd.). (1996). Introduction to Bacteriology. In *Medical Microbiology* (4th éd.). University of Texas Medical Branch at Galveston. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8120/>
- Ben-Bassat, A., Bauer, K., Chang, S. Y., Myambo, K., Boosman, A., & Chang, S. (1987). Processing of the initiation methionine from proteins : Properties of the Escherichia coli methionine aminopeptidase and its gene structure. *Journal of Bacteriology*, 169(2), 751-757. <https://doi.org/10.1128/jb.169.2.751-757.1987>
- Bertrand, H.-O. & Hoffmann, R. D. (2002). Drug Design : *un laboratoire virtuel*, *Biofutur*, 225.
- Bessadok, A. (2011). *La multiplicité de transport de la P-glycoprotéine : Études de modélisation comparative et de docking au sein de la famille des protéines ABC* [Thèse de doctorat, Paris 6]. <http://www.theses.fr/2011PA066225>
- Boucherit, H., Chikhi, A., Bensegueni, A., Merzoug, A., Hioual, K., & Mokrani, E. (2013). L'amarrage moléculaire : Une nouvelle approche pour lutter contre le développement de la tuberculose. *Review of Industrial Microbiology Sanitary and Environnemental*, 7(2), 133-149.
- Bouvenot G, Vray M. (2006). *Essais cliniques : théorie, pratique et critique*, 4e édition, Médecine-Sciences Flammarion.

- Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., Abrini, J., & Dakka, N. (2017). Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*. <https://doi.org/10.1007/s10298-017-1118-z>
- Bradshaw, R. A., Brickey, W. W., & Walker, K. W. (1998). N-terminal processing: The methionine aminopeptidase and N alpha-acetyl transferase families. *Trends in Biochemical Sciences*, 23(7), 263-267. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(98\)01227-4](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(98)01227-4)
- Chai, S. C., & Ye, Q.-Z. (2010). A cell-based assay that targets methionine aminopeptidase in a physiologically relevant environment. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(7), 2129-2132. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.02.052>
- Chang, S. Y., McGary, E. C., & Chang, S. (1989). Methionine aminopeptidase gene of *Escherichia coli* is essential for cell growth. *Journal of Bacteriology*, 171(7), 4071-4072. <https://doi.org/10.1128/jb.171.7.4071-4072.1989>
- Chaudhary, K. K., & Mishra, N. (2016). *A Review on Molecular Docking : Novel Tool for Drug Discovery*. *JSM Chem*, 3, (4), 1-4.
- Chen, J., Jiang, Q.-D., Chai, Y.-P., Zhang, H., Peng, P., & Yang, X.-X. (2016). Natural Terpenes as Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Molecules*, 21(12), 1709. <https://doi.org/10.3390/molecules21121709>
- Coico, R. (2006). Gram Staining. *Current Protocols in Microbiology*, 00(1), A.3C.1-A.3C.2. <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mca03cs00>
- Cox-Georgian, D., Ramadoss, N., Dona, C., & Basu, C. (2019). Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes. *Medicinal Plants*, 333-359. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-31269-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-030-31269-5_15)
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME : A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews : MMBR*, 74(3), 417-433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
- Demmak, R. G., Abdel-Mogib, M., Bordage, S., Samaillie, J., Benssouici, C., Bensegueni, A.,

- Neut, C., & Sahpaz, S. (2021). Antibacterial and antioxidant activities of a novel enol ether nor-sesquiterpene isolated from *Myrtus nivellei* Batt. & Trab. *Fitoterapia*, *153*, 104987. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104987>
- De Oliveira, E. B. (2018). *Simulations moléculaires appliquées à l'acétylation de flavonoïdes catalysée par des lipases : Influence des structures de la lipase et du flavonoïde et sur la régiosélectivité de la bioconversion*. 207.
- Dhorajiwala, T. M., Halder, S. T., & Samant, L. R. (2019). Computer-aided docking studies of phytochemicals from plants *Salix subserrata* and Onion as inhibitors of glycoprotein G of rabies virus. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*, *3*(4), 269.
- Dodds, D. R. (2017). Antibiotic resistance : A current epilogue. *Biochemical Pharmacology*, *134*, 139-146. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.005>
- D'souza, V. M., & Holz, R. C. (1999). The methionyl aminopeptidase from *Escherichia coli* can function as an iron(II) enzyme. *Biochemistry*, *38*(34), 11079-11085. <https://doi.org/10.1021/bi990872h>
- Elhadj said, K. (2016). *Contribution à étude de l'inhibition d'enzyme par des tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire*. [Thesis]. <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/9158>
- Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, *7*(2), 83-89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>
- Fitzgerald, M., Heinrich, M., & Booker, A. (2020). Medicinal Plant Analysis : A Historical and Regional Discussion of Emergent Complex Techniques. *Frontiers in Pharmacology*, *10*, 1480. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01480>
- Folkman, J. (1995). Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Medicine*, *1*(1), 27-30. <https://doi.org/10.1038/nm0195-27>
- Folkman, J. (1995). Clinical applications of research on angiogenesis. *New England Journal of Medicine*, *333*(26), 1757-1763. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512283332608>
- Galzi, J.-L., Hibert, M., De Mey, D., & Haiech, J. (2005). Comment entrer en clinique ? L'urgence de la découverte de candidats médicaments. *Biofutur*, *24*(256). <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02196921>
- Ghadhab E.L. et SOUFI.M. (2020). Application du Docking moléculaire par SURFLEX Pour la mise en évidence des nouveaux inhibiteurs de la Kinase dépendante de la cycline 2

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- (CDK2). Université des Frères Mentouri Constantine1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie .82p.
- Gonzales, T., & Robert-Baudouy, J. (1996). Bacterial aminopeptidases : Properties and functions. *FEMS Microbiology Reviews*, 18(4), 319-344. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1996.tb00247.x>
- Goossens, H., Guillemot, D., Ferech, M., Schlemmer, B., Costers, M., van Breda, M., Baker, L. J., Cars, O., & Davey, P. G. (2006). National campaigns to improve antibiotic use. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62(5), 373-379. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0094-7>
- Gould, K. (2016). Antibiotics : From prehistory to the present day. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(3), 572-575. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv484>
- Grace, C. (2013). Chapter 36—Multidrug-Resistant Bacteria. In P. E. Parsons & J. P. Wiener-Kronish (Éds.), *Critical Care Secrets (Fifth Edition)* (p. 246-251). Mosby. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-08500-7.00037-0>
- Guimarães, A. C., Meireles, L. M., Lemos, M. F., Guimarães, M. C. C., Endringer, D. C., Fronza, M., & Scherer, R. (2019). Antibacterial Activity of Terpenes and Terpenoids Present in Essential Oils. *Molecules*, 24(13), 2471. <https://doi.org/10.3390/molecules24132471>
- Guinoiseau, E. (2010). *Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles : Séparation, identification et mode d'action* [Phdthesis, Université de Corse]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00595051>
- Griffin, S. G., Wyllie, S. G., Markham, J. L., & Leach, D. N. (1999). The role of structure and molecular properties of terpenoids in determining their antimicrobial activity. *Flavour and Fragrance Journal*, 14(5), 322-332. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1026\(199909/10\)14:5<322::AID-FFJ837>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1026(199909/10)14:5<322::AID-FFJ837>3.0.CO;2-4)
- Harborne JB. (1998). Phytochemical methods. A guide to modern techniques of plant analysis. 3rd. ed. London, UK : Thompson Science. p.1-317.
- Heberle, G., & F. de Azevedo, W. (2011). Bio-Inspired Algorithms Applied to Molecular Docking Simulations. *Current Medicinal Chemistry*, 18(9), 1339-1352. <https://doi.org/10.2174/092986711795029573>
- Helgren, T. R., Wangtrakuldee, P., Staker, B. L., & Hagen, T. J. (2016). Advances in

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Bacterial Methionine Aminopeptidase Inhibition. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(4), 397-414. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150813145410>
- Hernández-Santoyo, A., Tenorio-Barajas, A. Y., Altuzar, V., Vivanco-Cid, H., & Mendoza-Barrera, C. (2013). Protein-Protein and Protein-Ligand Docking. In *Protein Engineering—Technology and Application*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/56376>
- Hoffer, L. (2013). *Development and validation of molecular modeling tool S4MPLE : Application to in silico fragment-based drug design, using molecular docking and virtual optimisation of fragment-like compounds*.
- Hungate, R. E., Halvorson, H. O., Hutchison, K., & Orrego, C. (2019). Bacteria. *Ac International, T., SYBYL-X 2.1.1. 2014. p. Molecular Modelling Suite*. <https://doi.org/10.1036/1097-8542.068100>
- Ivanova, N. Gugleva, V. Dobрева, M. Pehlivanov, I. Stefanov, S. and Andonova. V. (2016).,“We are IntechOpen , the world ’s leading publisher of Open Access books Built by scientists, for scientists TOP 1 %,” Intech, vol. i, no. tourism, p. 13.
- Jain, A. N. (2007). Surflex-Dock 2.1: robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search. *Journal of computer-aided molecular design*, 21(5), 281-306. <https://doi.org/10.1007/s10822-007-9114-2>
- Kim, S., Thiessen, P. A., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A. Bryant, S. H. (2015). *PubChem Substance and Compound databases. Nucleic Acids Research*, 44(D1), D1202–D1213. <https://doi:10.1093/nar/gkv951>
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery : Methods and applications. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 3(11), 935-949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- Krishna, R. G., & Wold, F. (1993). Post-Translational Modifications of Proteins. In K. Imahori & F. Sakiyama (Éds.), *Methods in Protein Sequence Analysis* (p. 167-172). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1603-7\\_21](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1603-7_21)
- Lapage, S. P., Sneath, P. H. A., Lessel, E. F., Skerman, V. B. D., Seeliger, H. P. R., & Clark, W. A. (Éds.). (1975). *International Code of Nomenclature of Bacteria : Bacteriological Code, 1975 Revision*.
- Lazdunski, C., Busuttil, J., & Lazdunski, A. (1975). Purification and Properties of a Periplasmic Aminoendopeptidase from *Escherichia coli*. *European Journal of Biochemistry*, 60(2), 363–369. <https://10.1111/j.1432-1033.1975.tb21011.x>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Leeson, P. D., & Springthorpe, B. (2007). The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 6(11), 881-890. <https://doi.org/10.1038/nrd2445>
- Levy, S. B., & Marshall, B. (2004). Antibacterial resistance worldwide : Causes, challenges and responses. *Nature Medicine*, 10(12 Suppl), S122-129. <https://doi.org/10.1038/nm1145>
- Li, X.-Z., & Nikaido, H. (2009). Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria : An Update. *Drugs*, 69(12), 1555-1623. <https://doi.org/10.2165/11317030-000000000-00000>
- Liu, Y., Wang, L., Jung, J. H., & Zhang, S. (2007). Sesterterpenoids. *Natural Product Reports*, 24(6), 1401-1429. <https://doi.org/10.1039/B617259H>
- Lins, L., & Brasseur, R. (1995). The hydrophobic effect in protein folding. *The FASEB journal*, 9(7), 535-540. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.7.7737462>
- Lowther, W. T., & Matthews, B. W. (2000). *Structure and function of the methionine aminopeptidases. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1477(1), 157-167. [https://doi.org/10.1016/S0167-4838\(99\)00271-X](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(99)00271-X)
- Ludwiczuk, A., Skalicka-Woźniak, K., & Georgiev, M. I. (2017). Chapter 11—Terpenoids. In S. Badal & R. Delgoda (Éds.), *Pharmacognosy* (p. 233-266). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802104-0.00011-1>
- Luo, Q.-L., Li, J.-Y., Liu, Z.-Y., Chen, L.-L., Li, J., Qian, Z., Shen, Q., Li, Y., Lushington, G. H., Ye, Q.-Z., & Nan, F.-J. (2003). Discovery and Structural Modification of Inhibitors of Methionine Aminopeptidases from *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(13), 2631-2640. <https://doi.org/10.1021/jm0300532>
- Mahizan, N. A., Yang, S.-K., Moo, C.-L., Song, A. A.-L., Chong, C.-M., Chong, C.-W., Abushelaibi, A., Lim, S.-H. E., & Lai, K.-S. (2019). Terpene Derivatives as a Potential Agent against Antimicrobial Resistance (AMR) Pathogens. *Molecules*, 24(14), 2631. <https://doi.org/10.3390/molecules24142631>
- McConkey, B. J., Sobolev, V., & Edelman, M. (2002). The performance of current methods in ligand–protein docking. *Current Science*, 83(7), 845-856.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking : A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146-157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Miller, C. G., Strauch, K. L., Kukral, A. M., Miller, J. L., Wingfield, P. T., Mazzei, G. J., Werlen, R. C., Graber, P., & Movva, N. R. (1987). N-terminal methionine-specific peptidase in *Salmonella typhimurium*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(9), 2718-2722. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.9.2718>
- Misra, A. (2010). *Challenges in Delivery of Therapeutic Genomics and Proteomics*. Elsevier.
- Miteva, M. A., Violas, S., Montes, M., Gomez, D., Tuffery, P., & Villoutreix, B. O. (2006). FAF-Drugs: free ADME/tox filtering of compound collections. *Nucleic acids research*, 34(suppl\_2), W738-W744. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl065>
- Mokrani, E.-H., & Bensegueni, A. (2012). *Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique*. [PhD Thesis]. Constantine : Université Mentouri Constantine.
- Mokrani, E. H., Bensegueni, A., Chikhi, A., Teniou, S., Merabti, B., & Boucherit, H. (2012). Mise en évidence par criblage virtuel d'un nouveau inhibiteur xanthinique de la DPP4 pour le traitement du diabète de type 2. *Les technologies de laboratoire*, 7(27), Article 27. <https://revues.imist.ma/index.php/technolab/article/view/581>
- Mokrani, E., Krid, Y., Bensegueni, A., Abdelouahab, C., Teniou, S., Boucherit, H., Amina, M., & Hioual, K. (2013). Highlighting of a New Flavonol Derivatives as a Potent Antihypertensive Compound using Molecular Docking. *Journal Academica*, 3, 59-66.
- Murray, R. G. E. (2019). Bacterial taxonomy. *Access Science*. <https://doi.org/10.1036/1097-8542.069700>
- Nakamura, K., Nakamura, A., Takamatsu, H., Yoshikawa, H., & Yamane, K. (1990). Cloning and characterization of a *Bacillus subtilis* gene homologous to *E. coli* secY. *Journal of Biochemistry*, 107(4), 603-607. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123093>
- Nascimento, G. G. F., Locatelli, J., Freitas, P. C., & Silva, G. L. (2000). Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. *Brazilian Journal*

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- of Microbiology*, 31, 247-256. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822000000400003>
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2007). Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Products*, 70(3), 461-477. <https://doi.org/10.1021/np068054v>
- Nguyen, T. T. H., Myrold, D. D., & Mueller, R. S. (2019). Distributions of Extracellular Peptidases Across Prokaryotic Genomes Reflect Phylogeny and Habitat. *Frontiers in Microbiology*, 10, 413. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00413>
- Normark, B. H., & Normark, S. (2002). Evolution and spread of antibiotic resistance. *Journal of Internal Medicine*, 252(2), 91-106. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01026.x>
- Oefner, C., Douangamath, A., D'Arcy, A., Häfeli, S., Mareque, D., Mac Sweeney, A., Padilla, J., Pierau, S., Schulz, H., Thormann, M., Wadman, S., & Dale, G. E. (2003). The 1.15Å Crystal Structure of the Staphylococcus aureus Methionyl-aminopeptidase and Complexes with Triazole Based Inhibitors. *Journal of Molecular Biology*, 332(1), 13-21. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(03\)00862-3](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(03)00862-3)
- O'Toole, G., Kaplan, H. B., & Kolter, R. (2000). Biofilm formation as microbial development. *Annual Review of Microbiology*, 54, 49-79. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.49>
- Onodera, K., Satou, K., & Hirota, H. (2007). Evaluations of molecular docking programs for virtual screening. *Journal of chemical information and modeling*, 47(4), 1609-1618.
- Park, Y. J., Baskar, T. B., Yeo, S. K., Arasu, M. V., Al-Dhabi, N. A., Lim, S. S., & Park, S. U. (2016). Composition of volatile compounds and in vitro antimicrobial activity of nine Mentha spp. *SpringerPlus*, 5(1), 1628. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3283-1>
- Patrick, G.L. (2002). Chimie Pharmaceutique, ed. p. De Boeck.
- Pérez, E. M., & Martín, N. (2015).  $\pi$ - $\pi$  interactions in carbon nanostructures. *Chemical Society Reviews*, 44(18), 6425-6433. <https://doi.org/10.1039/C5CS00578G>
- Peterson, J. W. (1996). Bacterial Pathogenesis. In S. Baron (Éd.), *Medical Microbiology* (4th éd.). University of Texas Medical Branch at Galveston. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8526/>
- Potempa, J., & Pike, R. N. (2004). Bacterial Peptidases. In W. Russell & H. Herwald (Éds.),

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Contributions to Microbiology* (Vol. 12, p. 132-180). KARGER.  
<https://doi.org/10.1159/000081693>
- Quiroga, R., & Villarreal, M. A. (2016). Vinardo: A scoring function based on autodock vina improves scoring, docking, and virtual screening. *PloS one*, 11(5),1–18.
- Racaniello, V. R. (2004, mars 15). *Emerging infectious diseases*. American Society for Clinical Investigation. <https://doi.org/10.1172/JCI21370>
- Rather, I. A., Kim, B.-C., Bajpai, V. K., & Park, Y.-H. (2017). Self-medication and antibiotic resistance : Crisis, current challenges, and prevention. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(4), 808-812. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.01.004>
- Raut, J. S., Shinde, R. B., Chauhan, N. M., & Karuppayil, S. M. (2013). Terpenoids of plant origin inhibit morphogenesis, adhesion, and biofilm formation by *Candida albicans*. *Biofouling*, 29(1), 87-96. <https://doi.org/10.1080/08927014.2012.749398>
- Rayar, A.-M. (2017). *In silico drug design et chimie médicinale : Développement de nouvelles molécules coumariniques, sélectives de la cyclooxygénase-2* (Numéro 2017CNAM1085) [Theses, Conservatoire national des arts et metiers - CNAM]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01661380>
- Reingold, A. L. (2000). Infectious Disease Epidemiology in the 21st Century : Will It Be Eradicated or Will It Reemerge? *Epidemiologic Reviews*, 22(1), 57-63.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a018024>
- Reynolds, W.F.; Enriquez, R.G. (2017). Terpenes: Mono-, sesqui-, and higher Terpenes. In *Modern NMR Approaches to the Structure Elucidation of Natural Products: Volume 2: Data Acquisition and Applications to Compound Classes*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK.
- Roderick, S. L., & Matthews, B. W. (1988). Crystallization of methionine aminopeptidase from *Escherichia coli*. *The Journal of Biological Chemistry*, 263(32), 16531.
- Roderick, S. L., & Matthews, B. W. (1993). Structure of the cobalt-dependent methionine aminopeptidase from *Escherichia coli*: A new type of proteolytic enzyme. *Biochemistry*, 32(15), 3907-3912. <https://doi.org/10.1021/bi00066a009>
- Saga, T., & Yamaguchi, K. (2009). History of antimicrobial agents and resistant bacteria. *JMAJ - Japan Medical Association Journal*, 52(2), 6
- Scheffler, R. J., Colmer, S., Tynan, H., Demain, A. L., & Gullo, V. P. (2013). Antimicrobials,

- drug discovery, and genome mining. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97(3), 969-978. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4609-8>
- Shibata, D., Slusarenko, A., Casey, R., Hildebrand, D., Bell, E. (1994). Plant lipoxygenases. *Molecular Biology Reporter*, 12, 41.
- Schiffmann, R., Heine, A., Klebe, G., & Klein, C. D. P. (2005). Metal ions as cofactors for the binding of inhibitors to methionine aminopeptidase: A critical view of the relevance of in vitro metalloenzyme assays. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 44(23), 3620-3623. <https://doi.org/10.1002/anie.200500592>
- Shaw, M. K., & Ingraham, J. L. (1967). Synthesis of macromolecules by *Escherichia coli* near the minimal temperature for growth. *Journal of Bacteriology*, 94(1), 157-164. <https://doi.org/10.1128/jb.94.1.157-164.1967>
- Sneader, W. (2005). *Drug Discovery : The prehistoric period* (p. 6-11). John Wiley & Sons.
- Sneader, W. (2005). *Drug Discovery : Herbals* (p. 32-40). John Wiley & Sons.
- Sneath, P. H. A. (2015). Bacterial Nomenclature. In *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* (p. 1-8). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118960608.bm00004>
- Springman, A. C., Lacher, D. W., Wu, G., Milton, N., Whittam, T. S., Davies, H. D., & Manning, S. D. (2009). Selection, Recombination, and Virulence Gene Diversity among Group B Streptococcal Genotypes. *Journal of Bacteriology*, 191(17), 5419-5427. <https://doi.org/10.1128/JB.00369-09>
- Stefaniu, A. (2019). *Introductory Chapter Molecular Docking and Molecular Dynamics Techniques to Achieve Rational Drug Design* (p. <https://www.intechopen.com/online-first/introductory>). <https://doi.org/10.5772/intechopen.84200>
- Thiriot, E. (2009). *Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A*. 292. (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H.-Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615-2623.

- <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- Veneziani, R. C. S., Ambrósio, S. R., Martins, C. H. G., Lemes, D. C., & Oliveira, L. C. (2017). Chapter 4—Antibacterial Potential of Diterpenoids. In Atta-ur-Rahman (Éd.), *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 54, p. 109-139). Elsevier.
- <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63929-5.00004-8>
- Walker, K. W., & Bradshaw, R. A. (1998). Yeast methionine aminopeptidase I can utilize either Zn<sup>2+</sup> or Co<sup>2+</sup> as a cofactor : A case of mistaken identity? *Protein Science : A Publication of the Protein Society*, 7(12), 2684-2687.
- <https://doi.org/10.1002/pro.5560071224>
- Wang, L., Yang, B., Lin, X.-P., Zhou, X.-F., & Liu, Y. (2013). Sesterterpenoids. *Natural Product Reports*, 30(3), 455-473. <https://doi.org/10.1039/C3NP20089B>
- Weidenhammer E. and G. J. (2005) Tsongalis, “An overview of molecular genetics,” *Mol. Diagnostics Clin. Lab.*, 4,259–266, <https://doi.org/10.1385/1-59259-928-1:259>.
- Wingfield, P., Graber, P., Turcatti, G., Movva, N. R., Pelletier, M., Craig, S., Rose, K., & Miller, C. G. (1989). Purification and characterization of a methionine-specific aminopeptidase from *Salmonella typhimurium*. *European Journal of Biochemistry*, 180(1), 23-32. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1989.tb14610.x>
- World Health Organization. (1996). *Rapport sur la santé dans le monde : 1996, combattre la maladie, promouvoir le développement* (WHODOC). Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/36849>
- Xiao, Q., Zhang, F., Nacev, B. A., Liu, J. O., & Pei, D. (2010). Protein N-Terminal Processing : Substrate Specificity of *Escherichia coli* and Human Methionine Aminopeptidases. *Biochemistry*, 49(26), 5588-5599.
- <https://doi.org/10.1021/bi1005464>
- Xu, J., & Hagler, A. (2002). Chemoinformatics and Drug Discovery. *Molecules*, 7(8), 566-600. <https://doi.org/10.3390/70800566>
- Xu, Y. F., Lian, D. W., Chen, Y. Q., Cai, Y. F., Zheng, Y. F., Fan, P. L., Ren, W. K., Fu, L. J., Li, Y. C., Xie, J. H., Cao, H. Y., Tan, B., Su, Z. R., & Huang, P. (2017). In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of Patchouli Alcohol, a Naturally Occurring Tricyclic Sesquiterpene, against *Helicobacter pylori* Infection. *Antimicrobial Agents*

- and Chemotherapy*, 61(6), e00122-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00122-17>
- Yang, W., Chen, X., Li, Y., Guo, S., Wang, Z., & Yu, X. (2020). Advances in Pharmacological Activities of Terpenoids. *Natural Product Communications*, 15(3), 1934578X20903555. <https://doi.org/10.1177/1934578X20903555>
- Ye, Q.-Z., Xie, S.-X., Huang, M., Huang, W.-J., Lu, J.-P., & Ma, Z.-Q. (2004). Metalloform-selective inhibitors of escherichia coli methionine aminopeptidase and X-ray structure of a Mn(II)-form enzyme complexed with an inhibitor. *Journal of the American Chemical Society*, 126(43), 13940-13941. <https://doi.org/10.1021/ja045864p>
- Zacchino, S. A., Butassi, E., Liberto, M. D., Raimondi, M., Postigo, A., & Sortino, M. (2017). Plant phenolics and terpenoids as adjuvants of antibacterial and antifungal drugs. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 37, 27-48. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.10.018>
- Zappia, G., Ingallina, C., Ghirga, F., & Botta, B. (2014). Oxazolidin-2-Ones : Antibacterial Activity and Chemistry. In F. Marinelli & O. Genilloud (Éds.), *Antimicrobials : New and Old Molecules in the Fight Against Multi-resistant Bacteria* (p. 247-266). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-39968-8\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-642-39968-8_13)
- Zengin, H., & Baysal, A. H. (2014). Antibacterial and antioxidant activity of essential oil terpenes against pathogenic and spoilage-forming bacteria and cell structure-activity relationships evaluated by SEM microscopy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(11), 17773-17798. <https://doi.org/10.3390/molecules191117773>
- Zerikly, M., & Challis, G. L. (2009). Strategies for the discovery of new natural products by genome mining. *Chembiochem: A European Journal of Chemical Biology*, 10(4), 625-633. <https://doi.org/10.1002/cbic.200800389>
- Zwenger, S., & Basu, C. (s. d.). Plant terpenoids : Applications and future potentials. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews* 3(1), 1-7  
<https://doi.org/10.5897/BMBR2008.0001>

# **Annexes**

**Annexe 1 :** Tableaux des résultats des calculs des 100 complexes utilisés pour tester la fiabilité de programme Surflex.

Protéine	Ligand	RMSD	Protéine	Ligand	RMSD	Protéine	Ligand	RMSD
1BNQ	HBY	1,810	1AQ1	SDU	1,760	3NBP	JGZ	1,702
1C1B	GCA	2,865	2QCM	JW5	0,852	3NNU	EDB	1,289
1C1C	612	1,188	2QCN	U5P	0,125	3OAP	9CR	2,551
1DGB	HEM	1,164	1QXK	429	1,760	3PKC	Y08	1,429
1FK9	EFZ	3,329	2ISO	GFF	0,570	3PN4	BB2	1,391
2BU5	TF1	0,031	2VG5	NNC	3,111	3QWJ	X6A	1,910
2RF2	MRX	1,195	2VG6	NNB	1,362	3SR6	RMO	5,646
2OAH	QIN	1,850	2VG7	NNI	0,920	3WY2	BGC	2,417
2BE2	R22	1,183	2WOM	ZZE	1,627	4D09	GFH	1,776
2BTS	U32	0,183	2WON	ZZE	1,741	4E73	0NR	0,944
1IL4	9DG	1,373	2WGG	VGH	1,080	4EBV	007	1,668
1IL9	MOG	1,466	2UZO	C62	1,190	4PNC	7MP	0,047
1GNE	GSH	0,540	3KCL	2BB	1,315	4EY7	E20	1,261
1J11	EPG	1,607	3C6T	M14	0,600	4EXG	916	0,741
4WKE	3PU	1,588	1DI8	DTQ	1,530	4DR9	BB2	1,852
1QIT	HTT	1,880	3DLE	GFA	2,117	4IU6	FZ1	3,738
2RKI	TT1	1,338	3DLG	GWE	6,055	4JE7	BB2	2,893
1TKT	H12	1,545	3DM2	GWE	3,242	4NCM	704	2,751
1UOU	CMU	3,069	3DOK	GWJ	1,538	4OO9	2U8	1,521
1VRT	NVP	1,896	3DOL	GWJ	2,898	4OTY	LUR	2,565
1X7J	GEN	1,771	3DRP	R8E	3,493	4U69	Q07	3,329
1YDD	IQB	1,948	3AA1	MES	1,020	4WY1	3VO	3,246
1JCL	HPD	1,600	3G5E	Q74	2,419	5EDH	5MF	0,791
3CCC	7AC	0,880	2RIP	34Q	0,578	4EOO	TPO	0,046

1ZVX	FIN	3,439	3G08	FEE	3,040	5F94	3UO	2,144
1ZXC	IH6	2,388	1HPX	KNI	1,570	5F94	3UO	0,778
2A0C	CK9	1,626	3DI6	PDZ	0,230	5JL9	ASD	1,094
2EXM	ZIP	1,050	3IRX	UDR	2,988	5OSJ	AAK	1,893
2DUV	371	1,593	3ISN	EDM	1,851	5X60	FAD	1,759
2BAN	357	1,474	3IU8	T03	1,566	6GN1	F4N	3,023
2VTT	LZD	0,423	3IU9	T07	1,101	6OHS	MJY	1,984
2ZE2	T27	1,990	3R8P	Z46	1,150	6SUK	FD8	0,835
2IKH	LIT	1,857	3LAK	KR1	3,590			
3R87	Z63	1,682	3M8P	65B	1,840			

**Annexe 2 :** Tableau des résultats du criblage par Surflex des similaires du composé 1.

N°	Pubchem ID	Score
<b>Compound1</b>	/	3.24
<b>S1</b>	CID_11581059	2.76
<b>S2</b>	CID_11668245	1.91
<b>S3</b>	CID_101293596	1.98
<b>S4</b>	CID_636683	0.77
<b>S5</b>	CID_156582273	2.21
<b>S6</b>	CID_10863519	-0.40
<b>S7</b>	CID_10864069	0.10
<b>S8</b>	CID_11552558	1.80
<b>S9</b>	CID_22297319	0.90
<b>S10</b>	CID_12310743	2.03
<b>S11</b>	CID_73291692	2.07
<b>S12</b>	CID_87509732	2.04

<b>S13</b>	CID_87859127	3.40
<b>S14</b>	CID_87859140	3.85
<b>S15</b>	CID_87859215	3.24
<b>S16</b>	CID_87859245	2.17
<b>S17</b>	CID_87859250	2.90
<b>S18</b>	CID_87859258	2.01
<b>S19</b>	CID_87859262	2.12
<b>S20</b>	CID_87859301	2.21
<b>S21</b>	CID_87859618	3.00
<b>S22</b>	CID_87859647	2.51
<b>S23</b>	CID_87859657	2.07
<b>S24</b>	CID_87859090	1.95
<b>S25</b>	CID_87859093	1.38
<b>S26</b>	CID_87859344	2.95
<b>S27</b>	CID_87859949	2.26
<b>S28</b>	CID_87859361	1.55
<b>S29</b>	CID_87859389	2.20
<b>S30</b>	CID_87859417	2.76
<b>S31</b>	CID_87859514	2.23
<b>S32</b>	CID_87859524	1.78
<b>S33</b>	CID_87860295	1.89
<b>S34</b>	CID_87860306	2.95
<b>S35</b>	CID_87859761	4.10
<b>S36</b>	CID_87859795	2.94
<b>S37</b>	CID_87859796	0.27
<b>S38</b>	CID_87859822	2.09
<b>S39</b>	CID_87859831	2.48
<b>S40</b>	CID_87859878	1.25

<b>S41</b>	CID_87859938	1.96
<b>S42</b>	CID_87860031	2.25
<b>S43</b>	CID_87860088	1.26
<b>S44</b>	CID_87860114	-0.33
<b>S45</b>	CID_87860167	3.34
<b>S46</b>	CID_87860175	3.49
<b>S47</b>	CID_87860187	3.20
<b>S48</b>	CID_87860196	2.43
<b>S49</b>	CID_87860197	2.84
<b>S50</b>	CID_87860209	1.77

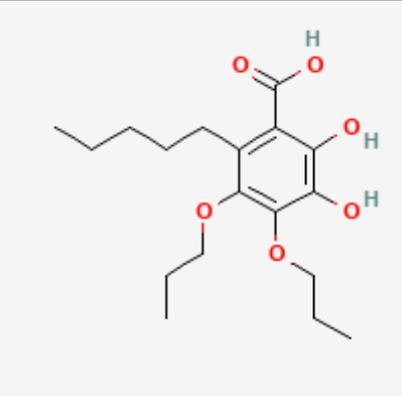
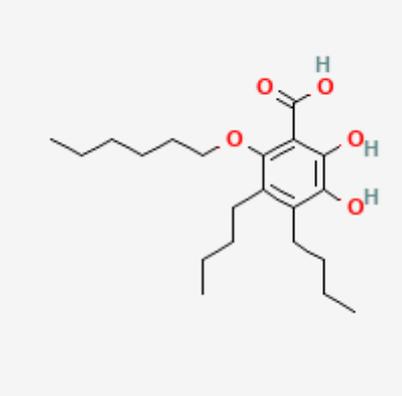
**Annexe 3** : Tableau des résultats du criblage par Surflex des similaires du composé 2.

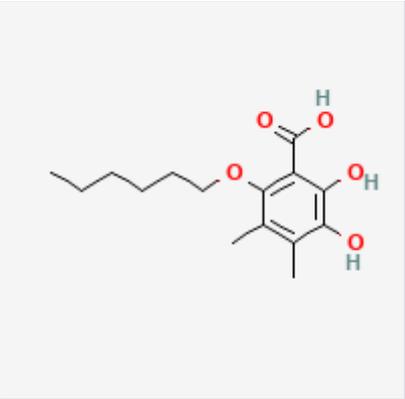
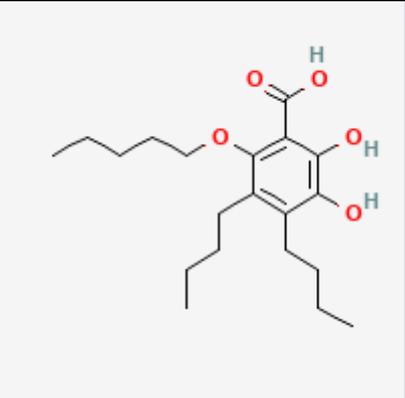
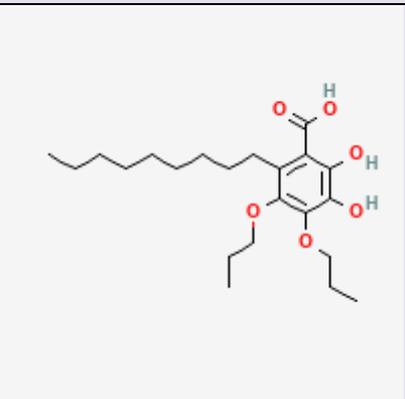
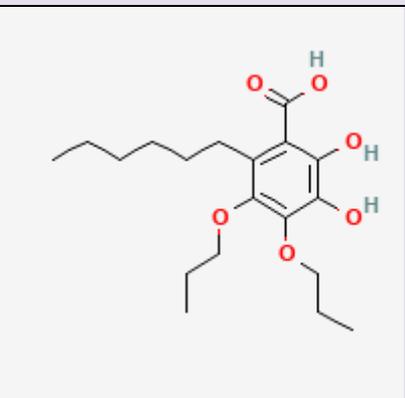
<b>N°</b>	<b>Pubchem ID</b>	<b>Score</b>
<b>Compound2</b>	/	2.73
<b>S1</b>	CID_54680783	2.08
<b>S2</b>	CID_54689773	2.29
<b>S3</b>	CID_129639	2.30
<b>S4</b>	CID_103739	3.14
<b>S5</b>	CID_54682830	2.37
<b>S6</b>	CID_14208867	2.28
<b>S7</b>	CID_157787	0.50
<b>S8</b>	CID_156581304	2.83
<b>S9</b>	CID_154496765	-1.29
<b>S10</b>	CID_139583837	0.34
<b>S11</b>	CID_134716712	3.62
<b>S12</b>	CID_132526759	1.92
<b>S13</b>	CID_71436711	-0.18
<b>S14</b>	CID_153315854	2.20

<b>S15</b>	CID_153315836	2.64
<b>S16</b>	CID_54696256	2.17
<b>S17</b>	CID_16077643	-0.08
<b>S18</b>	CID_11135173	0.91
<b>S19</b>	CID_156285400	0.64
<b>S20</b>	CID_156285398	-0.44
<b>S21</b>	CID_155447254	3.12
<b>S22</b>	CID_155447252	1.46
<b>S23</b>	CID_154708638	3.19
<b>S24</b>	CID_154496272	-0.01
<b>S25</b>	CID_153690904	2.47
<b>S26</b>	CID_145750622	1.93
<b>S27</b>	CID_145068893	0.40
<b>S28</b>	CID_139950542	1.88
<b>S29</b>	CID_139950541	2.08
<b>S30</b>	CID_135068683	-1.70
<b>S31</b>	CID_134906135	-0.23
<b>S32</b>	CID_129669059	-0.73
<b>S33</b>	CID_129187338	0.90
<b>S34</b>	CID_123522504	1.07
<b>S35</b>	CID_118753562	1.90
<b>S36</b>	CID_101304443	-0.23
<b>S37</b>	CID_90801519	4.03
<b>S38</b>	CID_89371970	1.60
<b>S39</b>	CID_89371849	1.24
<b>S40</b>	CID_89371848	1.14
<b>S41</b>	CID_89358089	1.49
<b>S42</b>	CID_71206864	-1.94

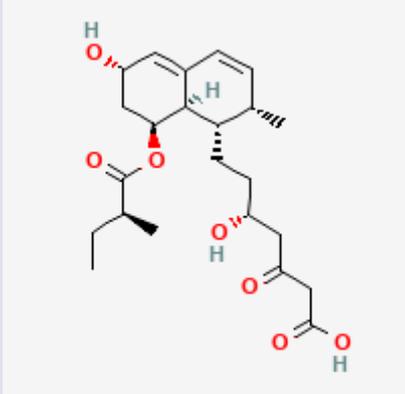
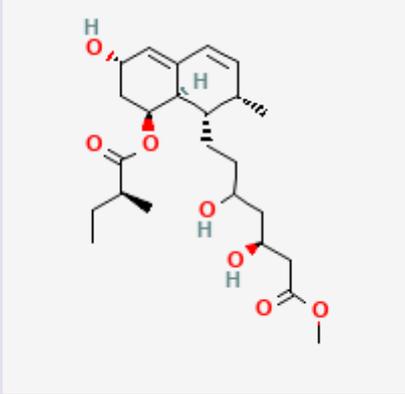
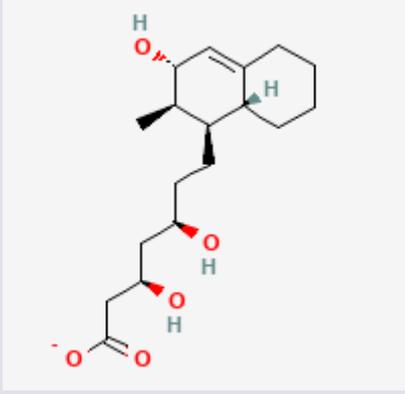
<b>S43</b>	CID_71158414	4.01
<b>S44</b>	CID_68340801	2.13
<b>S45</b>	CID_68329558	2.50
<b>S46</b>	CID_67876188	3.48
<b>S47</b>	CID_60017405	1.76
<b>S48</b>	CID_57013744	1.81
<b>S49</b>	CID_54703369	1.11
<b>S50</b>	CID_157787	0.50

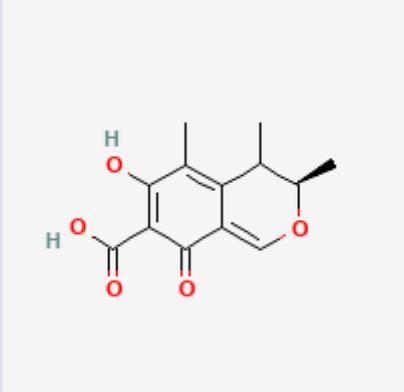
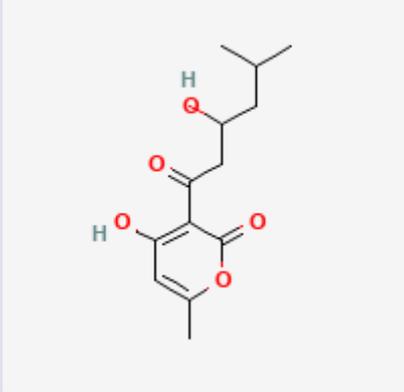
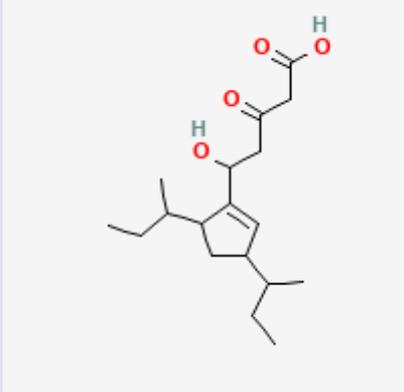
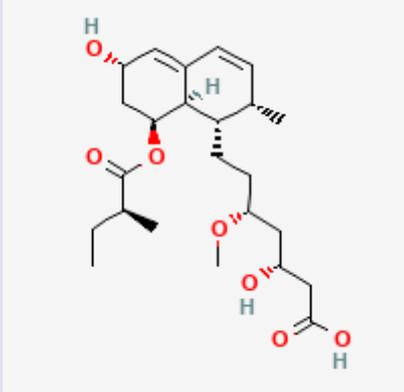
**Annexe 4 :** Tableau des structures, affinités des meilleurs similaires issus de la Pubchem du composé **1**.

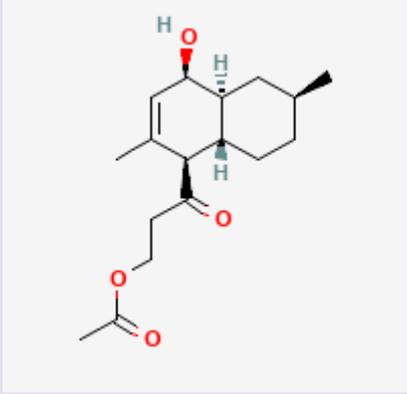
N°	Pubchem ID	Affinité	La structure
<b>01</b>	CID_87859761	4.10	
<b>02</b>	CID_87859140	3.85	

03	CID_87860175	3.49	 <p>Chemical structure of 6-(7-hydroxyheptan-2-yl)-2,4,6-trihydroxybenzoic acid. It features a central benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the top position, and three hydroxyl groups (-OH) at the 2, 4, and 6 positions. A 7-hydroxyheptan-2-yl chain is attached to the benzene ring at the 3-position.</p>
04	CID_87859127	3.40	 <p>Chemical structure of 6-(7-hydroxyheptan-2-yl)-2,4,6-trihydroxy-3-propylbenzoic acid. It features a central benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the top position, and three hydroxyl groups (-OH) at the 2, 4, and 6 positions. A 7-hydroxyheptan-2-yl chain is attached to the benzene ring at the 3-position, and a propyl chain is attached at the 5-position.</p>
05	CID_87860167	3.34	 <p>Chemical structure of 6-(7-hydroxyheptan-2-yl)-2,4,6-trihydroxy-3,5-diethylbenzoic acid. It features a central benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the top position, and three hydroxyl groups (-OH) at the 2, 4, and 6 positions. A 7-hydroxyheptan-2-yl chain is attached to the benzene ring at the 3-position, and two ethyl chains are attached at the 3 and 5 positions.</p>
06	CID_87859215	3.24	 <p>Chemical structure of 6-(7-hydroxyheptan-2-yl)-2,4,6-trihydroxy-3,5-diethylbenzoic acid. It features a central benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the top position, and three hydroxyl groups (-OH) at the 2, 4, and 6 positions. A 7-hydroxyheptan-2-yl chain is attached to the benzene ring at the 3-position, and two ethyl chains are attached at the 3 and 5 positions.</p>

**Annexe 5 :** Tableau des structures, affinités des meilleurs similaires issus de la Pubchem du composé 2.

N°	Pubchem ID	Affinité	La structure
1	CID_90801519	4.03	
2	CID_71158414	4.01	
3	CID_134716712	3.62	

4	CID_67876188	3.48	
5	CID_154708638	3.19	
6	CID_103739	3.14	
7	CID_155447254	3.12	

8	CID_156581304	2.83	 <p>The image shows a chemical structure of a complex bicyclic molecule. It features a fused ring system consisting of a six-membered ring and a seven-membered ring. The six-membered ring has a double bond and a hydroxyl group (-OH) attached to one of the carbons. A methyl group (-CH<sub>3</sub>) is also attached to the six-membered ring. The seven-membered ring has a methyl group (-CH<sub>3</sub>) attached to one of its carbons. A propyl ester chain (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-C(=O)-CH<sub>3</sub>) is attached to the bicyclic system via a carbonyl group (-C(=O)-). The structure is drawn with stereochemistry indicated by wedges and dashes.</p>
---	---------------	------	--

# **RESUMES**

**Résumé:**

Dans ce travail, nous avons fait appel au docking moléculaire avec le programme Surflex, qui a pour objectif de développer *in silico* de nouveaux inhibiteurs potentiels de l'enzyme **1XNZ**, une enzyme métallo-peptidase de méthionine (MetAP), qui catalyse le clivage hydrolytique de l'acide aminé N-terminal des peptides, ce processus vise à traiter des maladies infectieuses.

Le criblage virtuel d'une collection de 100 similaires chimiques des deux terpènes C19H24O7 et C19H26O6, fait ressortir quatre composés comme meilleurs inhibiteurs de l'enzyme **1XNZ** avec une affinité meilleure que celle des composés de départ, et pour lesquels nous avons fait une étude des paramètres pharmacocinétiques et des propriétés physico-chimiques par le SwissADME, qui nous a donné des résultats avec des propriétés ADME acceptables. Ces composés prometteurs peuvent être proposés comme de nouveaux médicaments pour le traitement des maladies infectieuses.

**Mots clés :** Docking moléculaire, Surflex, Métallo-peptidase, Maladies Infectieuses, Criblage virtuel, Terpènes.

### Abstract:

In this work, we have used molecular docking with the Surflex program which aims to develop *in silico* potential new inhibitors of the enzyme **1XNZ**, a metallo-peptidase enzyme of methionine (MetAP), catalyzes the hydrolytic cleavage of the N-terminal amino acid peptides, this process is intended to treat infectious diseases.

The virtual screening of a collection of 100 similar chemicals of the two terpenes C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> and C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>, highlights four compounds as best inhibitors of the enzyme **1XNZ** with a better affinity than that of the starting compounds, and for which we studied pharmacokinetic parameters and physico-chemical properties by SwissADME which gave us results with acceptable ADME properties. These promising compounds can be proposed as new drugs to treat infectious diseases.

**Keywords:** Molecular docking, Surflex, Metallo-peptidase, Infectious Diseases, Virtual screening, Terpenes.

الملخص:

في هذا العمل، استخدمنا الإلتحام الجزيئي مع برنامج Surflex الذي يهدف إلى تطوير مثبطات جديدة محتملة بمحاكاة الإنزيم 1XNZ، وهو إنزيم معدني ميثيونين ببتيداز (MetAP)، يحفز الإنقسام المائي لببتيدات الأحماض الأمينية الطرفية N، وتهدف هذه العملية إلى علاج الأمراض المعدية.

الفحص الافتراضي لمجموعة من 100 مادة كيميائية مماثلة من C19H24O7 Terpenes و C19H26O6، يبرز أربعة مركبات كأفضل مثبطات للإنزيم 1XNZ مع تجاذب أفضل من المركبات الابتدائية، والتي درسنا من أجلها الخصائص الحركية الدوائية و الخصائص الفيزيائية والكيميائية بواسطة SwissADME، حيث أعطتنا نتائج بخصائص ADME مقبولة، يمكن إقتراح هذه المركبات الواعدة كأدوية جديدة لعلاج الأمراض المعدية.

**الكلمات المفتاحية:** الإلتحام الجزيئي، Surflex، Metallo-peptidase، الأمراض المعدية، الفحص

الإفتراضي، Terpenes .

**Année universitaire :** 2021-2022

**Présenté par :** BENMAHIDI Rania  
OUADAH Asma

**Thème :** Etude *in silico* de l'activité antibactérienne de certains terpènes

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Science de la Nature et de Vie

**Filière :** Sciences Biologique

**Spécialité :** Biochimie appliquée

Dans ce travail, nous avons fait appel au docking moléculaire avec le programme Surflex qui a pour objectif de développer *in silico* de nouveaux inhibiteurs potentiels de l'enzyme **1XNZ**, une enzyme métallo-peptidase de méthionine (MetAP), qui catalyse le clivage hydrolytique de l'acide aminé N-terminal des peptides, ce processus vise à traiter des maladies infectieuses.

Le criblage virtuel d'une collection de 100 similaires chimiques des deux terpènes C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> et C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>, fait ressortir quatre composés comme meilleurs inhibiteurs de l'enzyme **1XNZ** avec une affinité meilleure que celle des composés de départ, et pour lesquels nous avons fait une étude des paramètres pharmacocinétiques et des propriétés physico-chimiques par le SwissADME, qui nous a donné des résultats avec des propriétés ADME acceptables. Ces composés prometteurs peuvent être proposés comme de nouveaux médicaments pour le traitement des maladies infectieuses.

**Mots-clefs :** Docking moléculaire, Surflex, Métallo-peptidase, Maladies Infectieuses, Criblage virtuel, Terpènes.

**Laboratoire de recherche :** Laboratoire de Biochimie appliquée (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** M<sup>me</sup> DEMMAK R.G. MCA à Université Salah Bounider Constantine 3.

**Examineur 1 :** M<sup>r</sup> MOKRANI E.H. MCB à Université Frères Mentouri Constantine 1.

**Examineur 2 :** M<sup>lle</sup> GUENDOUZE A. MCB à Université Frères Mentouri Constantine 1.