



UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA

FACULTE DE MEDICINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Thèse d'exercice de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du diplôme de :

DOCTEUR EN PHARMACIE

**CONCEPTION *IN SILICO* PAR DOCKING MOLECULAIRE
DE NOUVEAUX ANTAGONISTES DES RECEPTORS M3
POUR LE TRAITEMENT DES BRONCHOPNEUMOPATHIES
CHRONIQUES OBSTRUCTIVES (BPCO)**

Élaborée par :

- **KIRED** Salah Eddine
- **BENARFA** Mohammed
- **HADJ AMMAR** Moutez Bellah

Soutenue devant le jury composé de :

- **Dr. GUERFI B.** Maître assistante en Chimie thérapeutique. Présidente
- **Dr. ARIES S.** Maître assistant en Chimie minérale. Examineur
- **Dr. BELAIDI F.** Maître assistante en Chimie analytique. Examinatrice
- **Dr. BOUZEKRI F.** Maître assistant en Chimie thérapeutique. Encadreur

REMERCIEMENTS

C'est avec un réel plaisir que nous réservons ces lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à notre réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant pour nous avoir aidé à réaliser ce modeste travail.

Le présent travail a été réalisé au sein du Département de pharmacie, Faculté de Médecine, Université Saad Dahleb de Blida.

Nous remercions énormément Monsieur le Docteur **F. Bouzekri** à l'université de Blida, Département de pharmacie. Qu'il nous soit permis de lui exprimer toute nos reconnaissances et nos gratitude pour ses précieux conseils de tout ordre, sa disponibilité, sa patience, sa gentillesse et pour la bienveillante attention dont il nous a entouré.

Nous exprimons notre estime et nos remerciements aux honorables membres de jury qui ont bien voulu évaluer notre travail : Le docteur **F. BELAIDI**, Le docteur **B. GUERFI**, et le docteur **S. ARIES** de l'université de Blida.

DÉDICACES

Je dédie ce travail à mes chers parents ; Kamel et Djaouida qui m'ont poussé, guidée, durant toutes mes études, pour leur amour, leur soutien et tous leurs sacrifices.

À la mémoire de mes grand-pères Jaloul et Ahmed ma tante Malika pour leur précieux conseils, qu'Allah les accueillir dans son vaste paradis.

À mes chères sœurs Lina et Ines, et toutes ma grande famille Benarfa, et Gourine.

*À mes tantes et mes oncles, à mes cousins et cousines.
À mes amis qui aident moi en tous mon cursus, tous sans exception.*

À tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidé à mener à bon terme la réalisation de ce travail.

Je dédie ce travail :

*À mes chers parents l'hadj Youcef et l'hadja Roukaya,
pour leur amour, leur soutien et tous leurs sacrifices*

*À mes frères Soufiane, Thabet et Abdullah , à mes
sœurs .*

*À mes grands-parents, la miséricorde d'Allah les
entoure, à mes grands-mères que dieu les soutient.*

*À mes tantes et mes oncles, A mes cousins et cousines.
À mes amis qui aident moi en tous mon cursus, tous sans
exception*

*À tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidé à mener à
bon terme la réalisation de ce travail.*

MOUTEZ

Je dédie ce travail :

À mes chers parents, ma mère Saida et mon père Ali, pour leur amour, leur soutien et leurs sacrifices.

À mes sœurs et frères, mes grands-parents.

À mes tantes et mes oncles, mes cousins et cousines et ma famille.

À mes amies et mes collègues.

À tous ceux, qui de près ou de loin nous ont aidés à mener à bon terme la réalisation de ce travail.

SALAH

Sommaire :

Remercîment :	i
Dédicace :	ii
Liste des figures :	vii
Liste des tableaux :	x
Liste des abréviations :	xi
I. Introduction générale :	1
II. Chapitre I : Aperçu sur les anticholinergiques :	4
A. Définition :	4
B. Domaine cholinergique :	6
1. Neurotransmission cholinergique :	6
2. Récepteurs :	6
3. Fonction :	7
C. Antimuscariniques :	8
1. Source et chimie :	10
2. Relation structure activité :	11
3. Antagonistes muscariniques récents :	15
4. Mécanisme d'action :	16
5. Effets sur le système d'organe :	18
6. Applications thérapeutiques :	19
7. Place du tiotropium dans le traitement des BPCO :	20
8. Mode d'action de tiotropium :	21
III. Chapitre II : Modélisation moléculaire :	23
A. Généralités :	23
1. Mécanique moléculaire :	23
2. Dynamique moléculaire :	26
3. Mécanique Quantique :	33
B. Docking moléculaire (amarrage moléculaire) :	39
1. Généralités :	39
2. Contexte théorique et défis de l'amarrage :	42
3. Méthodes et Algorithmes de Docking moléculaire :	43

IV.	Partie pratique :	58
A.	Matériel et méthodes :	58
1.	Matériel :	58
2.	Méthodes :	60
B.	Résultat et discussion :	99
1.	Les résultats du docking de tous les ligands :	99
2.	Les interactions des meilleurs ligands :	107
3.	Vérification de la conformité aux règles de Lipinski :	127
V.	Conclusion générale.....	128
VI.	Bibliographie :	I
	Annexes :	IV

Liste des figures :

Figure 1 : Organisation du système nerveux.....	5
Figure 2: sites d'action de l'acétylcholine dans le système nerveux autonome et somatique	8
Figure 3: Partie supérieure du récepteur M3 avec un « couvercle » formé par des résidus de tyrosine (Tyr) séparant la cavité en une partie supérieure appelée le vestibule de la partie inférieure, avec le site de liaison orthostérique.....	9
Figure 4 : La structure de l'atropine (oxygène [rouge] en [1] est manquant) ou de la scopolamine (présence d'oxygène).....	10
Figure 5: structure chimique de l'atropine	11
Figure 6 : structure de base des antimuscariniques.	12
Figure 8 : Structure de quelques antagonistes muscariniques récents ¹⁹	16
Figure 9: Structures de certain antimuscariniques semi-synthétiques et synthétiques. ²¹	17
Figure 10: Représentation géométrique d'une molécule à chaîne simple. La nature oscillatoire de r , θ et ϕ a été indiquée par des ressorts	25
Figure 11: Fréquence du mot clé "dynamique moléculaire" sur deux référentiels académiques principaux	27
Figure 12: Performances de dynamique moléculaire avec unités centrales de traitement et unités de traitement graphique, les valeurs viennent de l'indice de référence 2016 de Desmond.....	28
Figure 13: Résumé d'une approche classique de conception de médicaments basée sur la structure (SBDD)	39
Figure 14: Une illustration des applications d'amarrage moléculaire : Modélisation de la structure et de l'énergie de liaison de l'enzyme.....	41
Figure 15 : Les deux étapes de Docking moléculaire (Echantillonnage et Scoring).....	42
Figure 16 : Techniques d'amarrage moléculaire organisées selon la flexibilité ligand-protéine et les moteurs de recherche conformationnelle.....	45
Figure 17 structure du récepteur M3 co-cristallisé avec Tiotropium.....	61
Figure 18 : Les interactions de l'acétylcholine dans le site actif en 3D	66
Figure 19 : Les interactions de l'acétylcholine dans le site actif en 2D	66
Figure 20 : Les différents interactions du tiotropium dans le site actif en 3D.....	71

Figure 21 : Les différents interactions du tiotropium dans le site actif en 2D	71
Figure 22 : Étapes de conception d'un ligand	78
Figure 23 Structure générale des ligands à fonction Ester	79
Figure 24 : Les étapes nécessaires pour ajouter les poses à la zone de travail	88
Figure 25 : Structure générale des ligands à fonction Ether	89
Figure 26 Structure générale des ligands à fonction Alcool	94
Figure 27 : Structure chimique du 1 ^{er} ligand ester	107
Figure 28 : Les différents interactions du 1 ^{er} ligand ester dans le site actif en 3D	108
Figure 29 : Les différents interactions du 1 ^{er} ligand ester dans le site actif en 2D	108
Figure 30 : Structure chimique du 2 ^{ème} ligand ester	109
Figure 31 : : Les différents interactions du 2 ^{ème} ligand ester dans le site actif en 3D.....	110
Figure 32 : Les différents interactions de 2 ^{ème} ligand ester dans le site actif en 2D.....	110
Figure 33 : Structure chimique du 3 ^{ème} ligand ester	111
Figure 34: Les différents interactions de 3 ^{ème} ligand ester dans le site actif en 3D.....	112
Figure 35: Les différents interactions de 3 ^{ème} ligand ester dans le site actif en 2D.....	112
Figure 36 : Structure chimique du 4 ^{ème} ligand ester	113
Figure 37 : Les différents interactions de 4 ^{ème} ligand ester dans le site actif en 3D.....	114
Figure 38 : Les différents interactions de 4 ^{ème} ligand ester dans le site actif en 2D.....	114
Figure 39 : Structure chimique du 5 ^{ème} ligand ester	115
Figure 40 : Les différents interactions de 5 ^{ème} ligand ester dans le site actif en 2D.....	116
Figure 41 : Les différents interactions de 5 ^{ème} ligand ester dans le site actif en 3D.....	116
Figure 42 : Structure chimique du 6 ^{ème} ligand ester	117
Figure 43 : Les différents interactions de 6 ^{ème} ligand ester dans le site actif en 3D.....	118
Figure 44 : Les différents interactions de 6 ^{ème} ligand ester dans le site actif en 2D.....	118
Figure 45 : Structure chimique du ligand éther	119
Figure 46 : Les différents interactions du ligand éther dans le site actif en 2D.....	120
Figure 47: Les différents interactions du ligand éther dans le site actif en 3D.....	120
Figure 48 : Structure chimique du 1 ^{er} ligand alcool.....	121
Figure 49 : Les différents interactions de 1 ^{er} ligand alcool dans le site actif en 3D	122
Figure 50 : Les différents interactions de 1 ^{er} ligand alcool dans le site actif en 2D	122
Figure 51 : Structure chimique du 2 ^{ème} ligand alcool	123

Figure 52 : Les différents interactions de 2 ^{ème} ligand alcool dans le site actif en 3D	124
Figure 53 : Les différents interactions de 2 ^{ème} ligand alcool dans le site actif en 2D	124
Figure 54 : Structure chimique du 3 ^{ème} ligand alcool.....	125
Figure 55 : Les différents interactions de 3 ^{ème} ligand alcool dans le site actif en 2D	126
Figure 56 : Les différents interactions de 3 ^{ème} ligand alcool dans le site actif en 3D	126

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Combinaisons d'algorithmes de recherche et de fonctions de notation disponibles dans MVD.....	59
<i>Tableau 2 : Les score du docking de 10 meilleures poses de l'acétylcholine</i>	<i>64</i>
Tableau 3 : Les score du docking de 10 meilleures poses du Tiotropium.....	69
Tableau 4 : Ligands à fonction Ester	80
Tableau 5 : Ligands à fonction Ether.....	90
Tableau 6 : Ligands à fonction Alcool.....	95
Tableau 7 : Le résultat du docking des ligands à fonction Ester	99
Tableau 8 : Le résultat du docking des ligands à fonction Ether.....	102
Tableau 9 : Le résultat du docking des ligands à fonction Alcool.....	105

Liste des abréviations :

ACh : Acétylcholine.

ACO : Optimisation des Colonies de Fourmis.

AE : Algorithmes Evolutionnaires.

AM1: Austin Model 1.

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive.

CADD: Computer-Aided Drug Design.

CAMD: Computer-Aided Molecular Design.

CCSD (T): Coupled Cluster with full Treatment Singles and Doubles.

CPU: Central Processing Unit.

CUDA : Computer Unified Device Architecture.

CV: Capacité vitale.

DFT : Density Functionnal Theory (La théorie de la fonctionnelle de la densité).

FMO: Fragment Molecular Orbital.

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

GPU: Graphics Processing Unit.

IPP: Interfaces Protéine-Protéine

JNM : Jonction NeuroMusculaire.

LBDD: Ligand Based Drug Design.

mAChR : Récepteurs muscariniques d'acétylcholine.

MC : Méthodes de Monte Carlo.

MD : Dynamique Moléculaire.

MFCC: Metal Molecular Fractionation with Conjugate Caps.

MM : Mécanique Moléculaire.

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap.

MP2: Møller–Plesset Perturbation theory of the second order.

MPOC : Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique.

MVD: Molegro Virtuel Docker.

nAChR : Récepteurs nicotiques d'acétylcholine.

NDDO: Neglect of Diatomic Differential Overlap.

ONIOM: Our own N-layered Integrated Molecular Orbital.

PM3: Parametric Method 3.

PMF: Potential of Mean Force.

QM : Mécanique Quantique.

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

RMSD: The Root-Mean-Square Deviation.

SAR: Structure-Activity Relationship.

SBDD : Structure Based Drug Design.

SCC-DFTB: Self-Consistent Charge Density Functional Tight-Binding.

SCF : Self-Consistent Field.

SmART: Structure Multiple-Activity Relationships.

SNA : Système Nerveux Autonome.

SNC : Système Nerveux Central.

SO : Swarm optimization (Méthodes d'optimisation de l'essaim).

VEMS : Volume Expiratoire Maximal seconde.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

Partie

Théorique

Introduction

Générale

I. Introduction générale :

Le développement de nouveaux médicaments est un processus très coûteux et long qui remonte à plusieurs années, alors que seuls des remèdes à base de plantes étaient utilisés. Les médicaments d'origine synthétique / semi-synthétique n'ont vu le jour qu'au siècle dernier. Les composés développés avant cette période n'étaient pas très efficaces en termes de puissance ou de sécurité, et doivent donc être optimisés. À l'ère des processus d'essais et d'erreurs, des stratégies rationnelles ont été développées pour améliorer la puissance des composés.¹

La génération, la recherche et l'évaluation expérimentale de nouvelles molécules avec une puissance et une sélectivité accrue sont en plein essor. Cela est possible à l'aide de techniques telles que la chimie combinatoire et le criblage à haut débit (high-throughput screening HTS).²

Dans les années 80, l'utilisation des ordinateurs s'est étendue de la gestion des données à un rôle plus important dans la découverte de médicaments. L'utilisation d'ordinateurs dans le domaine de la recherche pharmaceutique est généralement désignée comme conception assistée par ordinateur (Computer-Aided Drug Design CADD) ; bien qu'il soit également appelé conception moléculaire assistée par ordinateur (Computer-Aided Molecular Design CAMD). Les méthodes CADD sont devenues un outil efficace pour la découverte de médicaments.¹

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un syndrome d'insuffisance respiratoire chronique de type obstructif ne pouvant maintenir l'hématose.

Une sécrétion abondante de mucus provoque une toux fortement productive. L'arbre bronchique devient plus résistant à la diffusion de la ventilation, ce qui se traduit par une diminution du VEMS et du rapport VEMS/CV.

¹ Mohammad Hassan Baig, Khurshid Ahmad, Sudeep Roy, Jalaluddin Mohammad Ashraf, Mohd Adil, Mohammad Haris Siddiqui, Saif Khan, Mohammad Amjad Kamal, Ivo Provazník and Inho Choi. Computer Aided Drug Design : Success and Limitations, Volume 22, numéro 5, 2016. Page 62.

² Fernando D. Prieto-Martinez, Edgar Lopez-Lopez, K. Euridice Juarez-Mercado, Jose L. Medina-Franco. Computational Drug Design Methods—Current and Future Perspectives. In Silico Drug Design 1ère édition . February 2019. Page 19.

Les directives du GOLD « Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease » soulignent le rôle d'une thérapie bronchodilatatrice par inhalation à base d'anticholinergiques et/ou de b2-mimétiques en tant que traitement symptomatique de la BPCO.

Le tiotropium, un nouvel anticholinergique à durée d'action prolongée, est recommandé en tant que traitement d'entretien de première ligne de la BPCO modérée à très sévère, et ce en association ou non avec un b2-mimétique à longue durée d'action.

Le but de notre travail est la conception des molécules de structures moins complexes et qui présentent des fonctions similaires à celle du tiotropium en utilisant un logiciel de docking moléculaire nommé Molegro Virtuel Docker (MVD), tout en commençant par docking de ligand naturel ; l'acétylcholine, et le docking de tiotropium, en passe vers la conception des ligands et leur docking, et on termine par la vérification de ces ligands à la règle de Lipinski à fin de prédire l'absorption orale.

Chapitre

I

II. Chapitre I : Aperçu sur les anticholinergiques :

A. Définition :

Le système nerveux est divisé en deux divisions anatomiques : le système nerveux central (SNC), qui est composé du cerveau et de la moelle épinière, et du système nerveux périphérique, qui comprend des neurones situés à l'extérieur du cerveau et la moelle épinière, c'est-à-dire tous les nerfs qui entrent ou sortent du SNC (**Figure 1**). Le système nerveux périphérique est subdivisé en divisions efférentes et afférentes. Les neurones efférents transportent les signaux loin du cerveau et de la colonne vertébrale aux tissus périphériques, et les neurones afférents apportent des informations de la périphérie au SNC. Les neurones afférents fournissent une entrée sensorielle pour moduler la fonction de la division efférente à travers des arcs réflexes ou voies neuronales qui médient une action réflexe. La partie efférente du système nerveux périphérique est divisée en deux grandes subdivisions fonctionnelles : le système nerveux somatique et le système nerveux autonome (SNA) (**Figure 1**). Les neurones efférents somatiques participent au contrôle volontaire de fonctions telles que la contraction des muscles squelettiques essentiels à la locomotion. Le SNA, à l'inverse, régule les exigences quotidiennes des fonctions corporelles vitales sans la participation consciente de l'esprit. En raison de la nature involontaire du SNA ainsi que de ses fonctions, il est également connu sous le nom de viscéral, végétatif ou système nerveux involontaire. Il est composé de neurones efférents qui innervent le muscle lisse viscéral, cardiaque, le système vasculaire et les glandes exocrines, contrôlant ainsi la digestion, le débit cardiaque, le débit sanguin et sécrétions glandulaires.³

³Rajan Radhakrishnan. Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology seventh Edition 2019. Pages : 119-120.

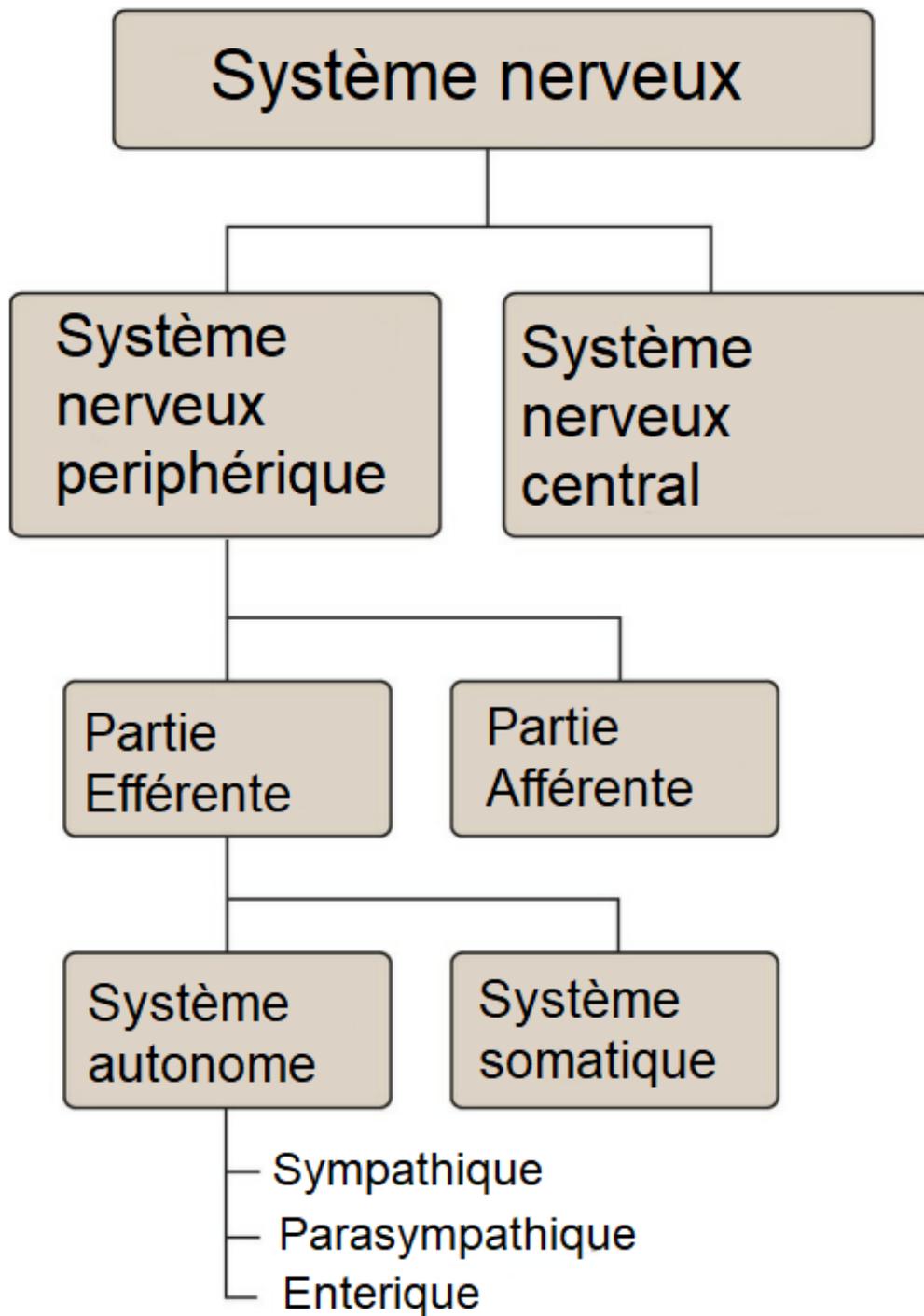


Figure 1 : Organisation du système nerveux⁴

⁴ Rajan Radhakrishnan. Lippincott® Illustrated Reviews : Pharmacology seventh Edition 2019. Pages : 119-120.

Notre recherche se base sur le système parasympathique qui est dominé par le médiateur cholinergique.

B. Domaine cholinergique :

Le domaine cholinergique est constitué de l'ensemble des neurones dont le médiateur chimique est l'acétylcholine.⁵

1. Neurotransmission cholinergique :

L'acétylcholine est le neurotransmetteur de toutes les fibres préganglionnaires (sympathiques et parasympathiques), des fibres postganglionnaires parasympathiques (et accessoirement de quelques fibres sympathiques).

2. Récepteurs :

L'acétylcholine exerce deux types d'effets, muscarinique et nicotinique, par l'intermédiaire de deux récepteurs différents. L'effet muscarinique exercé sur les fibres postganglionnaires parasympathiques (et sur quelques rares fibres sympathiques) se traduit par une excitation des fibres musculaires lisses. L'effet est bloqué par l'atropine, parasympatholytique. Les récepteurs se répartissent en plusieurs sous-groupes. Ils sont couplés à l'adénylate cyclase. L'effet nicotinique s'exerce sur la synapse ganglionnaire et sur la jonction neuromusculaire. Les curares, actifs sur cette dernière, le sont peu sur le ganglion autonome. En revanche, la nicotine, d'action bloquante sur le ganglion à forte dose, a peu d'effets sur la jonction neuromusculaire.⁶

Récepteur muscarinique : Les récepteurs muscariniques appartiennent à la classe des récepteurs couplés aux protéines G (récepteurs métabotropes). Ces récepteurs, en plus de se lier à l'ACh, reconnaissent également la muscarine, un alcaloïde de certains champignons vénéneux. En revanche, les récepteurs muscariniques ne montrent qu'une faible affinité pour la nicotine, un alcaloïde présent dans le tabac et d'autres plantes. Il existe cinq sous-classes de récepteurs

⁵ Jacques DANGOUMAU, Nicholas MOORE, Mathieu MOLIMARD, Annie FOURRIER-REGLAT, Karin LATRY, Françoise HARAMBURU, Ghada MIREMONT-SALAME, Karine TITIER. Pharmacologie générale édition 2006.

Page : 171

⁶ G. Serratrice *, A. Verschueren. Système nerveux autonome. EMC neurologie 2.2005. Page : 58

muscariniques ; cependant, seuls les récepteurs M1, M2 et M3 ont été caractérisés fonctionnellement. Ces récepteurs se trouvent sur les organes effecteurs autonomes, tels que le cœur, les muscles lisses, le cerveau et les glandes exocrines. Bien que les cinq sous-types se trouvent tous sur les neurones, les récepteurs M1 se trouvent également sur les cellules pariétales gastriques, les récepteurs M2 sur les cellules cardiaques et les muscles lisses et les récepteurs M3 sur la vessie, les glandes exocrines et les muscles lisses. [Remarque : les médicaments à action muscarinique stimulent préférentiellement les récepteurs muscariniques sur ces tissus, mais à forte concentration, ils peuvent montrer une certaine activité au niveau des récepteurs nicotiniques].

Récepteur nicotinique : Ces récepteurs, en plus de se lier à l'ACh, reconnaissent également la nicotine mais ne montrent qu'une faible affinité pour la muscarine. Le récepteur nicotinique est composé de cinq sous-unités, et il fonctionne comme un canal ionique ligaturé (récepteur ionotrope). La liaison de deux molécules d'ACh induit un changement de conformation qui permet l'entrée d'ions sodium, entraînant la dépolarisation de la cellule effectrice. La nicotine à faible concentration stimule le récepteur, tandis que la nicotine à haute concentration verrouille le récepteur. Les récepteurs nicotiniques sont situés dans le SNC, la médullosurrénale, les ganglions autonomes et la jonction neuromusculaire (JNM) dans les muscles squelettiques. Ceux de JNM sont parfois désignés NM et les autres, NN. Les récepteurs nicotiniques des ganglions autonomes diffèrent de ceux de JNM. Par exemple, les récepteurs ganglionnaires sont bloqués sélectivement par la mécamylamine, tandis que les récepteurs NM sont spécifiquement bloqués par l'atracurium.⁷

3. *Fonction :*

La division parasympathique est impliquée dans le maintien de l'homéostasie dans le corps. Elle est nécessaire pour la vie, car elle maintient des fonctions corporelles essentielles, telles que la digestion et l'élimination. La division parasympathique généralement s'oppose ou équilibre les actions de la division sympathique et prédomine généralement le système sympathique dans les situations de « repos et digestion ». Contrairement au système sympathique, le système parasympathique ne se décharge jamais en tant que système complet. Si c'était le cas, cela

⁷ Rajan Radhakrishnan. Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology seventh Edition 2019. Pages: 128.

produirait des symptômes massifs, indésirables et désagréables, tels que la miction involontaire et la défécation. Au lieu de cela, les fibres parasympathiques innervant des organes spécifiques tels que l'intestin, le cœur ou l'œil sont activées séparément, et le système affecte ces organes individuellement.⁸

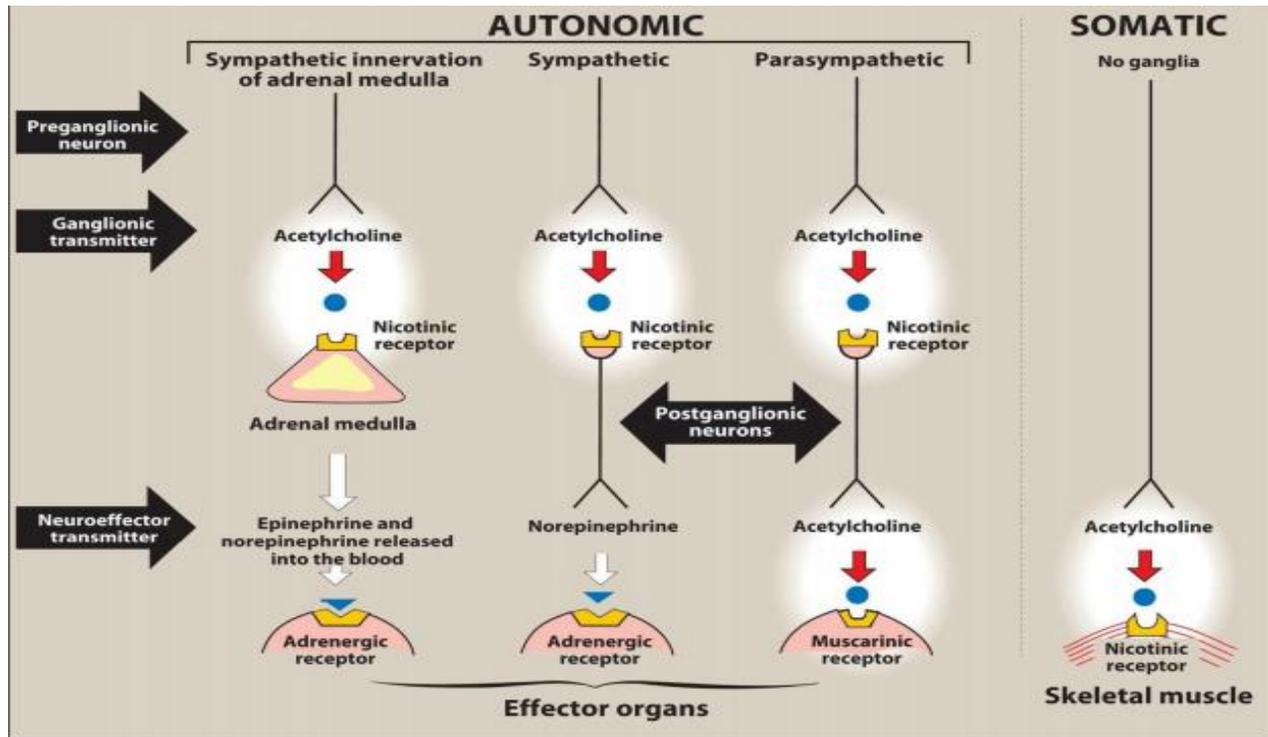


Figure 2: sites d'action de l'acétylcholine dans le système nerveux autonome et somatique⁹

C. Antimuscariniques

Les antagonistes muscariniques sont des composés qui ont une affinité de liaison élevée pour les mAChR mais ne présentent aucune activité intrinsèque. Lorsque l'antagoniste se lie au récepteur, il est proposé que la protéine réceptrice subisse une perturbation conformationnelle différente de celle produite par un agoniste. Par conséquent, la liaison de l'antagoniste au récepteur ne produit aucune réponse. Les antagonistes muscariniques sont souvent appelés anticholinergiques, antimuscariniques, bloqueurs cholinergiques, antispasmodiques ou

⁸ Rajan Radhakrishnan. Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology seventh Edition 2019. Pages: 128.

⁹ Rajan Radhakrishnan. Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology seventh Edition 2019. Pages : 128.

parasympatholytiques. L'atropine est le prototype de ces médicaments. De nombreux alcaloïdes végétaux similaires sont connus et des centaines de composés antimuscariniques synthétiques ont été préparés. Le terme « anticholinergique » fait référence, au sens pur, aux agents médicaux qui sont des antagonistes à la fois des mAChR et des nAChR. Cependant, l'usage courant du terme est devenu synonyme d'antagoniste muscarinique, il est utilisé tel quel dans cette section.

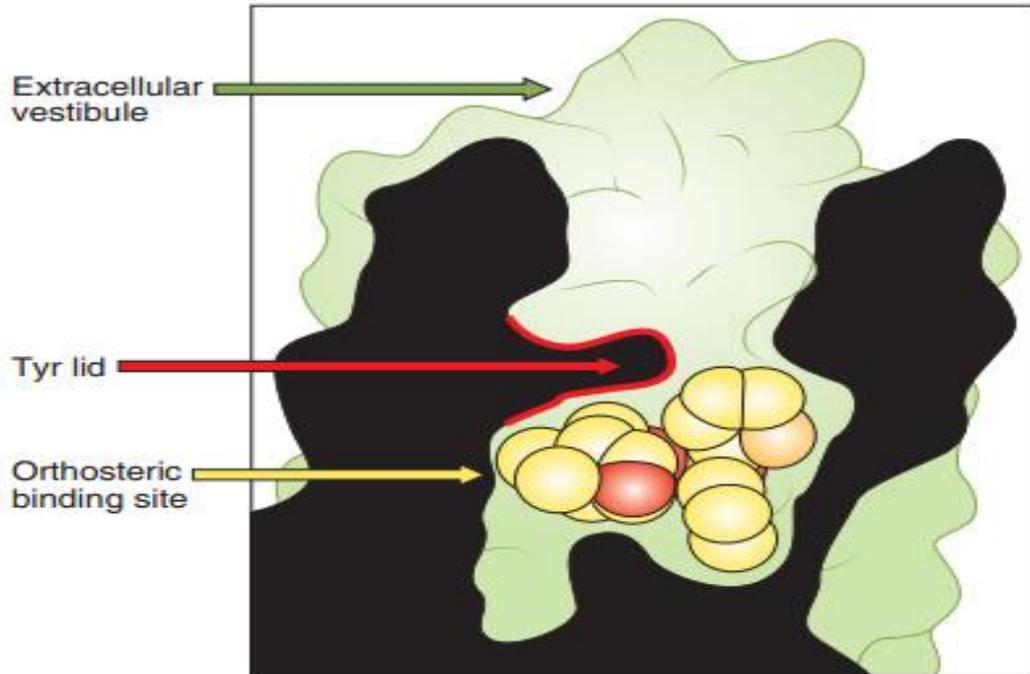


Figure 3: Partie supérieure du récepteur M3 avec un « couvercle » formé par des résidus de tyrosine (Tyr) séparant la cavité en une partie supérieure appelée le vestibule de la partie inférieure, avec le site de liaison orthostérique.¹⁰

¹⁰ Bertram G katzung. Basic and clinical pharmacology. 14^{ème} édition 2018. Page : 125

1. Source et chimie :

L'atropine et ses congénères naturels sont des amines tertiaires esters alcaloïdes d'acide tropique (**Figure 4**).

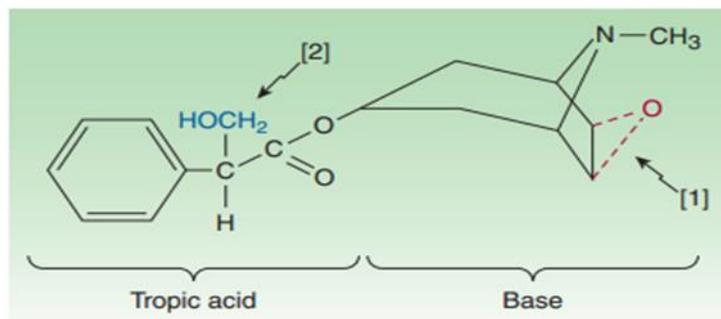


Figure 4 : La structure de l'atropine (oxygène [rouge] en [1] est manquant) ou de la scopolamine (présence d'oxygène)¹¹

L'Atropine ((±) -hyoscyamine) se trouve dans la plante *Atropa belladonna*, ou morelle mortelle, et dans *Datura stramonium*, également connu sous le nom de jimson-weed (La stramoine), *Datura sacrée* ou pomme épineuse. La scopolamine (hyoscyne) se produit dans *Hyoscyamus niger*, ou henbane, en tant que stéréoisomère l(-). L'atropine naturelle est la l (-) hyoscyamine, mais le composé se racémise facilement, de sorte que le matériel commercial est racémique d, l-hyoscyamine. Les l (-) isomères des deux alcaloïdes sont au moins 100 fois plus puissant que les isomères d (+). Une variété de molécules semi-synthétiques et entièrement synthétiques ont des effets antimuscariniques. Les membres tertiaires de ces classes sont souvent utilisés pour leurs effets sur l'œil ou SNC. De nombreux antihistaminiques, antipsychotiques et antidépresseurs ont des structures similaires et de façon prévisible, des effets antimuscariniques significatifs. Les agents antimuscariniques à amine quaternaire ont été développés pour produire des effets plus périphériques et réduire les effets sur le SNC.¹²

¹¹ Bertram G katzung. Basic and clinical pharmacology. 14^{ème} édition 2018. Page : 125

¹² Thomas L .lemka./david A.Williams Victoria F. roche/s William zito. foye's principals of medicinal chemistry seventh edition. Pages: p332-333-334.

2. Relation structure activité :

Atropine, le prototype agent anticholinergique, a fourni le modèle structurel qui a guidé la conception d'antagonistes muscariniques synthétiques pour près de 70 ans. La partie encerclée de la molécule d'atropine représente le segment ressemblant à l'acétylcholine.

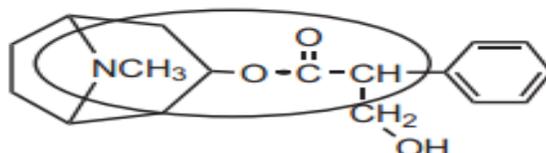


Figure 5: structure chimique de l'atropine¹³

Bien que le groupe fonctionnel amine soit séparé de l'ester d'oxygène par plus de deux carbones, la conformation assumée par le cycle tropane oriente ces deux atomes de telle sorte que la distance intermédiaire soit similaire à celle de l'acétylcholine. Une différence structurelle importante entre l'atropine et l'acétylcholine, qui sont tous deux des esters d'amino alcools, est la taille de la partie acyle des molécules. Sur la base de l'hypothèse que la taille était un facteur majeur pour l'action bloquante, de nombreux esters d'acide acétique substitué d'amino-alcools ont été préparés et évalués pour l'activité biologique. Un ester intact de tropane et d'acide tropique est essentiel pour l'action antimuscarinique, car ni l'acide libre ni l'alcool basique ne présentent un effet antimuscarinique significatif. La présence d'un groupe OH libre dans la partie acyle de l'ester est également importante pour l'activité. Lorsqu'ils sont administrés par voie parentérale, les dérivés d'ammonium quaternaires d'atropine et de scopolamine sont généralement plus puissants que leurs composés parents. Les dérivés quaternaires, lorsqu'ils sont administrés par voie orale, sont peu fiables et peu absorbés.

¹³ Thomas L. Lemka./David A. Williams Victoria F. Roche/s William Zito. Foye's principals of medicinal chemistry.

7^{ème} édition. Pages : 331

Les acides tropiques et mandéliques ont un centre énantiomérique. La scopolamine est la l-hyoscine et est beaucoup plus active que la d-hyoscine. L'atropine est racémisée lors de l'extraction et se compose de d, l-hyoscyamine, mais l'activité antimuscarinique est presque entièrement due à l'isomère naturel. Les dérivés synthétiques montrent une grande latitude de structures qui reproduisent spatialement l'acide aromatique et l'azote ponté du tropine. Il est devenu évident que les antagonistes les plus puissants étaient ceux qui possédaient deux substituants cycliques lipophiles sur le carbone α au carbonyle du fragment ester.¹⁴

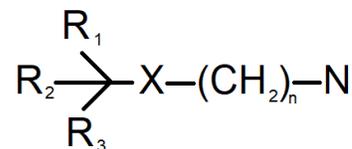


Figure 6 : structure de base des antimuscariniques.

Les études de relation structure-activité RSA pour les antagonistes muscariniques peuvent être résumées comme suit :

- 1) Les substituants R1 et R2 doivent être des cycles carbocycliques ou hétérocycliques pour une activité antagoniste maximale.

Les cycles peuvent être identiques, mais les composés les plus puissants ont des cycles différents. Généralement, un cycle est aromatique et l'autre saturé ou ne possède qu'une liaison oléfinique. Les substituants R1 et R2, cependant, peuvent être combinés en un système tricyclique aromatique fusionné, tel que celui trouvé dans le propanthéline. La taille de ces substituants est limitée. Par exemple, la substitution des noyaux naphthalène pour R1 et R2 donne des composés qui sont inactifs, apparemment en raison d'une entrave stérique de la liaison de ces composés au mAChR.

- 2) Le substituant R3 peut être un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un groupe hydroxyméthyle ou un carboxamide, où il peut être un composant de l'un des systèmes cycliques R1 et R2. Lorsque ce substituant est soit un groupe hydroxyle ou un groupe hydroxyméthyle, l'antagoniste est généralement plus puissant que le même composé sans ce groupe. Le groupe hydroxyle augmente vraisemblablement la force de liaison en participant à une interaction par liaison hydrogène au niveau du récepteur.

¹⁴ Thomas L. Lemka./David A. Williams Victoria F. Roche/s William Zito. Foye's principals of medicinal chemistry seventh edition

- 3) Le substituant X dans les agents anticholinergiques les plus puissants est un ester, mais un groupe fonctionnel ester n'est pas une nécessité absolue pour l'activité antagoniste muscarinique. Ce substituant peut être un éther d'oxygène, ou il peut être complètement absent.
- 4) Le substituant N : un sel d'ammonium quaternaire n'est pas une exigence, cependant, parce que les amines tertiaires possèdent également une activité antagoniste, vraisemblablement en se liant au récepteur sous forme cationique (acide conjugué). Les substituants alkyles sont généralement méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle.
- 5) La distance entre le carbone substitué par un cycle et l'azote aminé n'est apparemment pas critique ; la longueur de la chaîne alkyle reliant ceux-ci peut être de deux à quatre carbones. Le plus puissant des agents anticholinergiques ont deux unités méthylène dans cette chaîne.

Les antagonistes muscariniques doivent rivaliser avec les agonistes pour un récepteur commun. Leur capacité à le faire efficacement est due au fait que les grands groupes R1 et R2 améliorent la liaison au récepteur. Parce que les antagonistes sont plus gros que les agonistes, cela suggère que les groupes R1 et R2 se lient en dehors du site de liaison d'acétylcholine. Il a été suggéré que la zone entourant le site de liaison de l'acétylcholine est hydrophobe. Cela explique le fait que dans les puissants antagonistes cholinergiques, les groupes R1 et R2 doivent être hydrophobes (généralement phényle, cyclohexyle ou cyclopentyle). Ce concept est également pris en charge par les modèles actuels de mAChR. ¹⁵

¹⁵ Thomas L. Lemka./David A. Williams Victoria F. Roche/s William Zito. Foye's principals of medicinal chemistry seventh edition

La figure 6 inclue les structures de certains des agents anticholinergiques qui ont trouvé une application clinique. Ces composés reflètent les caractéristiques RSA qui ont été décrites.

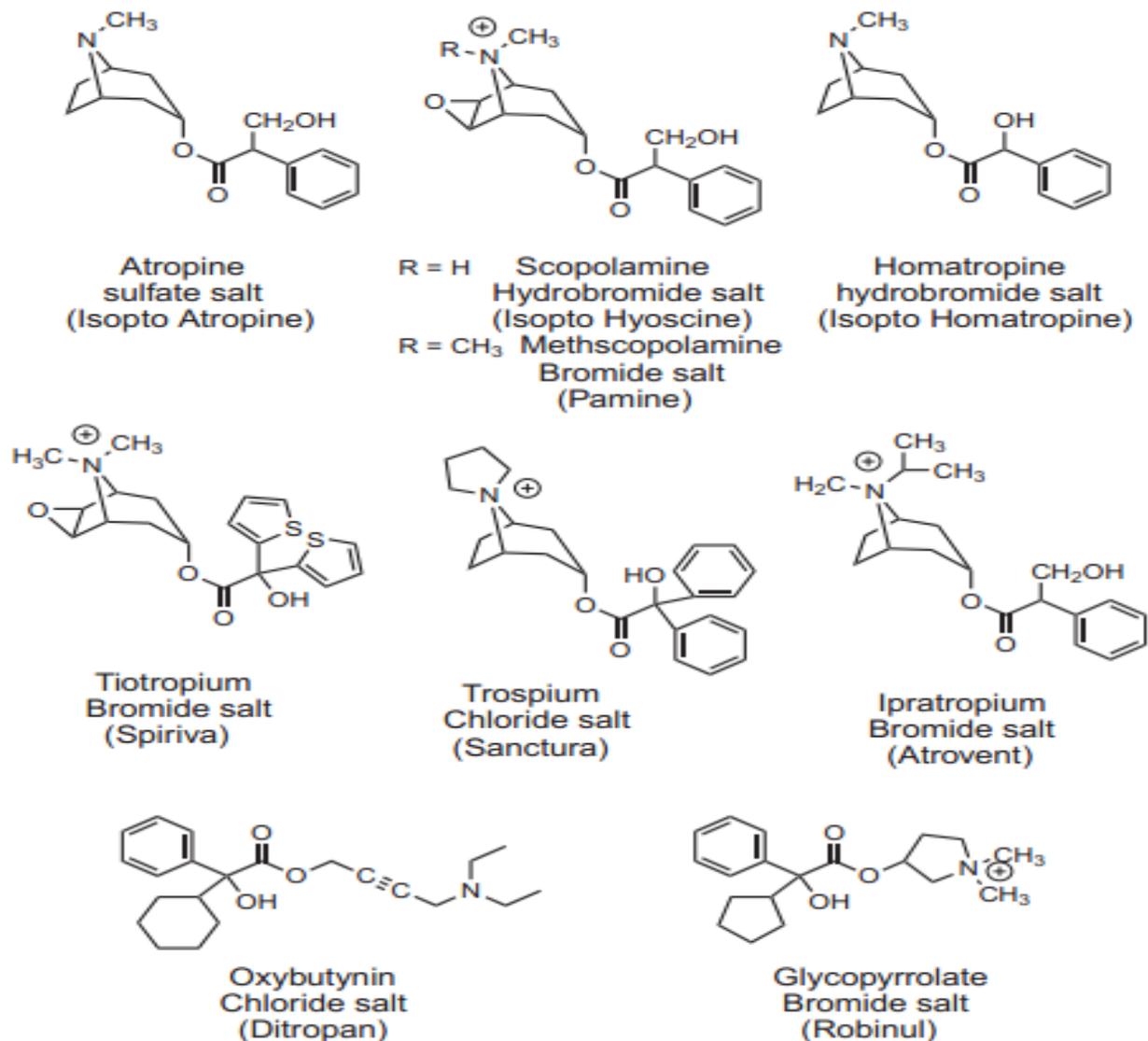


Figure 6 : Esters d'aminoalcools anticholinergiques.¹⁶

Tous ces composés sont efficaces lorsqu'ils sont administrés oralement ou parentéralement. Les agents anticholinergiques possédant un groupe fonctionnel ammonium quaternaire sont

¹⁶ Thomas L. Lemka./David A. Williams Victoria F. Roche/s William Zito. Foye's principals of medicinal chemistry.

généralement pas bien absorbés par le tractus gastro-intestinal en raison de leur caractère ionique. Ces médicaments sont utiles principalement dans le traitement des ulcères ou d'autres affections pour lesquelles une réduction des sécrétions gastriques et une motilité de tractus gastro-intestinal est souhaitée. Ces antagonistes ayant un azote tertiaire sont beaucoup mieux absorbés et distribués suivant toutes les voies d'administration et sont particulièrement utiles lorsqu'une distribution systémique est souhaitée. Les agents anticholinergiques dérivés d'amines tertiaires croisent facilement la barrière hémato-encéphalique. Ceux-ci se sont révélés particulièrement bénéfiques dans le traitement de la maladie de Parkinson et autres maladies nécessitant un effet anticholinergique central. Tous ces médicaments affichent une sélectivité prononcée pour mAChRs; cependant, certains d'eux possédant le groupe fonctionnel ammonium quaternaire présentent un effet antagoniste nicotinique à fortes doses. À l'exception des antagonistes M3, solifénacine et darifénacine, ces agents n'affichent aucune sélectivité marquée pour les autres sous-types de mAChR.¹⁷

3. *Antagonistes muscariniques récents :*

Plus récemment, les antagonistes muscariniques découverts présentent une affinité plus élevée pour les récepteurs par rapport aux agents plus anciens, comme le montre le quinuclidinylbenzilate, qui a une structure caractéristique commune aux agents anticholinergiques classiques.

Le quinuclidinylbenzilate radiomarqué a contribué au développement de techniques d'étiquetage des mAChR ainsi que la découverte de sous-types de mAChR. Cette dernière recherche dépendait également de la pirenzépine, un antagoniste sélectif M1, un composé ayant une nouvelle structure pour l'activité antagoniste muscarinique. Un certain nombre de composés structurellement liés à la pirenzépine ont démontré une sélectivité M1 similaire ; parmi ceux-ci figure la télenzépine (**Figure 8**). À cause de leur sélectivité pour les récepteurs muscariniques M1, la pirenzépine et la télenzépine ont été évalués dans des essais cliniques pour le traitement des ulcères duodénaux. Il est intéressant de noter que l'AFDX-116, structurellement similaire à la

¹⁷ Thomas L. Lemka./David A. Williams Victoria F. Roche/s William Zito. Foye's principals of medicinal chemistry seventh edition. Pages: p332-333-334.

pirenzépine, est un antagoniste muscarinique présentant une sélectivité pour les récepteurs cardiaques M2.¹⁸

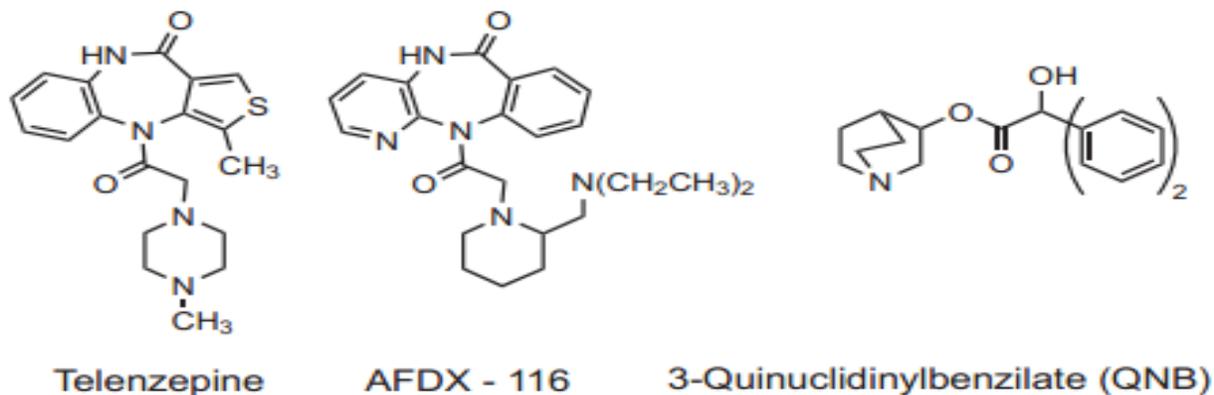


Figure 7 : Structure de quelques antagonistes muscariniques récents¹⁹

4. Mécanisme d'action :

L'atropine provoque un blocage réversible (surmontable) des actions cholinomimétiques sur les récepteurs muscariniques ; c'est-à-dire qu'une petite dose d'atropine peut être surmontée par une plus grande concentration d'acétylcholine ou d'agoniste muscarinique équivalent. Les expériences de mutation suggèrent que l'aspartate dans le troisième segment membranaire du récepteur heptahélicique forme une liaison ionique avec l'atome d'azote de l'acétylcholine ; cet acide aminé est également requis pour la liaison des médicaments antimuscariniques. Quand l'atropine se lie au récepteur muscarinique, il empêche des actions telles que la libération de trisphosphate d'inositol (IP3) et l'inhibition de l'adénylylcyclase provoquée par les agonistes muscariniques. Les antagonistes muscariniques étaient traditionnellement considérés comme des composés neutres qui occupaient le récepteur et empêchaient la liaison des agonistes.¹⁹

¹⁸Thomas L. Lemka./david A. Williams Victoria F. Roche/s William Zito. Foye's principles of medicinal chemistry seventh edition. Pages: p332-333-334.

¹⁹ Bertram G Katzung. Basic and clinical pharmacology. 14^{ème} édition 2018. Page : 126

Des preuves récentes indiquent que les récepteurs muscariniques sont constitutivement actifs, et la plupart des médicaments qui bloquent les actions de l'acétylcholine sont des agonistes inverses qui modifient l'équilibre à l'état inactif du récepteur. Médicaments bloquants muscariniques qui sont des agonistes inverses comprennent l'atropine, la pirenzépine, le trihexyphénidyle, l'AF-DX 116, le 4-AMP, l'ipratropium, le glycopyrrolate et un dérivé méthylique de la scopolamine.

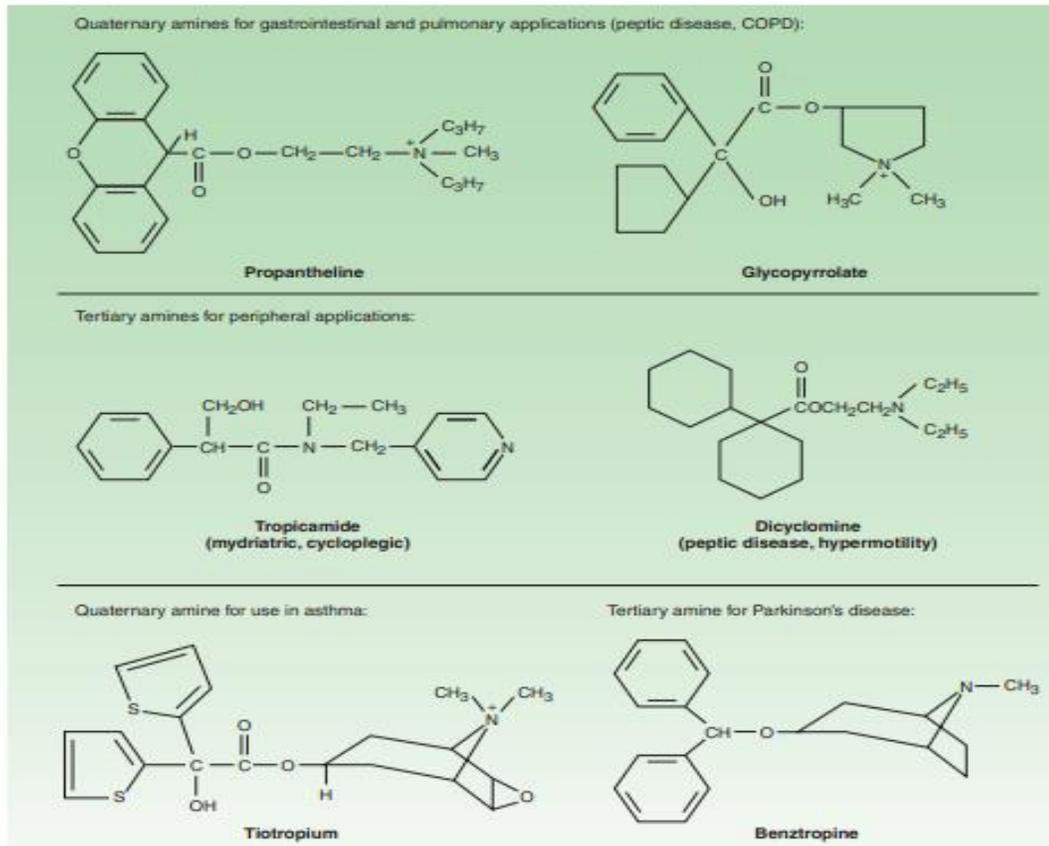


Figure 8: Structures de certains antimuscariniques semi-synthétiques et synthétiques.²¹

L'efficacité des médicaments antimuscariniques varie avec le tissu et avec la source de l'agoniste. Les tissus les plus sensibles à l'atropine sont les glandes salivaires, bronchiques et sudoripares. Sécrétion d'acide par les cellules pariétales gastriques est la moins sensible.²⁰

L'atropine est hautement sélective pour les récepteurs muscariniques. Son affinité aux récepteurs nicotiniques est beaucoup plus faible, et les actions dues à sa fixation aux récepteurs non muscariniques sont généralement indétectables cliniquement. L'atropine ne fait pas de

²⁰ Bertram G.katzung .Basic & clinical pharmacology 14 th edition. Pages :125-126-127-128-129-130.

distinction entre les sous-groupes de récepteurs muscariniques M1, M2 et M3. En revanche, d'autres médicaments antimuscariniques sont modérément sélectifs pour l'un ou l'autre de ces récepteurs. La plupart des médicaments antimuscariniques synthétiques sont considérablement moins sélectifs que l'atropine dans les interactions avec les récepteurs non muscariniques. Par exemple, les agents antimuscariniques avec une amine quaternaire ont d'importantes actions de blocage des ganglions, et d'autres sont de puissants bloqueurs des récepteurs de l'histamine.

5. *Effets sur le système d'organe :*

Ils ont plusieurs effets surs : le système nerveux central, l'œil, le système cardiovasculaire, Tractus gastro-intestinal, tractus Génito-urinaire, système respiratoire, Glandes sudoripares, mais on s'est concentré dans nos études sur le système respiratoire : les Muscles lisses et les glandes sécrétoires des voies respiratoires reçoivent une innervation vagale et contiennent des récepteurs muscariniques. Même chez les individus normaux, L'atropine peut provoquer une bronchodilatation et réduire la sécrétion. L'effet est plus significatif chez les patients avec de voies respiratoires atteintes d'une maladie, bien que les médicaments antimuscariniques ne soient pas aussi utiles comme stimulants des récepteurs β -adrénergiques dans le traitement de l'asthme.

L'efficacité des médicaments antimuscariniques non sélectifs dans le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est limitée car le blocage de l'autoinhibition des récepteurs M2 sur les nerfs parasymphatiques postganglionnaires peuvent s'opposer aux bronchodilatations causées par un blocage des récepteurs M3 sur les muscles lisses des voies respiratoires. Néanmoins, les agents antimuscariniques sélectifs pour les récepteurs M3 sont utiles chez certains patients asthmatiques et dans de nombreux avec MPOC. Les médicaments antimuscariniques sont fréquemment utilisés avant l'administration d'anesthésiques par inhalation pour réduire l'accumulation de sécrétions dans la trachée et possibilité de laryngospasme.²¹

²¹ Bertram G.katzung .Basic & clinical pharmacology 14 th edition. Pages :125-126-127-128-129-130.

6. Applications thérapeutiques :

Les médicaments antimuscariniques ont des applications dans plusieurs d'organes et dans le traitement de l'empoisonnement par les agonistes muscariniques. L'utilisation d'atropine est devenue une partie de la médiation préopératoire de routine lorsque des anesthésiques tels que l'éther sont utilisés, puisque ces anesthésiques irritants augmentent sensiblement les sécrétions des voies respiratoires et sont associés à des épisodes fréquents de laryngospasme. L'injection pré-anesthésique d'atropine ou de scopolamine pourrait empêcher ces effets dangereux. La scopolamine produit également une amnésie importante associée à la chirurgie et à l'accouchement, un effet indésirable jugé souhaitable. D'un autre côté, rétention urinaire et hypomotilité intestinale après la chirurgie étaient souvent exacerbées par les médicaments antimuscariniques. Les nouveaux anesthésiques par inhalation sont beaucoup moins irritants pour les voies respiratoires.

Les patients atteints de MPOC, une condition qui survient plus fréquemment chez les patients plus âgés en particulier les fumeurs chroniques, bénéficient des bronchodilatateurs, en particulier les agents antimuscariniques : l'Ipratropium, le tiotropium, l'aclidinium et l'umeclidinium, analogues synthétiques de l'atropine, sont utilisés comme médicaments par inhalation dans la MPOC, seul ou en combinaison avec des agoniste des récepteurs β -adrénergiques à action prolongée. La voie d'administration des aérosols a l'avantage d'une concentration maximale sur la cible bronchique avec des effets systémiques réduits. Tiotropium ($t_{1/2}$ 24 heures) et umeclidinium ($t_{1/2}$ 11 heures) ont une action bronchodilatatrice plus longue que l'ipratropium ($t_{1/2}$ 2 heures) et peuvent être administrés une fois par jour car ils se dissocient lentement des récepteurs M3. L'aclidinium ($t_{1/2}$ 6 heures) est administré deux fois par jour. Le glycopyrrolate est maintenant disponible sous forme inhalée deux fois par jour pour le traitement de la MPOC. Le tiotropium réduit l'incidence des exacerbations de la BPCO et est un complément utile dans la rééducation pulmonaire pour augmenter l'exercice de tolérance. Le réflexe bronchoconstricteur neural hyperactif présent chez la plupart des personnes asthmatiques est médiée par le nerf vague, agissant sur les récepteurs muscariniques des cellules musculaires lisses bronchiques. L'ipratropium et le tiotropium sont également utilisés comme médicaments par inhalation dans asthme.²²

²² Bertram G.katzung .Basic & clinical pharmacology 14 th edition. Pages :125-126-127-128-129-130.

7. *Place du tiotropium dans le traitement des BPCO :*

Il y a 30 ans, le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) était illusoire et basé sur la prescription d'antitussifs et d'expectorants associés avec des bronchodilatateurs peu performants comme l'aminophylline. Ce n'est qu'assez récemment que l'arrêt du tabagisme a été placé à la première place du traitement comme seule mesure capable d'enrayer le déclin accéléré de la fonction pulmonaire. Les Gold Guidelines situent par ailleurs les bronchodilatateurs bêtamimétiques et/ou anticholinergiques au cœur du traitement symptomatique. Ce bref article de synthèse rappelle la place très particulière du nouvel anticholinergique à longue action actif sur le récepteur muscarinique M3, le tiotropium. L'action très prolongée de ce nouveau médicament suscite, dans la littérature récente, beaucoup d'intérêt.

L'intérêt pour un nouvel anticholinergique à longue action, le tiotropium, remonte à 1995. Ce dernier, utilisé à la dose de 18 µg une fois par jour, démontre une activité bronchodilatatrice maintenue au moins pendant 24 heures. Cette longue durée d'action est liée à une liaison prolongée du bromure de tiotropium aux récepteurs muscariniques de type M3. La demi-vie d'élimination terminale de ce composé est de cinq à six jours après inhalation d'une dose. Après inhalation chronique une fois par jour chez des patients souffrant de BPCO, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en deux à trois semaines sans accumulation ultérieure. L'élimination du produit est très largement rénale et pourrait donc être ralentie en cas d'insuffisance rénale mais ne s'accompagne d'une hausse nette de la concentration plasmatique qu'en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Une étude plus récente a comparé le tiotropium et le salmétérol chez des patients atteints de BPCO sur une période de six mois, Les deux drogues ont confirmé une activité supérieure au placebo, la bronchodilatation moyenne a été de 90 ml pour le salmétérol deux fois par jour et de 140 ml pour le tiotropium une fois par jour (différence statistiquement significative), Le score de dyspnée a été également significativement en faveur du tiotropium. Enfin, une étude portant sur un an d'observation¹⁴ confirme l'efficacité de ce bronchodilatateur à longue durée d'action qui, par ailleurs, réduit de 30 à 40% les exacerbations requérant un séjour hospitalier.²³

²³ P. Bartsch. Revue médicale suisse 2003 .Volume -1. 23187. Page 1

8. *Mode d'action de tiotropium :*

Le tiotropium n'est pas simplement un ipratropium à vie prolongée. Il diffère fondamentalement de l'atropine ou de l'ipratropium qui sont des antagonistes non sélectifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, ces récepteurs sont de trois types principaux : M1, M2 et M3. Les récepteurs M1 représentent plus de 50% des récepteurs isolés d'homogénats de poumons humains.¹⁵ Ils semblent constituer l'essentiel des récepteurs muscariniques présents dans les ganglions du système parasympathique où ils facilitent la neurotransmission ganglionnaire, elle-même sous contrôle des récepteurs nicotiques. Ils représentent 30% des récepteurs muscariniques de l'appareil glandulaire bronchique. Les récepteurs M2 contrôlent en fait la libération d'acétylcholine à partir des nerfs cholinergiques. Leur stimulation limite l'activité cholinergique et complète donc l'activité de l'acétylcholinestérase pour maintenir le contrôle des effets périphériques de l'acétylcholine. Leur blocage, par l'ipratropium par exemple, pourrait contrarier l'effet de cet atropinique sur le blocage des récepteurs muscariniques du muscle lisse des bronches, en participant à une concentration accrue locale d'acétylcholine. Un anticholinergique idéal devrait donc n'avoir aucun effet M2. Les récepteurs M3 sont caractéristiques des muscles lisses des bronches. Ils ont été démontrés chez l'homme ;¹⁸ leur stimulation entraîne une bronchoconstriction. Elle entraîne aussi une sécrétion de mucus par les glandes de la sous-muqueuse bronchique. Le tiotropium, qui se fixe sur les récepteurs M3 pour les inhiber, se dissocie très lentement des récepteurs muscariniques humains et manifeste donc une « sélectivité » pharmacocinétique pour les récepteurs M1 et M3 en comparaison avec les récepteurs M2.²⁴

²⁴ P. Bartsch. Revue médicale suisse 2003 ; volume -1. 23187. Page 1

Chapitre

II

III. Chapitre II : Modélisation moléculaire :

A. Généralités :

La conception de médicaments assistée par ordinateur vise à améliorer le développement et l'efficacité des médicaments en utilisant des outils informatiques modernes, rapides et économiques par rapport aux méthodes conventionnelles. Le développement de médicaments qui se lie à des objectifs spécifiques a été reconnu par l'industrie pharmaceutique comme une base importante qui lui fournit le retour sur investissement nécessaire pour investir dans la recherche et développement, conduisant à un cycle de découvertes et de développement. D'une manière générale, la conception de médicaments par modélisation moléculaire se fait selon deux approches : la conception de médicaments basée sur la structure de la cible et la conception de médicaments basée sur un ligand. L'approche de conception de médicaments assistée par ordinateur a été appliquée à divers médicaments efficaces, dont certains sont utilisés sur le marché. Un système biomoléculaire peut être simulé en utilisant la mécanique moléculaire (MM), la mécanique quantique QM ou une méthode hybride (QM / MM), en fonction du problème de recherche à résoudre.²⁵

1. Mécanique moléculaire :

C'est une approche pour calculer l'énergie d'une molécule en utilisant une fonction d'énergie empirique qui tente à décrire des liaisons covalentes en termes de "ressorts" reliant les atomes, plus les forces de Van Der Waals et les interactions électrostatiques entre atomes non liés.

Un certain nombre de fonctions potentielles ont été développées pour être utilisées avec des systèmes polyatomiques. Dans la plupart d'entre eux, une liaison est décrite comme une force de restauration harmonique avec des pénalités pour déformer les distances entre-atomes, les angles de liaison et un potentiel de torsion dièdre pour permettre des rotations gênées de groupes autour d'une liaison et des interactions non liées entre des atomes séparés.

²⁵ Roderick E. Hubbard. Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design: Molecular Graphics and Modeling. Edition 1996. Pages 43-44

L'expression de la forme suivante est la plus utilisée et constitue la base de nombreux champs de force largement utilisés. Certains ont des termes supplémentaires définissant des interactions ou des contraintes supplémentaires entre des groupes d'atomes.²⁶

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

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

$$E_{\substack{\text{liaisons} \\ \text{covalents}}} = \sum_{\text{liaisons}} k_r (r - r_{eq})^2$$

$$E_{\text{angles}} = \sum_{\text{angles}} k_{\theta} (\theta - \theta_{eq})^2$$

$$E_{\substack{\text{torsion} \\ \text{torsions}}} = \sum_{\text{torsions}} K_c [1 + \cos (n\Phi - r)]$$

r : longueur de liaison , r_{eq} : longueur de liaison dans l'état d'équilibre

θ : angle de liaison , θ_{eq} : angle de liaison dans l'état d'équilibre

Φ : angle de torsion

Les valeurs de K_r , K_{θ} , K_c sont toutes obtenues à partir de structures déterminées expérimentalement (par cristallographie aux rayons X, RMN, etc.) ou modélisées par homologie.

²⁶Roderick E.Hubbard.Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design:Molecular Graphics and Modeling.
Edition 1996. Pages 43-44

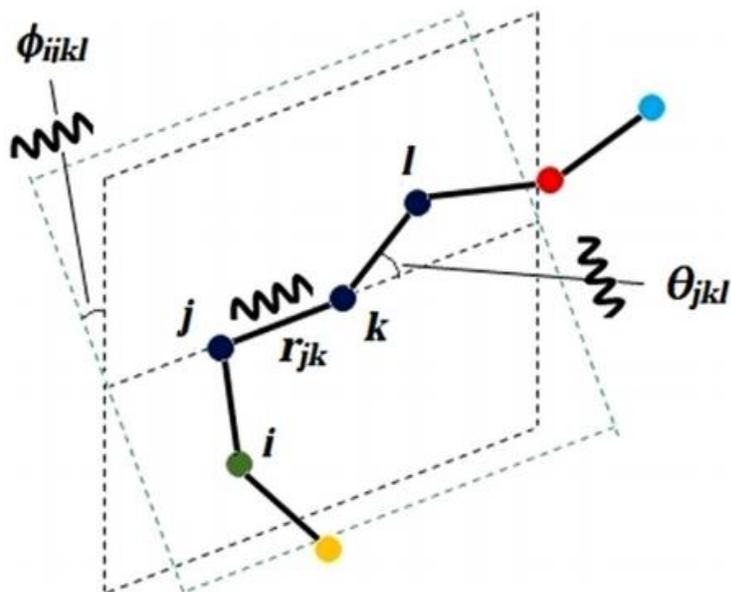


Figure 9: Représentation géométrique d'une molécule à chaîne simple. La nature oscillatoire de r , θ et ϕ a été indiquée par des ressorts²⁷

$$E_{\text{non liés}} = E_{\text{Van Der Wall}} + E_{\text{Electrostatique}}$$

$$E_{\text{Van Der Wall}} = \sum_{\text{non lié}} \left(\frac{A_{ik}}{r_{ik}^{12}} - \frac{C_{ik}}{r_{ik}^6} \right)$$

$$E_{\text{electrostatique}} = \sum_i \sum_k \frac{q_i q_k}{r_{ik}}$$

A_{ik} et C_{ik} sont des constants.

r_{ik} est la distance minimal d'énergie entre l'atome 'i' et l'atome 'k'.

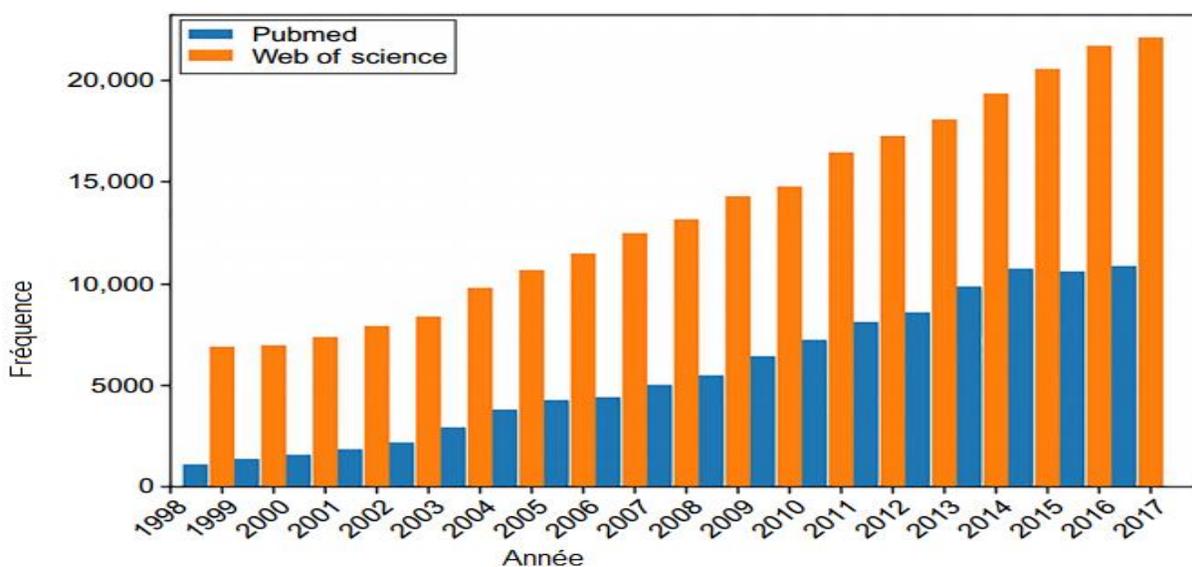
q_i, q_k sont les charges des atomes 'i' et 'k'.

²⁷ Subrata Pal. Fundamentals of Molecular Structural Biology. Edition 2020. Page 468

Les électrons dans le système étudié ne sont pas explicitement pris en compte, mais chaque atome -spécifiquement le noyau atomique et les électrons associés- est traité comme une seule particule. L'exclusion d'électrons dans la mécanique moléculaire est justifiée sur la base de l'approximation de **Born-Oppenheimer**, qui stipule que les mouvements électroniques et nucléaires peuvent être dissociés l'un de l'autre et considérés séparément. Les différences d'énergie entre les conformations sont importantes dans ces calculs, plutôt que les valeurs absolues des énergies potentielles.²⁸

2. Dynamique moléculaire :

La dynamique moléculaire (DM) a évolué lentement mais régulièrement depuis les années 1970. Une recherche rapide sur les référentiels universitaires montre la croissance exponentielle de l'intérêt pour cette question (**Figure 11**). Mais pourquoi maintenant ? Compte tenu de l'arrière-plan du sujet, cela peut sembler plus une floraison tardive qu'une percée.



²⁸ Olayide A Arodola, Mahmoud eS Soliman. Drug Design, Development and Therapy. Dovpress. 2018 . Pages 2553-2554

Figure 10: Fréquence du mot clé "dynamique moléculaire" sur deux référentiels académiques principaux²⁹

L'une des limitations inhérentes à la dynamique moléculaire est son évolutivité. Cela est dû au recours à des calculs intensifs pour de nombreuses particules, nécessitant ainsi une capacité CPU élevée pour gérer le nombre de calculs nécessaires pour modéliser le système. Cela a conduit au développement d'un super cluster dédié comme Anton qui réalise des simulations à l'échelle de microseconde. Pour ce faire, la dynamique moléculaire approche souvent la parallélisation par décomposition de domaine. En bref, cela prend la boîte de simulation et la divise en petits systèmes affectés à différents processeurs.

En pratique, plusieurs processeurs prennent souvent une lourde charge tandis que la plupart restent inactifs en raison d'un déséquilibre dans la densité atomique des sous-domaines. Un autre problème est la latence, car les processeurs doivent être en communication constante, une infrastructure inefficace entraîne un calcul lent car les processeurs passent plus de temps à attendre des réponses qu'à exécuter des calculs. Une solution inattendue est venue avec le développement d'unités de traitement graphique (GPU). La plupart de l'optimisation du GPU est basée sur le langage de calcul de l'architecture unifiée des appareils (CUDA) développé par NVIDIA. L'un des avantages de CUDA est sa flexibilité, permettant l'utilisation de la parallélisation en dehors des performances graphiques, convertissant essentiellement le GPU en cluster. Par conséquent, la plupart des logiciels de DM ont adopté le support GPU pour augmenter leur productivité et leur évolutivité. Un exemple notable est une simulation de tous les atomes de la capsid complète du VIH-1, utilisant près de 4000 GPU Tesla. Le nombre de processeurs utilisés pour une telle tâche est d'environ 20 000, un chiffre difficilement accessible à la plupart des universitaires ou de clusters publics. Ainsi, un ordinateur de bureau équipé d'un GPU peut produire environ 500 ns/jour (unité de calcul de l'accélération prévu) sur des systèmes de 20000 à 30000 atomes (**Figure 12**).³⁰

²⁹ Prieto-Martínez, F. D., López-López, E., Eurídice Juárez-Mercado, K., & Medina-Franco, J. L. Computational Drug Design Methods—Current and Future Perspectives. In *Silico Drug Design*. Edition 2019. Page :34

³⁰ Prieto-Martínez, F. D., López-López, E., Eurídice Juárez-Mercado, K., & Medina-Franco, J. L. Computational Drug Design Methods—Current and Future Perspectives. In *Silico Drug Design*. Edition 2019. Pages : 33-34

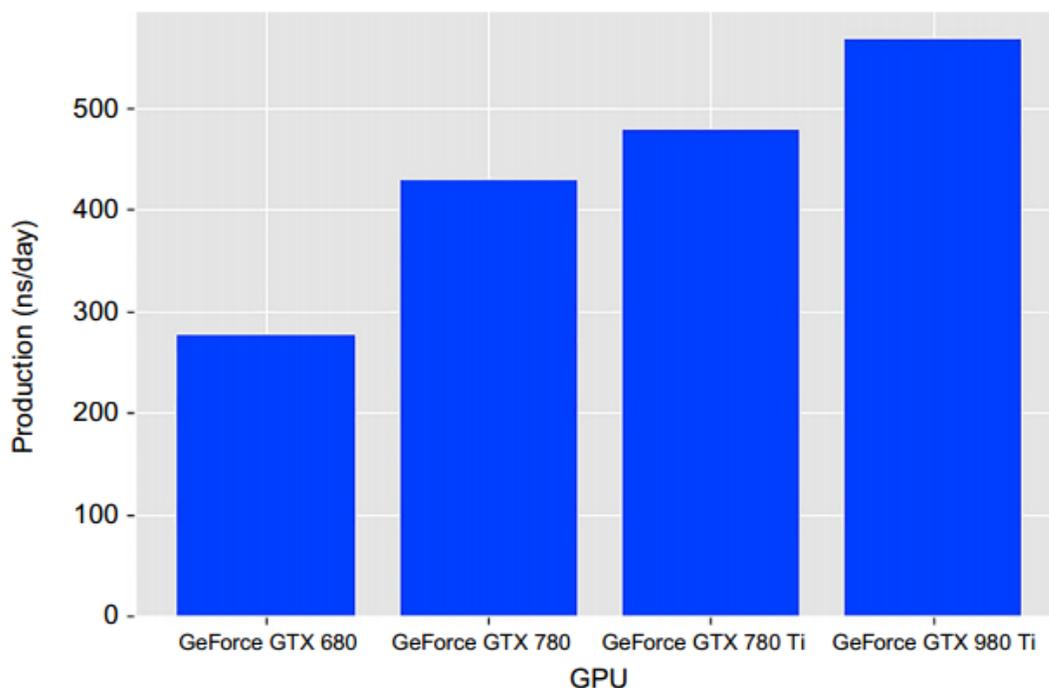


Figure 11: Performances de dynamique moléculaire avec unités centrales de traitement et unités de traitement graphique, les valeurs viennent de l'indice de référence 2016 de Desmond.³¹

Maintenant, nous jetons un regard général sur la théorie derrière la dynamique moléculaire et leurs méthodes générales.³²

Principe : La caractéristique fondamentale de la dynamique moléculaire est le calcul d'une trajectoire de la molécule, c'est-à-dire d'une série de structures dans lesquelles le système se déplace sous l'influence des forces agissant sur les atomes, qui sont calculées à partir de la première dérivée de la fonction potentielle par rapport aux positions des atomes. En appliquant les équations de mouvement de Newton, ces forces peuvent être utilisées pour calculer comment les positions atomiques changent avec le temps, donnant lieu à une trajectoire dynamique, une série de conformations pour la molécule qui évolue avec le temps.

³¹ Prieto-Martínez, F. D., López-López, E., Eurídice Juárez-Mercado, K., & Medina-Franco, J. L. Computational Drug Design Methods—Current and Future Perspectives. In *Silico Drug Design*. Edition 2019. Page 35

³² Prieto-Martínez, F. D., López-López, E., Eurídice Juárez-Mercado, K., & Medina-Franco, J. L. Computational Drug Design Methods—Current and Future Perspectives. In *Silico Drug Design*. Edition 2019. Pages: 33-34

La stratégie générale consiste à calculer les forces exercées sur les atomes du système, puis à permettre aux atomes de se déplacer sous l'influence de cette force, généralement pendant une femtoseconde.

De nouvelles forces sont ensuite calculées à partir de ces positions pour être appliquées dans la prochaine étape de la dynamique. Dans certaines méthodes, des forces supplémentaires sont considérées pour simuler la présence de solvant ou d'un bain de chaleur externe.³³

$$F_i = m_i \cdot a_i = \frac{d^2 \cdot r_i}{dt^2}$$

C'est la 2^{ème} équation de Newton, où F_i est la force exercée sur la particule i , m_i est la masse de la particule i , et a_i est l'accélération de la particule i , r_i est la trajectoire de la molécule i et t le temps.

La force peut également être exprimée comme le gradient de l'énergie potentielle :

$$F_i = -\Delta E_{totale}$$

Évidemment, la fonction énergétique contient des termes associés à la structure tridimensionnelle d'une molécule ainsi que certains paramètres spécifiques.

Dans la découverte de médicaments, La dynamique moléculaire a été adoptée comme le successeur de l'amarrage moléculaire. Il a été utilisé principalement dans la modélisation des sites allostériques putatifs et dans les études des modes de liaison. Récemment, l'évolutivité de DM permet de nouvelles techniques qui peuvent résoudre des problèmes au-delà de la flexibilité des protéines. Par exemple, considérons les perturbations d'énergie libre, qui permettent de calculer l'énergie impliquée dans la liaison d'un ligand et de plusieurs dérivés. D'autres méthodes incluent

³³Roderick E.Hubbard.Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design:Molecular Graphics and Modeling. Edition 1996. Page 45

pH-REMD, une méthode d'échantillonnage améliorée utilisée pour évaluer l'environnement des sites actifs et corriger le pKa sur les chaînes latérales, et QM / MM, une approche hybride pour modéliser les changements électroniques basés sur *ab initio* et les changements physiques causés par la mécanique moléculaire. Cette méthode permet l'étude de mécanismes enzymatiques tels que l'inhibition covalente. En résumé, la dynamique moléculaire a parcouru un long chemin depuis sa création il y a plus de 40 ans. Acquérir une position de premier plan dans la découverte de médicaments et la modélisation moléculaire pour compléter d'autres techniques et méthodes. Cela a conduit à une excitation des capacités ; cependant, les simulations DM doivent être améliorées pour modéliser correctement les structures secondaires des protéines. Néanmoins, nous pouvons être prudemment optimistes et reconnaître que la DM peut nous aider à atteindre de nouveaux sommets dans la découverte de médicaments.³⁴

Le champ de force :

Les champs de force décrivent les interactions entre tous les atomes liés (par exemple, la longueur de liaison) et non liés (par exemple, des interactions électrostatiques). La plupart des champs de force utilisés dans les simulations informatiques de protéines sont très similaires. Les longueurs et les angles des liaisons sont décrits comme des ressorts harmoniques, les angles de torsion sont décrits comme des séries de Fourier et les interactions entre les atomes non liés sont décrites par une fonction de Lennard-Jones et une fonction coulombienne. La principale différence entre les différents champs de force est due aux différentes approches adoptées lors de la dérivation des paramètres.

Bien que utilisés pour l'étude des macromolécules, les champs de force sont généralement paramétrés sur la base d'études mécaniques expérimentales et / ou quantiques de petites molécules ou fragments. On suppose que ces paramètres peuvent être transférés à des molécules plus grosses. Différents champs de force ont été développés à partir de types de données expérimentales différents, tels que l'enthalpie de vaporisation (OPLS) ou l'énergie libre de solvation de petites

³⁴Prieto-Martínez, F. D., López-López, E., Eurídice Juárez-Mercado, K., & Medina-Franco, J. L. Computational Drug Design Methods—Current and Future Perspectives. In *Silico Drug Design*. Edition 2019. Pages: 35-36

molécules dans des solvants polaires et apolaires (GROMACS), à des fins différentes. Les champs de force les plus populaires sont les suivants :

1. AMBER : Une famille de champs de force appelée AMBER a été paramétrée en tenant compte des énergies de solvation et des fréquences vibratoires expérimentales. AMBER existe sous forme d'atome complet ou de champ de force d'atomes unis, ce qui signifie que seuls les hydrogènes polaires ou aromatiques sont représentés explicitement, tandis que les hydrogènes non polaires sont incorporés dans le carbone auquel ils sont liés. Le champ de force AMBER a été construit afin de permettre le paramétrage automatique de la plupart des petits composés pharmaceutiquement pertinents. Il convient donc à l'accostage à grande échelle étude de petites molécules.

2. CHARMM : développé en conjugaison avec le logiciel CHARMM ; il a peu de variations, la plus utilisée d'entre elles est le champ de force CHARMM22 tout-atome et sa variante à potentiel corrigé dièdre CHARMM22 / CMAP. Les paramètres CHARMM22 ont été affinés pour reproduire les densités et les chaleurs de vaporisation des liquides ainsi que les paramètres des cellules unitaires et les chaleurs de sublimation pour les cristaux de petites molécules.

3. GROMOS : le champ de force GROMOS, développé à l'Université de Groningen et ETH Zurich, vise à la simulation informatique de biomolécules, principalement des protéines. Ses nouveaux ensembles de paramètres ont été optimisés pour reproduire les propriétés thermodynamiques des liquides purs d'une gamme de petites molécules polaires et les enthalpies sans solvation des analogues d'acides aminés dans le cyclohexane (53A5) et l'eau (53A6). Contrairement à CHARMM, qui compte plus de 200 types d'atomes différents, GROMOS ne compte que 53 atomes différents. Par conséquent, l'ajout de nouvelles molécules au champ de force est une tâche facile, qui peut être effectuée de manière automatisée.³⁵

4. MARTINI : Le champ de force MARTINI est développé à l'Université de Groningen. Il s'agit d'un champ de force CG, dans lequel des groupes d'atomes lourds et d'hydrogènes liés (par exemple, quatre molécules d'eau) sont représentés par une entité, de sorte que la description atomistique est arbitrée pour faciliter le calcul. Le champ de force MARTINI, adapté aux

³⁵ ItamarKass, Cyril F.Reboul, Ashley M.Buckle. Computational Methods for Studying Serpin Conformational Change and Structural Plasticity. Serpin Structure and Evolution. Edition 2011. Pages : 311-312.

simulations biomoléculaires, a été paramétré pour reproduire les énergies libres de partage entre les phases polaires et apolaires d'un grand nombre de composés chimiques.

5. OPLS : Le champ de force OPLS visait initialement à reproduire les propriétés expérimentales, telles que la densité et la chaleur de vaporisation, de petites molécules organiques liquides. Les versions suivantes ont été évoluées pour inclure des paramètres d'acides aminés.

Les champs de force sont en constante évolution afin de mieux reproduire l'observation expérimentale. La plupart des champs de force ont été initialement développés au cours des années 1980 et ont été paramétrés et validés à l'aide de simulations de dizaines de **ps** (pétasimons ; unité de mesure de conductance électrique) de longueur limitant l'échantillonnage des configurations et donc leur précision. Cependant, la disponibilité récente de longues simulations permet une meilleure paramétrisation des champs de force. Comme mentionné ci-dessus, le CHARMM22 a été affiné afin de mieux reproduire les angles de torsion ϕ et ψ du squelette protéique dans de longues simulations. Ceci est important pour les simulations nécessaires à l'étude de phénomènes tels que la transition S-to-R chez les serpines.³⁶

Une fois qu'un système moléculaire a été paramétré, l'optimisation de la fonction d'énergie potentielle est effectuée pour calculer sa configuration stable. Une telle optimisation est nécessaire pour les raisons mentionnées précédemment. Souvent, une surface d'énergie potentielle multidimensionnelle est utilisée pour décrire l'énergie d'une molécule en termes de ses positions atomiques. L'état stable de la molécule correspond aux minima globaux et locaux. Dans une procédure de minimisation / optimisation d'énergie exécutée mathématiquement, les coordonnées atomiques varient pour atteindre la configuration d'énergie la plus basse (structure optimale) de la molécule.

Le calcul de la trajectoire nécessite la solution de l'équation de mouvement de Newton pour tous les atomes dans le champ de force à chaque pas de temps sélectionné. La force agissant sur l'atome i est donnée par l'équation 2^{ème} de Newton. Essentiellement, $r_i(t)$ doit être déterminé. Une procédure standard pour résoudre des équations différentielles ordinaires telles que $(F_i = m_i \cdot a_i)$ est l'approche des différences finies. Ici, étant donné les coordonnées et les vitesses des atomes au

³⁶ ItamarKass, Cyril F.Reboul, Ashley M.Buckle. Computational Methods for Studying Serpin Conformational Change and Structural Plasticity. Serpin Structure and Evolution. Edition 2011. Pages: 311-312.

temps t , ceux au temps $t + \Delta t$ peuvent être obtenus avec un degré de précision raisonnable. Les équations sont résolues étape par étape en utilisant l'expansion de Taylor exprimée comme :

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2}\mathbf{a}(t)\Delta t^2$$

Où $\mathbf{v}(t)$ est la vitesse et $\mathbf{a}(t)$ est l'accélération. La sélection de l'intervalle de temps Δt dépend des propriétés du système moléculaire et de la nature de la question à traiter par la simulation ; en tout cas, il est nettement plus petit que l'échelle de temps de simulation.³⁷

3. Mécanique Quantique :

L'utilisation systématique de la mécanique quantique (QM) dans toutes les phases de *in silico* Drug Design est la prochaine étape logique dans l'évolution de ce domaine.

Ces dernières années, il est devenu clair que les fonctions potentielles classiques sont poussés à leurs limites et autant d'embûches d'utiliserons les découvre, on est tenté d'explorer l'utilisation des procédures de la mécanique quantique. Il s'agit cependant d'un point de vue quelque peu naïf, car les principales observations d'un grand nombre de travaux de calcul ont montré que l'échantillonnage des états conformationnels pertinents peut être aussi important car il fournit une représentation précise d'une interaction inter ou intramoléculaire. Par conséquent, même si la mécanique quantique devient un outil de routine utilisé pour calculer l'énergie des états individuels d'un système biologique, on est toujours confronté à la lourde tâche d'échantillonner l'espace conformationnel pertinent, qui, sera à court terme être largement confiné aux modèles classiques.

Parallèlement à l'augmentation des performances du processeur, l'amélioration tout aussi impressionnante des algorithmes et des logiciels permet aux chercheurs de répondre à des questions biologiques à grande échelle à l'aide de modèles de la mécanique quantique. Dans les sections suivantes, nous mettrons en évidence le rôle évolutif joué par la mécanique quantique dans tous les aspects de la conception des médicaments *in silico* et nous décrivons quelles sont, les avancées récentes importantes.³⁸

³⁷ Subrata Pal. Fundamentals of Molecular Structural Biology. Edition 2020. Pages 469-470

³⁸ Kaushik Raha, Martin B. Peters, Bing Wang, Ning Yu, Andrew M. Wollacott, Lance M. Westerhoff and Kenneth M. Merz Jr. The role of quantum mechanics in structure-based drug design. Pubmed. 2007. Page : 725.

a) *Définition et Principe :*

La méthode de mécanique quantique traite les molécules comme des collections de noyaux et d'électrons sans aucune référence à des « liaisons chimiques ». La mécanique quantique est importante pour comprendre le comportement des systèmes au niveau atomique. Les méthodes de la mécanique quantique appliquent les lois de mécanique quantique pour approximer la fonction d'onde et pour résoudre l'équation de **Schrödinger**. La solution de l'équation de Schrödinger est en termes de mouvements d'électrons, qui à leur tour conduisent directement à la structure moléculaire et à l'énergie parmi d'autres observables, ainsi qu'à des informations sur la liaison. Cependant, l'équation de Schrödinger ne peut en réalité être résolue que pour un système à un électron (l'atome d'hydrogène), et des approximations doivent être faites.³⁹

Selon la mécanique quantique, un électron lié à un atome ne peut posséder aucune énergie arbitraire ni occuper aucune position dans l'espace. Ces caractéristiques peuvent être déterminées en résolvant l'équation de **Schrödinger** indépendante du temps :

$$\mathbf{H} = \mathbf{T} + \mathbf{V}$$

Où :

H : Opérateur hamiltonien (énergie totale) ;

T : Somme de l'énergie cinétique ;

V : Energie potentielle.

H peut également être défini comme :

³⁹ Olayide A Arodola, Mahmoud eS Soliman. Drug Design, Development and Therapy. Dovpress. 2018 . Pages 2554

$$H = \left[-\frac{\hbar^2}{8\pi^2} \sum_i \frac{1}{m_j} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) \right] + \sum_i \sum_{<j} \left(\frac{e_i e_j}{r_{ij}} \right)$$

b) Méthodes :

Au cours des deux dernières décennies, il y a eu un changement radical dans la puissance de calcul et l'accessibilité des logiciels de chimie quantique disponibles pour le chimiste en informatique, permettant l'application de schémas de MQ à des systèmes toujours plus grands et plus complexes. Il reste vrai cependant que les niveaux les plus élevés de MQ ne peuvent être appliqués qu'à des tailles de système raisonnablement modestes (10 atomes). Parmi les méthodes les plus intensives en termes de calcul figurent les méthodes basées sur la fonction d'onde corrélée, les niveaux théoriques **CCSD(T)** et **MP2**, qui échelle approximativement N^7 et N^5 , respectivement, où N est le nombre de fonctions de base.⁴⁰

Ces méthodes peuvent être utilisées pour calculer les propriétés cruciales d'un système telles que les fréquences de vibration, la structure moléculaire d'équilibre, les moments dipolaires et l'énergie libre de réaction, qui ne peuvent pas être obtenues par des méthodes expérimentales. Ils aident également à identifier le complexe activé lorsqu'il est appliqué à des espèces chimiques en réaction et donc à l'identification d'une voie de réaction.⁴¹

- **CCSD (T)** : est considéré comme chimiquement précis, c'est-à-dire capable de fournir des énergies relatives précises à 1 kcal / mol près. Le CCSD (T) a été appliqué avec succès pour fournir un étalonnage biologique pertinent pour tester la précision des méthodes de niveau inférieur, à la fois les méthodes basées sur la MQ et celles basées sur la mécanique moléculaire (MM). Ces ensembles contiennent généralement des liaisons hydrogène et des

⁴⁰ Daniel Mucs & Richard A Bryce. The application of quantum mechanics in structure- based drug design. Pubmed. 2013. Page : 2

⁴¹ Olayide A Arodola, Mahmoud eS Soliman. Drug Design, Development and Therapy. Dovpress. 2018 . Pages : 2554

interactions dispersives de petits complexes biomoléculaires et comprennent divers types d'interactions aromatiques - aromatiques.

- **La méthode Hartree – Fock** : offre une approche plus informatiquement opportune, mais n'a pas la précision nécessaire pour traiter correctement l'effet du mouvement des électrons corrélés.
- **DFT** : Les approches DFT basées sur la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) intègrent les effets de la corrélation électronique, bien que la capacité de décrire avec précision ces effets varie considérablement entre les fonctions. Une défaillance connue des fonctionnelles de densité est liée à leur traitement inadéquat de l'interaction de dispersion. Un effort récent considérable a produit des fonctionnelles qui sont plus capables de modéliser ces effets biologiquement clés, par exemple, les fonctionnelles qui combinent une corrélation non locale avec une fonctionnelle de densité hybride corrigée à longue distance. Une approche alternative popularisée par Grimme consiste à corriger les lacunes dans le traitement de la dispersion par une fonctionnelle avec l'ajout d'un terme paramétré empiriquement (généralement avec une dépendance r^{-6}). Ces approches DFT-D ont trouvé une application répandue dans la modélisation des interactions biologiques et les récentes implémentations de l'approche, telles que DFT-D3 et wB97X-D, reproduisent plutôt bien les calculs de niveau supérieur.
- **Approches chimiques quantiques semi-empiriques** : Ces Hamiltoniens semi-empiriques de MQ sont facilement applicables à plusieurs milliers d'atomes en raison d'un ensemble judicieux d'approximations. La majorité des méthodes semi-empiriques sont basées sur la négligence de l'approximation de chevauchement diatomique différentiel (NDDO), qui ignore un grand nombre d'intégrales à deux électrons et suppose des paramètres dérivés expérimentalement pour d'autres. Dans leur forme originale, les méthodes NDDO, telles que AM1, PM3 et MNDO, ne géraient pas bien les interactions non covalentes. Plus récemment, l'attention s'est portée sur une alternative à ces approches qui est basée sur une expansion de second ordre de l'énergie totale DFT ; cette méthode de liaison serrée

fonctionnelle à densité de charge auto-cohérente (SCC-DFTB), cependant, dans une certaine mesure, est soumise aux mêmes problèmes de fonctionnels DFT, par exemple, une incapacité à modéliser les forces de dispersion.

Un certain nombre de stratégies générales peuvent être utilisées pour étendre davantage la taille des systèmes auxquels les calculs de chimie quantique peuvent être appliqués. Une telle approche consiste à décrire une sous-région d'intérêt pour les détails électroniques via MQ et à la coupler à son environnement plus large modélisé au niveau MM. Cette approche MQ / MM a été largement utilisée dans l'étude de la réactivité enzymatique. Il existe une gamme de schémas MQ / MM, dont beaucoup dépendent du couplage de la région MQ à la région MM. Les couplages peuvent être de nature purement MM ou utiliser des atomes de liaison ou des orbitales localisées.

Les approches MQ / MM ont également été généralisées à plusieurs couches via le formalisme ONIOM.⁴²

- **Méthode d'ONIOM:** ONIOM signifie «our own N-layered integrated molecular orbital and molecular mechanics». Développée à l'origine par Morokuma dans Dapprich et co et Svensson et co, cette technique de calcul modélise de grosses molécules en définissant plus de deux couches au sein de la structure qui sont traitées à différents niveaux de précision. De cette façon, la méthode ONIOM peut traiter des molécules relativement grandes et peut être appliquée dans de nombreux domaines de recherche et en particulier les mécanismes de réaction organiques et enzymatiques. Le processus de modélisation comprend deux étapes principales : la construction du modèle puis la cartographie du processus chimique enzymatique.⁴³
- **FMO :** une deuxième approche pour augmenter la portée des méthodes de MQ consiste à appliquer des approches orbitales moléculaires fragmentaires (FMO). Les schémas FMO fragmentent les plus grosses molécules en fragments plus petits. Ceci peut être réalisé sous

⁴² Daniel Mucs & Richard A Bryce. The application of quantum mechanics in structure- based drug design. Pubmed. 2013. Page: 2-3

⁴³ Jerome de Ruyck, Guillaume Brysbaert, Ralf Blossey, Marc F Lensink. Molecular docking as a popular tool in drug design, an in-silico travel. Pubmed. 2018. Page: 2

forme de monomères isolés, en utilisant des opérateurs de projection hybrides ou des orbitales figées adaptatives. Les termes non additifs peuvent être récupérés en considérant des combinaisons de dimères et de trimères des fragments.

- **MFCC** : Une approche similaire est le fractionnement moléculaire des bouchons conjugués (MFCC) qui a également été appliqué à une gamme de systèmes biologiquement pertinents. Dans cette approche, les fragments sont coiffés par des groupes méthyle pour fournir un contexte plus réaliste pour les monomères. Ces approches sont utiles pour calculer les énergies de liaison et leur résolution en contributions spécifiques d'acides aminés.
- Une dernière approche que nous notons ici découle de l'utilisation d'architectures informatiques pour accélérer les calculs de MQ. La distribution de la charge de calcul des algorithmes de MQ sur des architectures parallèles basées sur CPU conduit à des calculs *ab initio* et DFT de MQ sur des milliers de fonctions de base. Récemment, les travaux ont porté sur l'adaptation des algorithmes de MQ à l'utilisation des architectures des unités de traitement graphique (GPU). Des approches basées sur GPU pour effectuer des calculs SCF, DFT et MP2 ont été développées. Les architectures GPU ont un large attrait de leur disponibilité facile à faible coût. Les défis des architectures GPU incluent la mémoire relativement petite disponible pour chaque processeur, qui a actuellement limité les ensembles de base de MQ à des tailles assez modestes.⁴⁴

Les modèles de la mécanique quantique sont les méthodes les plus précises, mais aussi les plus coûteuses en termes de temps et de ressources de calcul, et sont donc appliqués sur de petits systèmes.⁴⁵

⁴⁴ Daniel Mucs & Richard A Bryce. The application of quantum mechanics in structure- based drug design. Pubmed. 2013. Page : 3-4

⁴⁵ Olayide A Arodola, Mahmoud eS Soliman. Drug Design, Development and Therapy. Dovpress. 2018 . Pages : 2554

B. Docking moléculaire (amarrage moléculaire) :

1. Généralités :

Le séquençage du génome humain a conduit à une augmentation du nombre de nouvelles cibles thérapeutiques pour la recherche pharmaceutique. De plus, les méthodes de cristallographie à haut débit et de résonance magnétique nucléaire ont été développées et ont contribué à l'acquisition des structures atomiques des protéines et des complexes protéine-ligand d'un niveau de détail croissant. Lorsque la structure tridimensionnelle de la cible, même à partir d'expériences ou d'informatique, existe, une technique fréquemment utilisée pour concevoir des molécules inhibitrices est la conception de médicaments basée sur la structure (SBDD), qui est illustrée dans la (Figure 13).

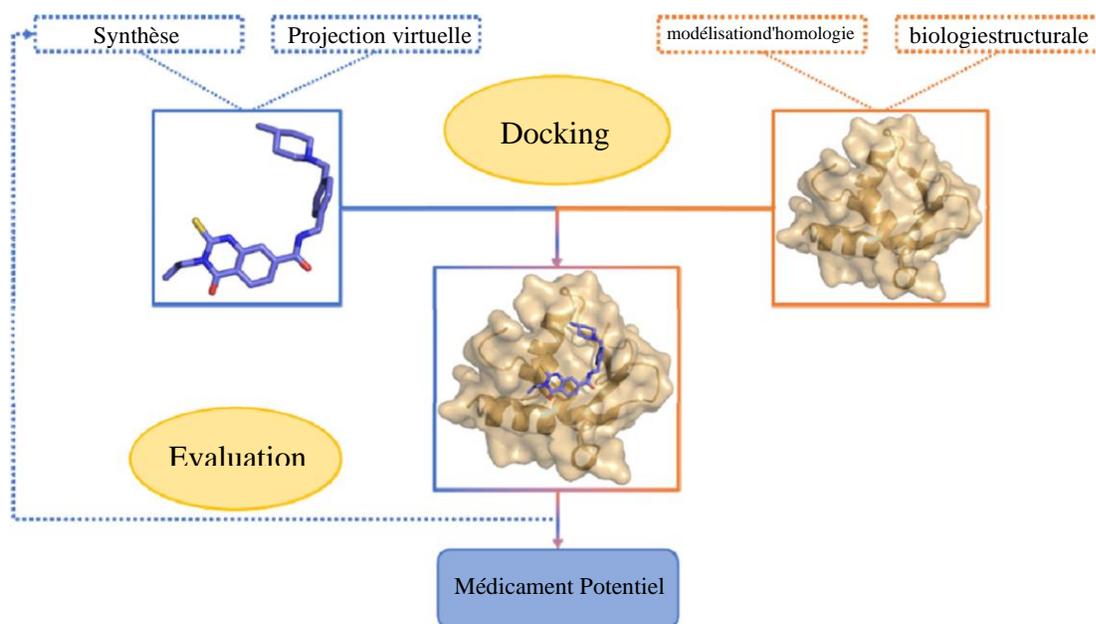


Figure 12: Résumé d'une approche classique de conception de médicaments basée sur la structure (SBDD)⁴⁶

La méthode la plus populaire dans SBDD est l'amarrage moléculaire « Docking moléculaire ». Dans un premier temps, l'amarrage - un terme qui a été inventé à la fin des années 1970 - signifiait

⁴⁶ Jerome de Ruyck, Guillaume Brysbaert, Ralf Blossey, Marc F Lensink. Molecular docking as a popular tool in drug design, an in-silico travel. Pubmed. 2018. Pages: 2.

le raffinement d'un modèle d'une structure complexe par l'optimisation de la séparation entre les partenaires, mais avec des orientations relatives fixes. Plus tard, cette orientation relative a pu varier, mais la géométrie interne de chacun des partenaires a été maintenue fixe. Ce type de modélisation est souvent appelé **amarrage rigide (Rigid Docking)**. Actuellement, grâce à de nouvelles augmentations des ressources de calcul, il est devenu possible de modéliser les changements de géométrie interne des partenaires en interaction qui peuvent se produire lors de la formation d'un complexe. Ce type de modélisation est également connu comme **amarrage flexible (Flexible Docking)**.

De plus, la modélisation informatique de la structure quaternaire de complexes, formés par deux ou plusieurs partenaires d'interaction moléculaire, est aujourd'hui également possible. Les exemples sont les complexes protéine-protéine et les complexes entre protéines et acides nucléiques.⁴⁷

L'amarrage moléculaire est l'une des principales techniques de chimie computationnelle qui sont couramment appliquées à la découverte de médicaments. Le but de l'amarrage moléculaire est de remplacer les études expérimentales des complexes protéine-ligand en modélisant leurs structures et leurs affinités de liaison *in silico*. Cependant, les réalisations pratiques actuelles de l'amarrage suggèrent que l'approche de la précision expérimentale avec des calculs est un grand défi pour la chimie théorique.

D'un point de vue pratique, l'amarrage moléculaire est un outil de chimie computationnelle qui a une définition intuitive claire de la recherche de la structure et de l'énergie de liaison d'un complexe protéine-ligand lorsque les structures spatiales de la protéine et du ligand sont connues (**Figure 14**). Avec un instrument qui peut prédire correctement et de manière fiable la structure protéine-ligand, on pourrait facilement identifier les bonnes molécules pour moduler les fonctions de la protéine souhaitée, par exemple, une cible thérapeutique. De toute évidence, le monde de la découverte de médicaments et des applications biotechnologiques aurait été très différent si de tels instruments avaient été disponibles.

⁴⁷ Jerome de Ruyck, Guillaume Brysbaert, Ralf Blossey, Marc F Lensink. Molecular docking as a popular tool in drug design, an *in-silico* travel. Pubmed. 2018. Pages: 1 – 2.

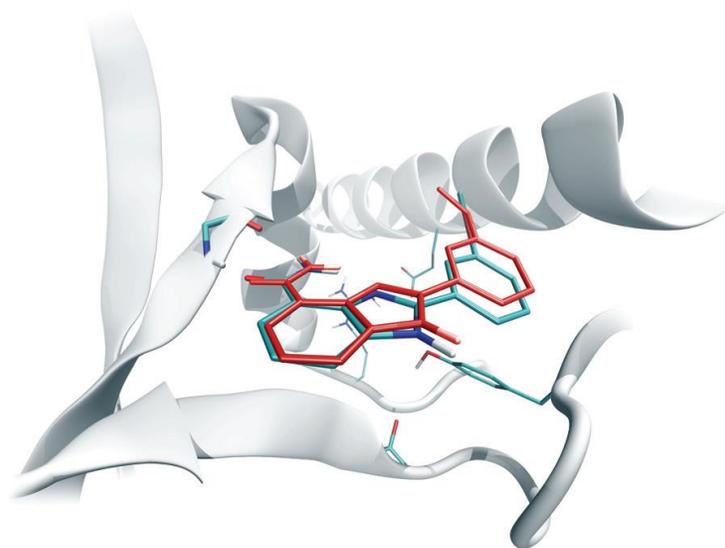


Figure 13: Une illustration des applications d'amarrage moléculaire : Modélisation de la structure et de l'énergie de liaison de l'enzyme.⁴⁸

Des travaux de recherche novateurs dans le domaine de l'amarrage moléculaire remontent au début des années 1980. Cependant, il a fallu au moins une décennie pour que cette technologie devienne populaire parmi les chimistes et les chercheurs pharmaceutiques. Au début des années 1990, plusieurs facteurs ont contribué à l'acceptation générale de l'amarrage moléculaire. Tout d'abord, de grandes bibliothèques moléculaires ont été synthétisées à la suite du développement de méthodes de chimie combinatoire. Deuxièmement, le paradigme de découverte de médicaments basé sur des cibles a été largement accepté. Les entités moléculaires ont été criblées à la recherche de celles qui interagissent sélectivement avec des cibles protéiques caractérisées importantes dans le traitement thérapeutique d'une maladie. Troisièmement, les ressources informatiques étaient devenues un produit largement disponible. Cependant, au milieu des années 90, il était devenu évident que les méthodes de modélisation moléculaire étaient associées à un degré élevé d'incertitude et qu'elles ne pouvaient ni remplacer ni même réduire le besoin d'études expérimentales. À la suite de cette réorientation, le développement de nouvelles méthodes de

⁴⁸ Fedor N. Novikov, Ghermes G. Chilov. Molecular docking: theoretical background, practical applications and perspectives. Mandeleev volume 19. 2009. Pages: 238

modélisation moléculaire et de méthodes d'amarrage moléculaire en particulier avait perdu de sa vitesse et, dans l'ensemble, avait migré dans le domaine universitaire. Dans le même temps, il était devenu clair que le développement de techniques de modélisation moléculaire robustes était une tâche qui impliquait un degré de complexité considérablement plus élevé que prévu et qui nécessitait des percées en chimie et en science informatique.

2. Contexte théorique et défis de l'amarrage :

Principe : L'amarrage moléculaire implique généralement l'approche de deux tâches interdépendantes :

- 1- **Échantillonnage** des états conformationnels possibles du complexe protéine-ligand.
- 2- Calcul de l'énergie libre de tels complexes ou production d'un score en corrélation avec l'activité biologique ou une autre fonction, également appelée notation (**Scoring**).

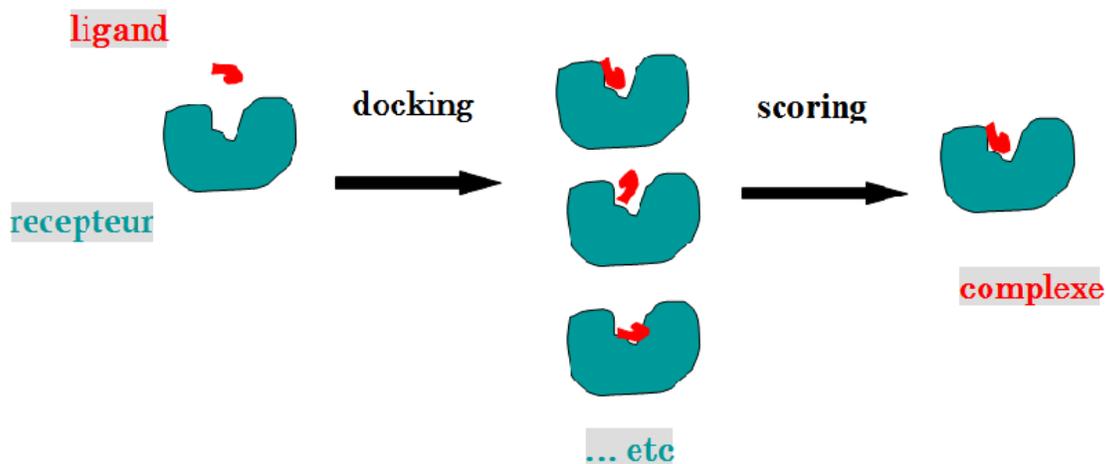


Figure 14 : Les deux étapes de Docking moléculaire (Echantillonnage et Scoring)

Mathématiquement, l'algorithme d'échantillonnage renvoie des conformations protéine-ligand peuplant l'espace de recherche pour le minimum global d'une énergie de liaison protéine-ligand, tandis que la fonction de notation (Scoring) définit la surface d'énergie potentielle sur laquelle

l'optimisation a lieu. L'échantillonnage et la notation (Scoring) sont cruciaux, car un échantillonnage déficient pourrait négliger les meilleurs candidats dans l'espace de recherche, tandis qu'une notation (Scoring) déficiente fausserait la surface d'énergie potentielle et conduirait à une structure et à des estimations d'énergie erronées. Un échantillonnage correct de l'espace de recherche reste un défi très important malgré les avancées majeures de la science mathématique et le développement de méthodes d'optimisation globale.

Le problème principal est que l'espace de recherche est si extrêmement grand qu'il n'est actuellement pas possible d'estimer même l'ordre de grandeur du nombre de points dans l'espace de recherche conformationnelle. L'espace de recherche est multidimensionnel où les degrés de liberté supplémentaires provenant de la rotation interne le long des liaisons librement rotatives et la flexibilité des structures cycliques dans la molécule de ligand, ainsi que la dislocation de certaines chaînes latérales et la flexibilité de la structure des protéines doivent être pris en compte ainsi que les degrés de liberté de translation et de rotation classiques. Cependant, ce ne sont pas les seuls problèmes qui nécessitent une considération dans l'amarrage moléculaire. Les molécules d'eau, les effets de solvation et de désolvation jouent un rôle important dans l'interaction entre les structures des protéines et des ligands et jusqu'à présent, il y a eu peu d'études sur le rôle des molécules d'eau et les degrés de liberté supplémentaires apportés par la présence ou l'absence de molécules d'eau dans le centre actif et l'espace environnant. De toute évidence, la gestion intelligente des effets induits par les molécules d'eau est cruciale pour la précision des méthodes d'amarrage moléculaire.⁴⁹

3. Méthodes et Algorithmes de Docking moléculaire :

a) Echantillonnage (*Sampling*) :

En principe, un docking peut être fait de façon « manuelle » directement par le modélisateur, en plaçant le ligand dans le site actif de la protéine à l'aide d'une interface graphique. Ensuite, la

⁴⁹ Fedor N. Novikov, Ghermes G. Chilov. Molecular docking: theoretical background, practical applications and perspectives. Mandeleev volume 19. 2009. Pages: 237 - 238

géométrie de l'ensemble est optimisée de manière à corriger les problèmes stériques et obtenir un complexe énergétiquement stable. Cette approche est appliquée quand on a une idée précise du mode d'interaction réel du ligand.⁵⁰

Néanmoins, le plus souvent, le mode d'interaction réel n'est pas connu. Dans ce cas tester manuellement toutes les conformations et orientations des ligands s'avère impossible d'un point de vue pratique, même en considérant la protéine comme un corps rigide. Pour contourner cette difficulté, les algorithmes de docking ont été conçus pour rechercher de façon objective, rapide et efficace les modes d'association « protéine-ligand » les plus favorables.⁵¹

Le premier algorithme d'amarrage moléculaire a été développé dans les années 1980 par Kuntz et co.(1982); le récepteur était approximé par une série de sphères remplissant ses fentes superficielles, et le ligand par un autre ensemble de sphères définissant son volume. Une recherche a été effectuée pour trouver le meilleur chevauchement stérique entre le site de liaison et les sphères réceptrices, en négligeant tout type de mouvement conformationnel.

Cette méthode appartient au groupe des techniques d'amarrage entièrement rigides, selon la classification qui divise les méthodes d'amarrage en fonction des degrés de flexibilité des molécules impliquées dans le calcul (**Figure 16**).

⁵⁰A. Jain. Scoring Functions For Protein-Ligand Docking. Current Protein And Peptide Science, 2006,7. Pages 407-420.

⁵¹R.D. Clark, A. Strizhev, J.M. Leonard, J.F. Blake, J.B. Matthew. Consensus Scoring ForLigand/Protein Interactions. Journal of Molecular Graphics And Modelling. Volume 20. 2002. Page: 281.

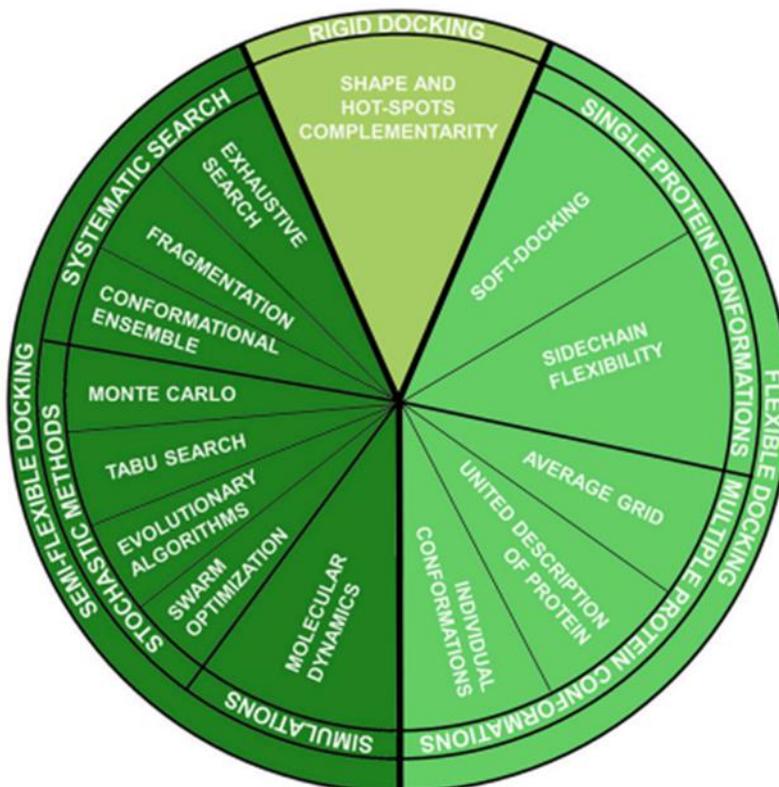


Figure 15 : Techniques d'amarrage moléculaire organisées selon la flexibilité ligand-protéine et les moteurs de recherche conformationnelle.⁵²

(1) Docking rigide :

Le ligand et la protéine sont considérés comme des entités rigides, et seuls les trois degrés de liberté de translation et de rotation sont pris en compte lors de l'échantillonnage. Cette approximation est analogue au modèle de liaison « **clé verrouillée** » et est principalement utilisée pour l'amarrage protéine-protéine, où le nombre de degrés de liberté conformationnels est trop élevé pour être échantillonné. Généralement, dans ces méthodes, le site de liaison et le ligand sont approximés par des points « chauds » et la superposition du point correspondant est évaluée.

⁵² Veronica Salmaso, Stefano Moro. Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process : An Overview. Pubmed. 2018. Pages : 4

(2) Docking Semi-flexible :

Une seule des molécules, le ligand, est flexible, tandis que la protéine est rigide. Ainsi, les degrés de liberté conformationnels du ligand sont échantillonnés, en plus des six degrés de translation et de rotation. Ces méthodes supposent qu'une conformation fixe d'une protéine peut correspondre à celle capable de reconnaître les ligands à ancrer. Cette hypothèse, comme déjà signalé, n'est pas toujours vérifiée.

Les algorithmes :

De nombreux algorithmes d'amarrage ont été développés depuis les années 1980. Il est souvent difficile de classer clairement chaque logiciel d'amarrage, car différents algorithmes peuvent être intégrés dans une approche multiphase. Cependant, les algorithmes d'ancrage peuvent être classés comme suit :

- **Techniques de recherche systématique :**

Dans une recherche systématique, un ensemble de valeurs discrétisées est associé à chaque degré de liberté, et toutes les valeurs de chaque coordonnée sont explorées de manière combinatoire. Ces méthodes sont subdivisées en :

- a. **Une recherche exhaustive :** C'est une recherche systématique au sens strict puisque toutes les liaisons rotatives des ligands sont examinées de manière systématique. Un certain nombre de contraintes et de critères de terminaison sont généralement établis pour limiter l'espace de recherche et éviter une explosion combinatoire.
- b. **Fragmentation :** La première mise en œuvre de la flexibilité du ligand dans l'amarrage a été introduite par DesJarlais et co.(1986), qui ont proposé une méthode faite de fragmentation du ligand, d'amarrage

rigide des fragments dans le site de liaison et de liaison subséquente des fragments. De cette façon, une flexibilité partielle est mise en œuvre au niveau des articulations entre les fragments. D'autres méthodes, définies comme une construction incrémentielle, ancrent d'abord un fragment, puis attachent progressivement les autres.

c. **Ensemble conformationnel** : Les algorithmes d'amarrage rigides peuvent être facilement enrichis par une sorte de flexibilité si un ensemble de conformateurs du ligand précédemment générés est ancré à la cible, dans une sorte de mode de sélection conformationnelle sur l'homologue du ligand.

- **Méthodes stochastiques** :

Les algorithmes stochastiques changent de façon aléatoire, au lieu de systématiquement, les valeurs des degrés de liberté du système. L'avantage de ces techniques est la vitesse, de sorte qu'elles pourraient potentiellement trouver la solution optimale très rapidement. Comme inconvénient, ils n'assurent pas une recherche complète de l'espace conformationnel, de sorte que la vraie solution peut être manquée. Le manque de convergence est partiellement résolu en augmentant le nombre d'itérations de l'algorithme. Les algorithmes stochastiques les plus connus sont :

a. **Méthodes de Monte Carlo (MC)** : Les méthodes de Monte Carlo sont basées sur l'algorithme Metropolis Monte Carlo, qui introduit un critère d'acceptation dans l'évolution de la recherche d'ancrage. En particulier, à chaque itération de l'algorithme, une modification aléatoire des degrés de liberté du ligand est effectuée. Ensuite, si le score énergétique de la pose est amélioré, le changement est accepté, sinon, il est accepté selon la probabilité exprimée dans l'équation suivante:

$$P \sim \exp \left[\frac{-(E_1 - E_0)}{k_B T} \right]$$

Où :

E1 et **E0** : sont le score énergétique avant et après la modification ;

kB : la constante de Boltzmann ;

T : la température du système.

Il s'agit de la forme originale de l'algorithme Metropolis, mais il est implémenté dans différentes variantes dans le logiciel d'amarrage.

- b. **Méthodes de recherche Tabu:** Le but de ces algorithmes est d'empêcher l'exploration de zones déjà échantillonnées de l'espace conformationnel / positionnel. Des modifications aléatoires sont effectuées sur les degrés de liberté du ligand à chaque itération. Les conformations déjà échantillonnées sont enregistrées et lorsqu'une nouvelle pose est obtenue, elle n'est acceptée que si elle n'est pas similaire à une pose précédemment explorée.
- c. **Algorithmes évolutionnaires (AE):** Ces algorithmes sont basés sur l'idée d'évolution biologique, avec les algorithmes génétiques (AG) les plus célèbres. Le concept du gène, du chromosome, de la mutation et du croisement est emprunté à la biologie. En particulier, les degrés de liberté sont codés dans les gènes, et chaque conformation du ligand est décrite par un chromosome (collection de gènes), auquel est attribué un score de remise en forme. Des mutations et des croisements se produisent au sein d'une population de chromosomes, et les chromosomes avec une meilleure condition physique survivent et remplacent les pires.
- d. **Méthodes d'optimisation de l'essaim (SO) :** Ces méthodes s'inspirent du comportement de l'essaim. L'échantillonnage des degrés de liberté d'un ligand est guidé par les informations déposées en échantillonnant déjà de bonnes poses. Par exemple, PLANTS (Korb et co., 2006) adopte un algorithme ACO (optimisation des colonies de fourmis), qui imite le

comportement des fourmis, qui communiquent le moyen le plus simple d'atteindre une source de nourriture par le dépôt de phéromones. Ici, chaque degré de liberté est associé à une phéromone. Les fourmis virtuelles choisissent des conformations compte tenu des valeurs des phéromones, et les fourmis qui réussissent contribuent au dépôt de phéromones.

- **Méthodes de simulation :**

L'exemple le plus célèbre de cette catégorie est la dynamique moléculaire, une méthode qui décrit l'évolution temporelle d'un système. Une explication plus large est donnée dans la section Dynamique Moléculaire.

Les méthodes de minimisation de l'énergie peuvent être insérées dans cette catégorie, mais en général, elles ne sont pas utilisées comme moteurs de recherche autonomes. La minimisation de l'énergie est une technique d'optimisation locale, utilisée pour amener le système au minimum le plus proche sur la surface d'énergie potentielle.⁵³

(3) Docking flexible :

Il est basé sur le concept qu'une protéine n'est pas une entité rigide passive pendant la liaison et considère à la fois le ligand et la protéine comme des homologues flexibles. Différentes méthodes ont été introduites au cours des années, certaines reposant sur le modèle de liaison à ajustement induit et d'autres sur la sélection conformationnelle.

Le grand nombre de degrés de liberté introduite par amarrage flexible rend la surface d'énergie potentielle pour une fonction de nombreuses coordonnées. Par conséquent, l'effort de calcul requis pour effectuer un calcul d'ancrage est augmenté, mais l'échantillonnage et la notation doivent être optimisés pour donner un bon équilibre entre précision et vitesse. En fait, la campagne de criblage virtuel de millions de composés

⁵³ Veronica Salmaso, Stefano Moro. Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview. Pubmed. 2018. Pages : 3-4-5.

dépend de la vitesse des calculs d'amarrage. Pour cette raison, de plus en plus d'améliorations ont été apportées au développement du nouvel algorithme, capable de rechercher en profondeur l'espace de phase mais pas au détriment de la vitesse.

Les algorithmes :

Certaines tentatives ont été faites pour introduire la flexibilité des protéines dans les calculs d'ancrage. Ces méthodes tirent parti de différents degrés d'approximation et peuvent être divisées en approches qui prennent en compte une seule protéine ou plusieurs conformations protéiques.

- **Conformation de protéine unique :**

- a. **Amarrage en douceur :** Cette méthode, décrite en premier lieu par Jiang et Kim (1991), consiste en un traitement implicite et approximatif de la flexibilité des protéines. Le terme de répulsion de van der Waals utilisé dans les fonctions de notation du champ de force est réduit, permettant de petits affrontements qui permettent un compactage ligand-protéine plus étroit. De cette façon, une sorte d'ajustement induit est simulé. Comme inconvénient, cette approche se rapproche des mouvements de protéines faibles et pourrait impliquer des poses irréelles.

- b. **Flexibilité de la chaîne latérale :** Cette stratégie introduit des conformations alternatives pour certaines chaînes latérales des protéines. Cela se fait généralement en exploitant les bases de données des bibliothèques rotamères. Certaines méthodes d'ancrage, telles que GOLD, échantillonnent certains degrés de liberté dans leur propre moteur de recherche. De toute évidence, compte tenu de la flexibilité de la chaîne latérale, les énormes variations conformationnelles de la protéine sont négligées par ces méthodes.

- **Conformations protéiques multiples :**

Plusieurs structures expérimentales peuvent être disponibles pour la même cible. De plus, un ensemble de conformations protéiques peut être obtenu via des techniques de calcul, telles que les simulations de Monte Carlo ou de dynamique moléculaire. L'idée d'amarrage de conformations protéiques multiples est de prendre en compte toutes les structures diverses, en suivant différentes stratégies possibles :

- a. **Grille moyenne** : Les structures de l'ensemble sont utilisées pour construire une seule grille moyenne, qui peut être une combinaison moyenne simple ou pondérée.
- b. **Description unie de la protéine** : Dans ce cas, les structures ne s'effondrent pas dans une grille moyenne mais sont utilisées pour construire la protéine «chimère» la plus performante. Par exemple, FlexE extrait les parties structurellement conservées des structures de l'ensemble et les utilise pour construire une structure rigide moyenne. Cette partie est fusionnée aux parties flexibles de l'ensemble de manière combinatoire, donnant un pool de « chimères » qui sont utilisées pour l'amarrage.
- c. **Conformations individuelles** : Les structures de l'ensemble sont considérées comme des conformations qui peuvent éventuellement être liées par le ligand, de sorte que divers cycles d'amarrage sont effectués, évaluant les ligands d'intérêt sur toutes les conformations cibles. De plus, un repère préliminaire évaluant les performances de différentes structures cibles dans une expérience de transbordement (cross-docking) peut être utilisé pour filtrer l'ensemble des structures.⁵⁴

⁵⁴ Veronica Salmaso, Stefano Moro. Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview. Pubmed. 2018. Pages : 3-4-5.

b) Fonctions de notation (Score) :

La procédure de docking permet de générer une liste de complexes représentant les modes d'association favorables entre le ligand et le récepteur macromoléculaire. L'étape suivante consiste à évaluer ces complexes, afin de trouver celui ou ceux les plus susceptibles de reproduire au mieux le mode d'association réel. L'association entre protéines et ligands est gouvernée par plusieurs paramètres thermodynamiques :

- Les interactions hydrophobes ;
- Les interactions électrostatiques ;
- Les liaisons hydrogène ;
- Les effets de solvation et les effets d'entropie.

Théoriquement, le complexe est favorable si la variation d'énergie libre globale de complexation est négative ($\Delta G_{\text{complexation}} < 0$).

En pratique, l'évaluation de l'énergie libre des complexes est une tâche souvent coûteuse d'un point de vue informatique, ce qui limite son utilisation en routine.⁵⁵ De ce fait, des méthodes approximatives ont été développées pour distinguer (évaluer et classifier) les meilleurs complexes parmi ceux générés par une procédure de docking : les fonctions de score. Selon les principes utilisés dans leur conception, les fonctions de score sont classées en : fonctions de score basées sur **des champs de force**, fonctions de **score knowledge-based** et fonctions de **score empiriques**. Ces fonctions de score sont construites à partir de règles fondées sur une analyse statistique des complexes protéine-ligand résolus expérimentalement.

La fonction PMF (**Potential of Mean Force**) fait partie de cette classe de fonction⁵⁶. Il s'agit d'une technique de classement de complexes qui combine les résultats individuels de plusieurs

⁵⁵D. Duhovny, R. Nussinov, H.J. Wolfson, Efficient Unbound Docking of Rigid Molecules. Algorithms in Bioinformatics. 2^{ème} édition. 2002. Pages : 185-186.

⁵⁶ M. Feher. Consensus Scoring for Protein–Ligand Interactions. Drug Discovery Today. 2006. Pages 421-428.

fonctions de score afin de compenser les faiblesses des unes avec les forces des autres, en augmentant ainsi la fiabilité du résultat final.

Le principe consiste à vérifier la fréquence à laquelle chaque complexe apparaît parmi les X complexes les mieux classés selon différentes fonctions de score (X = 5 ou 10 le plus souvent). D'un point de vue statistique, plus cette fréquence est élevée pour un certain complexe, plus la probabilité que ce complexe représente le réel mode d'interaction protéine-ligand est élevée, vu qu'il est reconnu comme tel par plusieurs fonctions de score distinctes.⁵⁷

(1) Fonctions de notation basées sur le champ de force :

Le champ de force est un concept typique de la mécanique moléculaire qui se rapproche de l'énergie potentielle d'un système avec une combinaison de composants liés (intramoléculaires) et non liés (intermoléculaires). En amarrage moléculaire, les composants non liés sont généralement pris en compte, avec éventuellement l'ajout des termes liés au ligand, notamment les composants en torsion. Les composants intermoléculaires comprennent le terme de van der Waals, décrit par le potentiel de Lennard-Jones, et le potentiel électrostatique, décrit par la fonction Coulomb, où un diélectrique dépendant de la distance peut être introduit pour imiter l'effet de solvant. Cependant, des termes supplémentaires ont été ajoutés aux fonctions de notation du champ de force, tels que les termes de solvation.

(2) Fonctions de score knowledge-based :

Ces fonctions sont la somme de divers termes énergétiques empiriques tels que van der Waals, électrostatique, liaison hydrogène, désolvation, entropie, hydrophobie, etc., qui sont pondérés par des coefficients optimisés pour reproduire les données d'affinité de liaison d'un entraînement défini par l'ajustement des moindres carrés.

⁵⁷B. Florent, Cours On Line ; " Le Docking Moléculaire", Université De Paris7, Itodys(Cnrs Umr 7086), 2014.

(3) Fonctions de score empirique :

Ces méthodes supposent que les contacts ligand-protéine statistiquement plus explorés sont corrélés avec des interactions favorables. À partir d'une base de données de structures, les fréquences des contacts des paires d'atomes ligand-protéine sont calculées et converties en une composante énergétique. Lors de l'évaluation d'une pose, les composants énergétiques tabulés susmentionnés sont résumés pour toutes les paires d'atomes de ligand protéines, donnant le score de la pose.

Une autre stratégie consiste à combiner plusieurs fonctions de notation conduisant à la notation dite de consensus. De plus, de nouvelles fonctions de notation ont été développées : par exemple, basées sur les technologies d'apprentissage automatique, les empreintes digitales d'interaction et les tentatives avec des scores de mécanique quantique.⁵⁸

Un grand nombre de programmes (commerciaux ou non) de docking moléculaire sont disponibles. Parmi ceux-ci, nous citerons par exemple AUTODOCK, FLEXX, GOLD, DOCK, SURFLEX, MOLEGRO VIRTUAL DOCKER, UCSF CHIMERA et Schrödinger (Glide) etc. Ils diffèrent les uns des autres sur la manière de représenter le système moléculaire et la manière de déterminer le score de docking (fonction de score).

Effet Solvant :

Les protéines en solution sont entourées de molécules d'eau. Les molécules d'eau autour des protéines s'organisent en coquilles d'hydratation qui présentent des fluctuations corrélées. Ils sont responsables du criblage électrostatique et apportent une contribution importante à la reconnaissance et à la catalyse des substrats enzymatiques et à la reconnaissance moléculaire en général.

L'association hydrophile caractérise la plupart des complexes protéiques non obligatoires. De plus, dans les interactions transitoires protéine-protéine, qui sont à la base de la plupart des processus cellulaires, l'eau joue un rôle essentiel de médiateur. Bien que de plus grande taille, les

⁵⁸ Veronica Salmaso, Stefano Moro. Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview. Pubmed. 2018. Pages : 2 - 3.

interfaces protéine-protéine (IPP) constituent des sites de liaison plus faibles par rapport aux petites molécules. Les IPP sont de plus en plus ciblés dans la conception de médicaments, qui entre maintenant dans l'ère de la biologie des systèmes. Le développement réussi de médicaments ciblant de telles interfaces protéine-protéine bénéficie indubitablement d'une prédiction fiable des molécules d'eau inter-faciales.⁵⁹

Jusqu'à présent, un certain nombre d'approches mathématiques modernes ont été mises en œuvre dans les logiciels d'amarrage moléculaire, tels que: les algorithmes de Monte Carlo (ICM, GlamDock), les algorithmes génétiques (AutoDock, Fitted, Gold, MolDock), la construction incrémentale d'une pose optimale de ligand (DOCK, FlexX, Surflex), analyse systématique des minima possibles à l'aide de recherches de graphiques (eHits), d'algorithmes utilisant des fonctions de notation hiérarchique pour un ajustement de forme brut et une optimisation plus fine de la pose de ligand (QXP, LigandFit, Glide).⁶⁰

Docking moléculaire et mécanique quantique, un outil mécaniste combiné:

Une compréhension détaillée des mécanismes des enzymes au niveau atomique et électronique est d'une importance cruciale dans la recherche biomédicale. Cela nécessiterait de résoudre la mécanique quantique (MQ) des molécules, et donc, les coûts de calcul des méthodes de mécanique quantique ab initio ont limité leur application. Il est, par exemple, ténu d'élucider un mécanisme enzymatique complet, et par conséquent, des méthodes ont été conçues pour approximer le traitement. Plusieurs groupes ont utilisé des approches combinées où les calculs utilisent généralement un champ de force de mécanique moléculaire (MM) pour le système dans son ensemble et appliquent un traitement ab initio (MQ) au site d'intérêt. En utilisant cette méthode MQ / MM, ils ont pu aborder différents aspects des systèmes biologiques étudiés tels que les propriétés électroniques, les sites d'interaction ou même les changements de conformation se

⁵⁹ Jerome de Ruyck, Guillaume Brysbaert, Ralf Blossey, Marc F Lensink. Molecular docking as a popular tool in drug design, an in-silico travel. Pubmed. 2018. Pages: 6 - 7.

⁶⁰ Fedor N. Novikov, Ghermes G. Chilov. Molecular docking: theoretical background, practical applications and perspectives. Mandeleev volume 19. 2009. Pages : 237 - 238

produisant dans les sites actifs des protéines. De nos jours, une application plus avancée de cette approche est la méthode ONIOM.⁶¹ (**Voir Mécanique Quantique**)

⁶¹ Jerome de Ruyck, Guillaume Brysbaert, Ralf Blossey, Marc F Lensink. Molecular docking as a popular tool in drug design, an in-silico travel. Pubmed. 2018. Page: 2

Partie Pratique

IV. Partie pratique :

Le but de ce travail est la conception de nouveaux ligands antagonistes muscariniques M3 dont l'affinité pour le récepteur est comparable à celle de tiotropium qui sert de molécule de référence.

A. Matériel et méthodes :

1. Matériel :

a) Ordinateurs :

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

- Un processeur Intel(R) Core i5-6200U 2.30 GHz 2.40 GHz avec carte graphique intégrée (Intel HD graphics 520) + carte graphique dédiée (NVIDIA GeForce 940MX). Avec 8GB de RAM.
- Un processeur Intel(R) Core i3-3217U 1.80 GHz 1.80 GHz avec carte graphique intégrée (Intel HD 4000). Avec 4GB de RAM.
- Un processeur Intel(R) Core i3-6006U 2.00 GHz 2.00 GHz avec carte graphique intégrée (Intel HD graphics 520). Avec 4GB de RAM.

b) Logiciels utilisés :

(1) Molegro Virtual Docker :

Molegro Virtual Docker est un programme de simulation de docking protéine-ligand qui nous permet de réaliser des simulations d'amarrage dans un paquet de calcul entièrement intégré. MVD a été appliqué avec succès à des centaines de protéines différentes, avec des performances d'amarrage similaires à celles d'autres programmes d'amarrage tels que AutoDock 4 et AutoDock Vina.⁶²

La version 6 du MVD offre la possibilité d'appliquer quatre algorithmes de recherche : MolDock Optimizer (MDO) (basé sur l'évolution différentielle), MolDock Simplex Evolution (MDSE) (un algorithme modifié basé sur l'algorithme de recherche locale Nelder-Mead), Iterated Simplex (IS) (basé sur l'algorithme Nelder-Mead) et simplex itéré avec optimisation des colonies

⁶² Walter Filgueira de Azevedo Jr. Docking Screens for Drug Discovery. 1^{ère} édition .2019. Page : 149.

de fournis (ISACO). En outre, il est possible de choisir quatre fonctions de notation dans chaque algorithme de recherche. De plus, il est possible de considérer la présence de molécules d'eau dans le système. En résumé, nous pouvons dire que nous avons 32 combinaisons des algorithmes de recherche, des fonctions de notation et de la présence de molécules d'eau dans la simulation, comme le montre le **tableau 1**.⁶³

Tableau 1 : Combinaisons d'algorithmes de recherche et de fonctions de notation disponibles dans MVD

Search algorithm	Scoring function	Presence of water
Iterated Simplex (Ant Colony Optimization)	MolDock Score	Yes/no
Iterated Simplex (Ant Colony Optimization)	MolDock Score [GRID]	Yes/no
Iterated Simplex (Ant Colony Optimization)	Plants Score	Yes/no
Iterated Simplex (Ant Colony Optimization)	Plants Score [GRID]	Yes/no
Iterated Simplex	MolDock Score	Yes/no
Iterated Simplex	MolDock Score [GRID]	Yes/no
Iterated Simplex	Plants Score	Yes/no
Iterated Simplex	Plants Score [GRID]	Yes/no
MolDock (Simplex Evolution) (SE)	MolDock Score	Yes/no
MolDock (Simplex Evolution) (SE)	MolDock Score [GRID]	Yes/no
MolDock (Simplex Evolution) (SE)	Plants Score	Yes/no
MolDock (Simplex Evolution) (SE)	Plants Score [GRID]	Yes/no
MolDock Optimizer	MolDock Score	Yes/no
MolDock Optimizer	MolDock Score [GRID]	Yes/no
MolDock Optimizer	Plants Score	Yes/no
MolDock Optimizer	Plants Score [GRID]	Yes/no

(2) Chems sketch :

ACD / ChemSketch freeware est un package de dessin qui vous permet de dessiner des structures chimiques, y compris des structures organiques, organométalliques, polymères etc...Il comprend également des fonctionnalités telles que le calcul des propriétés moléculaires (par exemple, poids moléculaire, densité, réfraction molaire, etc.), le nettoyage et la visualisation des structures 2D et 3D, la fonctionnalité de dénomination des structures (moins de 50 atomes et 3 anneaux) et la prédiction de logP.

⁶³ Walter Filgueira de Azevedo Jr. Docking Screens for Drug Discovery. 1^{ère} édition .2019. Page : 151

(3) Chemicalize :

Chemicalize est une plate-forme en ligne pour les calculs chimiques, la recherche et le traitement de texte. Il est développé et détenu par ChemAxon et propose divers outils de chimie-informatique dans le modèle freemium : prédictions des propriétés chimiques, recherche basée sur la structure et le texte, validation des ligands aux règles, traitement chimique du texte et vérification des composés conformément aux réglementations nationales de différents pays.

2. Méthodes :

a) *Choix de la méthode :*

On a utilisé le docking semi flexible dans lequel on a considéré qu'une seule des molécules, le ligand, comme flexible, tandis que la protéine (récepteur) est rigide.

De nombreux algorithmes d'amarrage sont disponibles parmi lesquelles on a choisi celles des méthodes stochastiques pour la simple raison de la vitesse de sorte qu'elles pourraient potentiellement trouver la solution optimale très rapidement. Et pour contourner le problème de la recherche complète de l'espace conformationnel, de sorte que la vraie solution peut être manquée, on a augmenté le nombre d'itérations de l'algorithme.

b) *Téléchargement et traitement de protéine :*

- On commence par l'ouverture du programme Molegro Virtual Docker (MVD).
- On choisit la fonction "**File**".
- On appuie sur "Download PDB molécule" et entrer le code de récepteur voulu, dans notre cas pour télécharger le récepteur muscarinique M3 co-cristallisé avec le Tiotropium ; on écrit le code : **4daj**. (Le téléchargement a été exécuté à partir de la base de données "Book haven Protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb))
- Dans la fenêtre suivante on doit sélectionner quelle molécule on veut ajouter à la zone de travail et corriger les éventuelles erreurs dans la structure du récepteur.
- Après, dans la zone de travail, une clique avec le bouton droite de la souris sur la tâche : Protéines, et on choisit "**Create Surfaces**" pour préparer le programme à scanner et trouver les éventuels sites d'actions.

- On refait la même opération en choisissant “**Detect cavities**” pour trouver les sites d’actions.

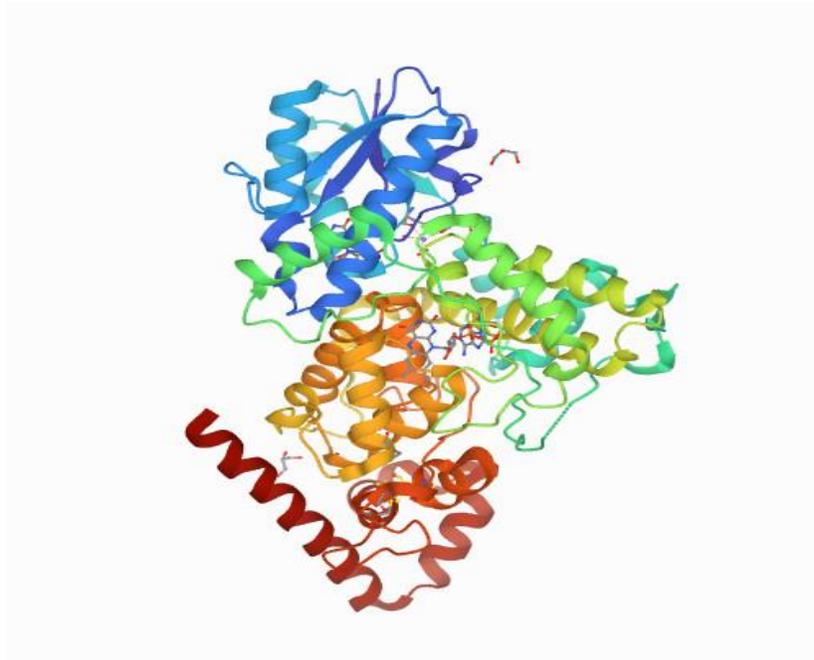


Figure 16 structure du récepteur M3 co-cristallisé avec Tiotropium

c) Docking de l’acétylcholine (ligand naturel) :

Il faut télécharger la molécule de l’acétylcholine depuis le site Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetylcholine>) avant de faire le docking. Après téléchargement on procède comme suit :

- On clique sur “**File**”.
- On ajoute la molécule de l’acétylcholine.
- Dans la zone de travail, on appuie sur la fonction “**Docking**”.
- S’affiche une fenêtre où on règle les paramètres de docking.

- On doit sélectionner le ligand qu'on doit faire le docking (on doit choisir l'acétylcholine). On appuie sur **Next**.
- Dans cette interface on doit choisir la fonction du score comment doit être exprimée ; on choisit le score : **MolDock score**. Et en bas, on doit choisir le site actif, qui est la cavité la plus grande. On appuie sur **Next**.
- Dans cette figure on doit choisir l'algorithme de la recherche ; on choisit : **MolDock Optimizer**. On appuie sur **Next**.
- Dans cette figure, le mode et le nombre de poses doit être configuré ; on modifie le nombre de poses pour : **10**. On appuie sur **Next**.
- Les deux fenêtres suivantes montrent les erreurs et ses descriptions. On appuie sur **Next**.
- La fenêtre suivante concerne les processeurs du docking, et le lieu où on va enregistrer les résultats du docking.
- On appuie sur **Start** pour démarrer le docking

Remarque : On a fixé le nombre de poses à 10 parce que c'est suffisant pour la méthode stochastique pour chasser la meilleure pose et tenant compte de nos ressources informatiques limitées.

Moldock Score :

La fonction de notation MolDock (MolDock Score) utilisée par MVD est dérivée des fonctions de notation PLP initialement proposées par Gehlhaar et al. Et plus tard étendu par Yang et al. La fonction de notation MolDock améliore encore ces fonctions de notation avec un nouveau terme de liaison hydrogène et de nouveaux schémas de charge. La fonction de notation d'amarrage, est définie par les termes énergétiques suivants :

$$E_{score} = E_{inter} + E_{intra}$$

Où E_{inter} est l'énergie d'interaction ligand-protéine :

$$E_{inter} = \sum_{i \in \text{ligand}} \sum_{j \in \text{protein}} \left[E_{PLP}(r_{ij}) + 332.0 \frac{q_i q_j}{4r_{ij}^2} \right]$$

La sommation couvre tous les atomes lourds du ligand et tous les atomes lourds de la protéine, y compris tous les atomes de cofacteur et les atomes de molécule d'eau qui pourraient être présents. Le terme E_{PLP} est un potentiel linéaire par morceaux décrit ci-dessous. Le deuxième terme décrit les interactions électrostatiques entre les atomes chargés. C'est un potentiel de Coulomb avec une constante diélectrique dépendante de la distance donnée par : $D(r) = 4r$. La valeur numérique de 332,0 fixe les unités de l'énergie électrostatique en kilocalories par mole. Pour s'assurer qu'aucune contribution d'énergie ne peut être supérieure à la pénalité de choc, l'énergie électrostatique est coupée au niveau correspondant à une distance de 2,0 Å pour des distances inférieures à 2,0 Å.

E_{PLP} est un « potentiel linéaire par morceaux » utilisant deux ensembles différents de paramètres : un ensemble pour approcher le terme stérique (Van der Waals) entre les atomes, et un autre potentiel plus fort pour les liaisons hydrogènes. Le potentiel linéaire est défini par la forme fonctionnelle suivante :

$$E_{PLP}(0) = A_0, E_{PLP}(R_1) = 0, E_{PLP}(R_2) = E_{PLP}(R_3) = A_1, E_{PLP}(r) = 0 \text{ for } r \geq R_4$$

Et est interpolée linéairement entre ces valeurs.⁶⁴

Moldock Score Optimizer:

L'algorithme de recherche d'ancrage (MolDock Optimizer) utilisé dans MVD est basé sur un algorithme évolutif (AE).

Fondamentalement, un AE consiste en une population d'individus (solutions candidates), qui est exposée à une variation aléatoire au moyen d'opérateurs de variation, tels que la mutation et la recombinaison.⁶⁵

⁶⁴ Molegro Virtuel Docker : User Manuel. 2008. Page 219-220

⁶⁵ Molegro Virtuel Docker : User Manuel. 2008. Page 226.

Résultat et discussion :

Tableau 2 : Les score du docking de 10 meilleures poses de l'acétylcholine

Poses	MolDock
1	-92.3239
2	-88.4343
3	-87.6939
4	-87.4706
5	-86.9325
6	-85.1744
7	-85.0592
8	-84.5013
9	-84.3657
10	-82.5544

Les différentes interactions entre l'acétylcholine et le site actif :

Pour qu'on fasse apparaître les interactions on procède comme suit :

- Cliquer sur « **Ligand Map** » pour l'afficher à coté dans sa forme 2D.
- Finalement on clique sur « **Show Interactions** », et on coche « **Hydrogen Bond** », « **Electrostatic Interactions** », « **Stéric Interactions** » pour afficher les interactions du ligand avec les différents acides aminés du récepteur.

Liaison hydrogènes (ligne bleu pointillée) : on a deux liaisons hydrogènes :

- Entre l'oxygène (en double liaison) de la fonction ester principale et l'azote de la fonction amide du radical du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -0.488979 kilocalories par mole et longueur de 2.61967 Å°.
- Entre l'oxygène de la fonction ester et la fonction alcool du radical du résidu cystéine 532 ; d'une énergie de -2.5 kilocalories par mole et une longueur de 2.92996 Å°.

Interaction électrostatique (ligne et chapeau vert) : on a une seule interaction entre "COO⁻" de l'acide aspartique 147 et l'ammonium quaternaires "N⁺" du cycle tropinique ; d'une énergie de -27357 kilocalories par mole et une longueur de 3.8948 Å°.

Interactions stériques : Il y a 3 interactions :

- Entre le CH₃ lié à l'ammonium et le radical de tyrosine 533.
- Entre le résidu asparagine 507 et l'oxygène (en double liaison) de la fonction ester principale.
- Entre l'oxygène de la fonction ester principale et le résidu cystéine 532.

Remarque : l'acétylcholine ne contient aucun carbone asymétrique.

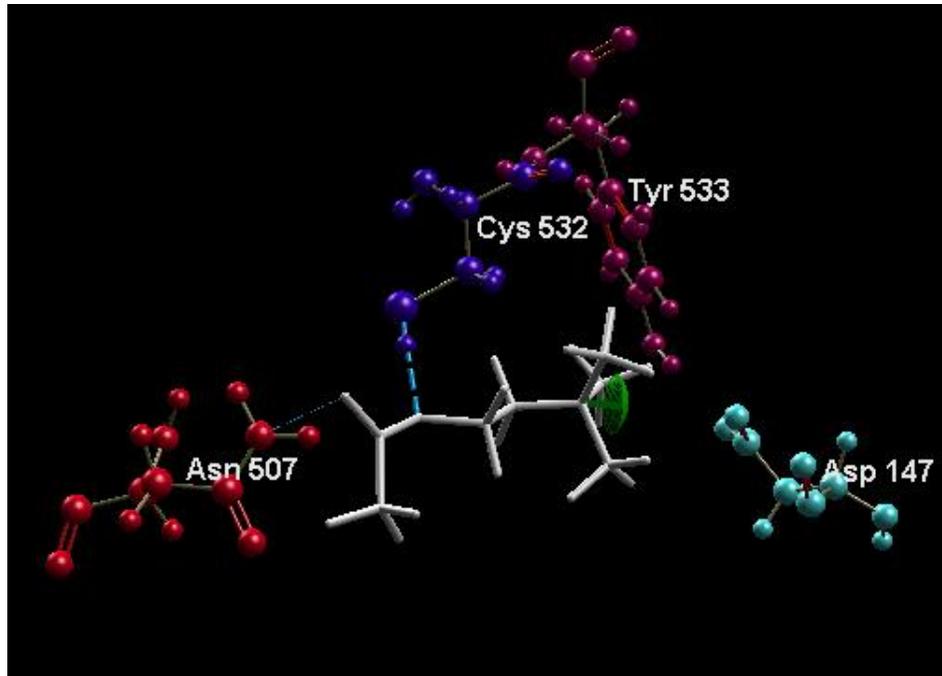


Figure 18 : Les interactions de l'acétylcholine dans le site actif en 3D

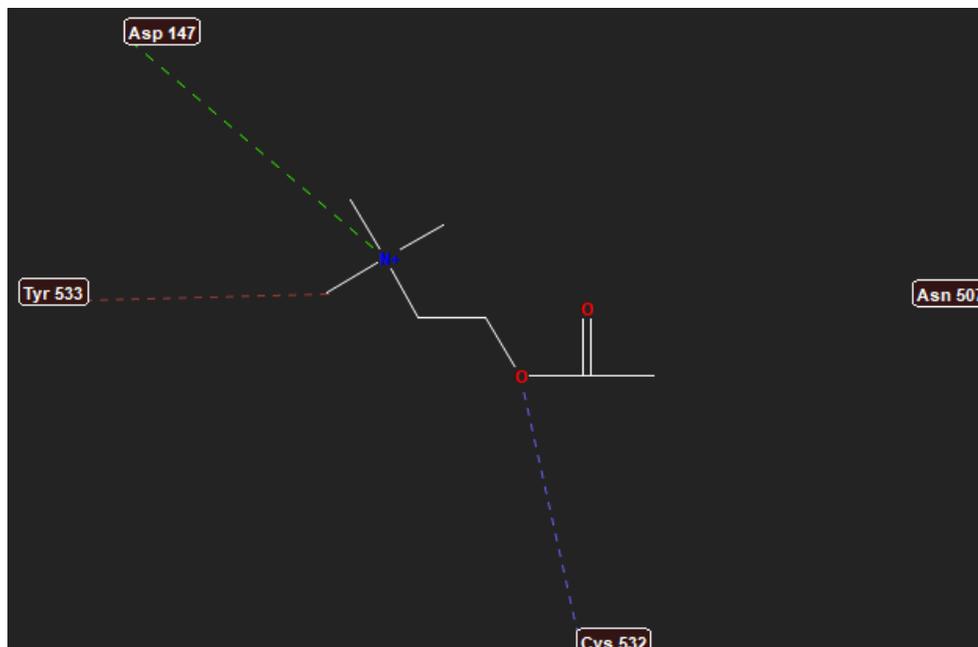


Figure 18 : Les interactions de l'acétylcholine dans le site actif en 2D

d) Docking du ligand co-cristallisé (Tiotropium) :

- Dans la zone de travail, on appuie sur la fonction “**Docking**” et on sélectionne “**Docking Wizard**”.
- S’affiche une fenêtre où on règle les paramètres de docking.
- On sélectionne le ligand qu’on doit faire le docking (on doit choisir le ligand co-cristallisé). En bas de la fenêtre, on choisit le ligand de référence-qui est notre ligand : Tiotropium- pour les calculs de RMSD qui sert à valider le docking. On appuie sur **Next**.
- Dans cette interface on doit choisir la fonction du score ; on choisit la fonction : **MolDock score**. Et en bas, on doit choisir le site actif, qui est la cavité la plus grande. On appuie sur **Next**.
- Dans cette figure on doit choisir l’algorithme de la recherche ; on choisit : **MolDock Optimizer**. On appuie sur **Next**.
- Dans cette figure, le mode et le nombre de poses doit être configuré ; on modifie le nombre de poses pour : **10**. On appuie sur **Next**.
- Les deux fenêtres suivantes montrent les erreurs et ses descriptions. On appuie sur **Next**.
- La fenêtre suivante concerne les processeurs du docking, et le lieu où on va enregistrer les résultats du docking.
- On appuie sur **Start** pour démarrer le docking.

RMSD :

Un certain nombre de méthodes ont été signalées pour valider les programmes d’amarrage et les fonctions de notation. Une méthode couramment utilisée est la sélection de pose, grâce à laquelle des programmes d’amarrage sont utilisés pour ancrer dans le site actif de la cible un composé avec une conformation et une orientation connue, généralement à partir d’une structure de co-cristal.

Les programmes qui sont capables de renvoyer des poses en dessous d’une valeur présélectionnée de l’écart quadratique moyen (RMSD) de la conformation connue (généralement 1,5 ou 2 Å selon la taille du ligand) sont considérés comme ayant réussi. La sélection de la pose est ensuite suivie d’une notation et d’un classement pour étudier laquelle des fonctions de notation

disponibles classe le plus précisément les poses par rapport à leurs valeurs RMSD.⁶⁶ En bioinformatique, la déviation quadratique moyenne des positions atomiques (ou simplement root-mean-square deviation, RMSD) est la mesure de la distance moyenne entre les atomes (généralement les atomes du squelette) des protéines superposées. Notez que le calcul RMSD peut être appliqué à d'autres molécules non protéiques, telles que de petites molécules organiques. RMSD est la mesure quantitative la plus couramment utilisée de la similitude entre deux coordonnées atomiques superposées. Les valeurs RMSD sont présentées en Å et calculées par :

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_i^2},$$

Où le moyennage est effectué sur les n paires d'atomes équivalents et d_i est la distance entre les deux atomes de la ième paire. RMSD peut être calculé pour n'importe quel type et sous-ensemble d'atomes ; par exemple, les atomes de Ca de la protéine entière, les atomes de Ca de tous les résidus dans un sous-ensemble spécifique (par exemple, les hélices transmembranaires, la poche de liaison ou une boucle), tous les atomes lourds d'un sous-ensemble spécifique de résidus, ou tous les atomes lourds d'un ligand à petites molécules.

⁶⁶ Kirk E. Hevener, Wei Zhao, David M. Ball, Kerim Babaoglu, Jianjun Qi, Stephen W. White and Richard E. Lee. 2009. Page 2.

Résultat et discussion :

Tableau 3 : Les score du docking de 10 meilleures poses du Tiotropium

Poses	MolDock	RMSD
1	-146.468	2.03221
2	-143.795	3.45167
3	-133.96	1.72606
4	-131.702	2.05205
5	-130.145	2.43229
6	-129.279	1.95918
7	-129.232	2.07728
8	-125.445	3.32236
9	-125.376	8.93191
10	-124.517	10.4199

La validation du docking : le docking est **valide** si une des valeurs de RMSD est inférieure à 2.

Si la valeur est entre 2 et 3 le docking est **bon**. S'il est supérieur à 3 le docking est **non valide**.

Dans notre cas le docking est valide puisqu'on a deux valeurs des poses 3 et 6 sont inférieure à 2.

On a aussi obtenu l'énergie minimum (=MolDock) de meilleure pose de Tiotropium qui égale -146.468 donc la plus stable avec une bonne affinité pour le site actif.

Les différentes interactions entre Tiotropium et le site actif :

Liaison hydrogènes : on a 2 liaisons hydrogènes :

- Entre "OH" de tiotropium et l'oxygène de la fonction amide du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -2.47659 kilocalories par mole et longueur de 3.10468 Å.

- Entre l'oxygène de la fonction carbonyle de tiotropium et l'azote de la fonction amide du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -2.47973 kilocalories par mole et longueur de 3.10405 Å°.

Interaction électrostatique : on a une seule interaction entre "COO⁻" de l'acide aspartique 147 et l'ammonium quaternaire "N⁺" du cycle tropinique ; d'une énergie de -2.51454 kilocalories par mole et longueur de 4.06251 Å°.

Interactions stériques : Il y a 5 interactions :

- Entre l'oxygène aliphatique de la fonction ester et le résidu du Tryptophane 503.
- Entre le CH3 lié à l'ammonium et le résidu acide aspartique 147.
- Entre le deuxième CH3 lié à l'ammonium et le résidu serine151.
- Entre le cycle tropinique et le résidu cystéine 532.
- Entre le résidu asparagine 507 et l'oxygène de la fonction ester principale en (double liaison).

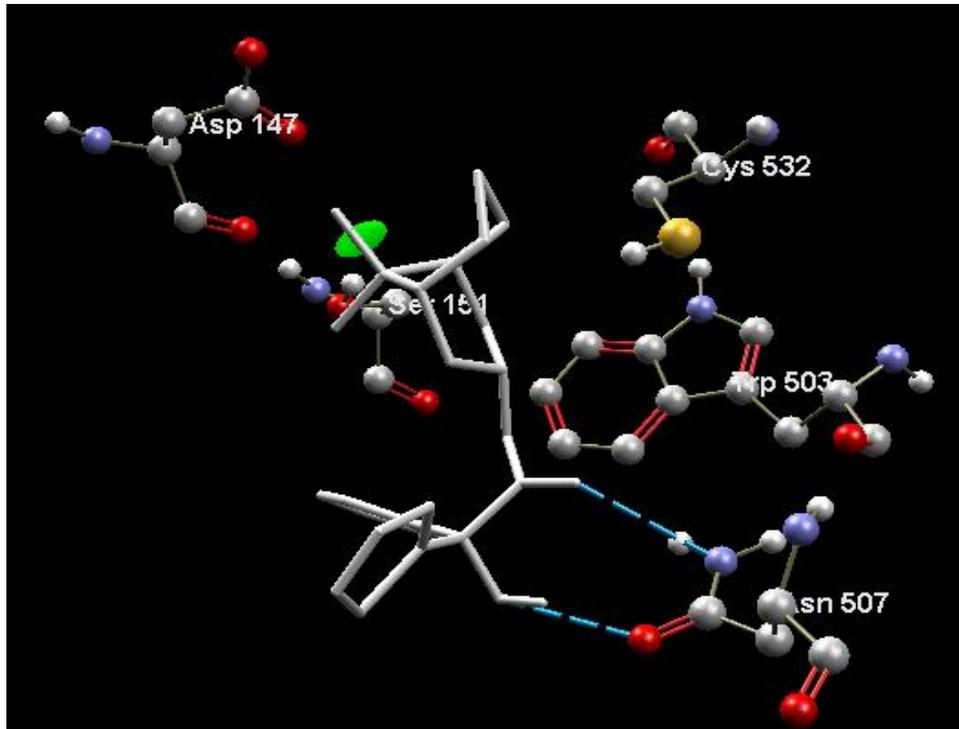


Figure 20 : Les différents interactions du tiotropium dans le site actif en 3D

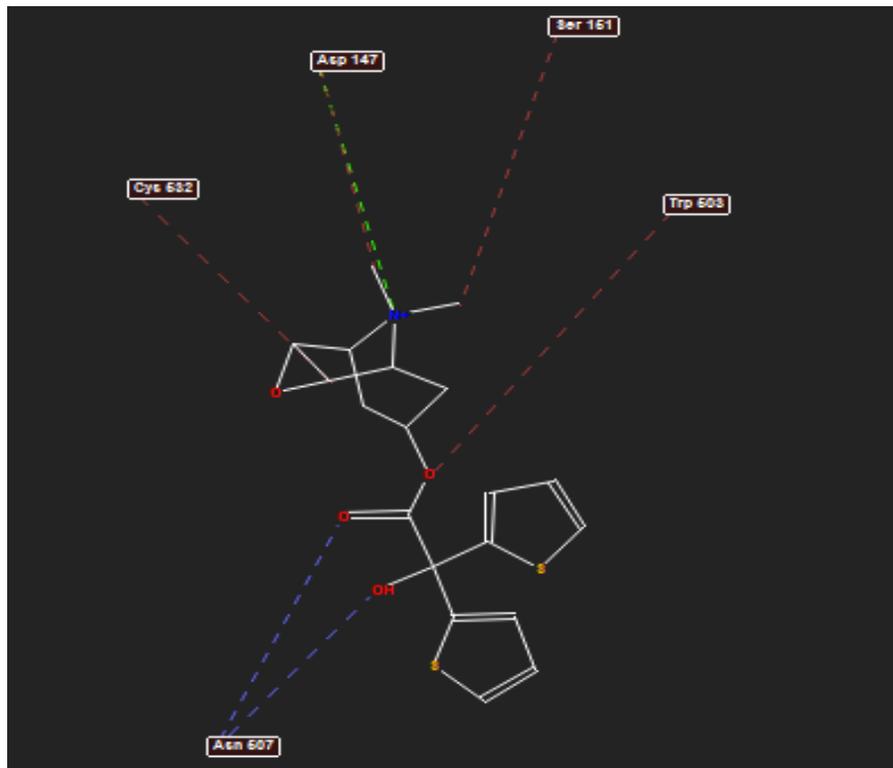


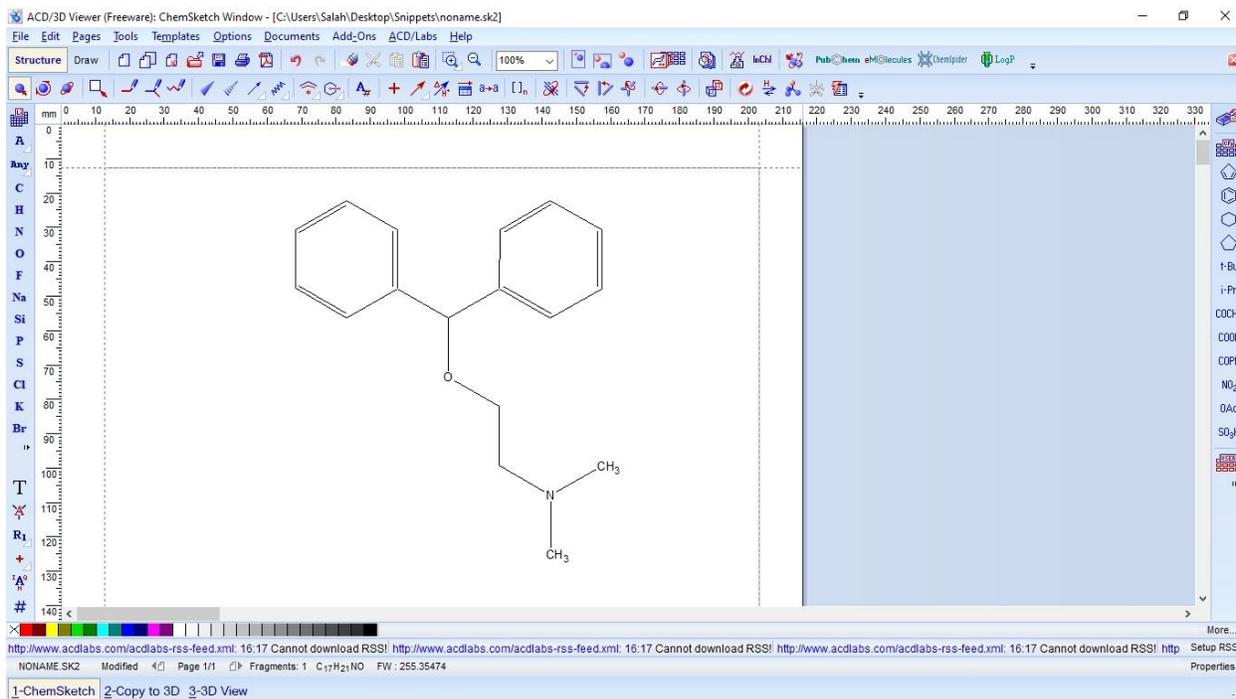
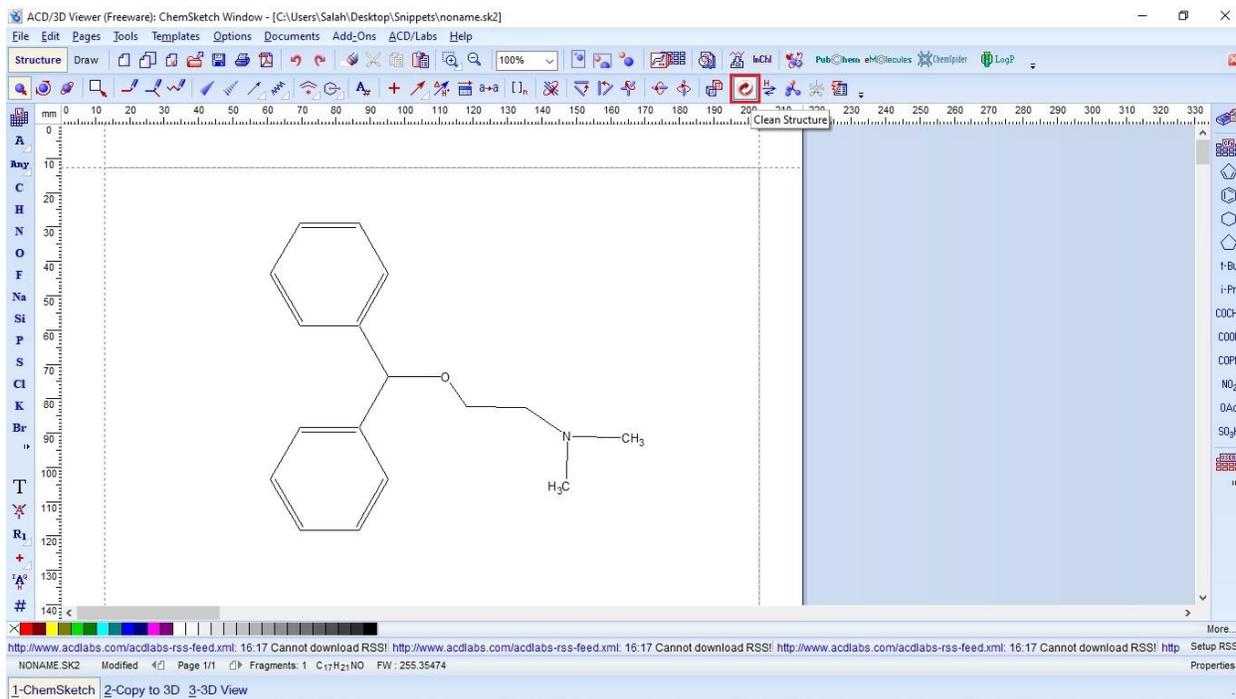
Figure 20 : Les différents interactions du tiotropium dans le site actif en 2D

e) Conception et docking des ligands :

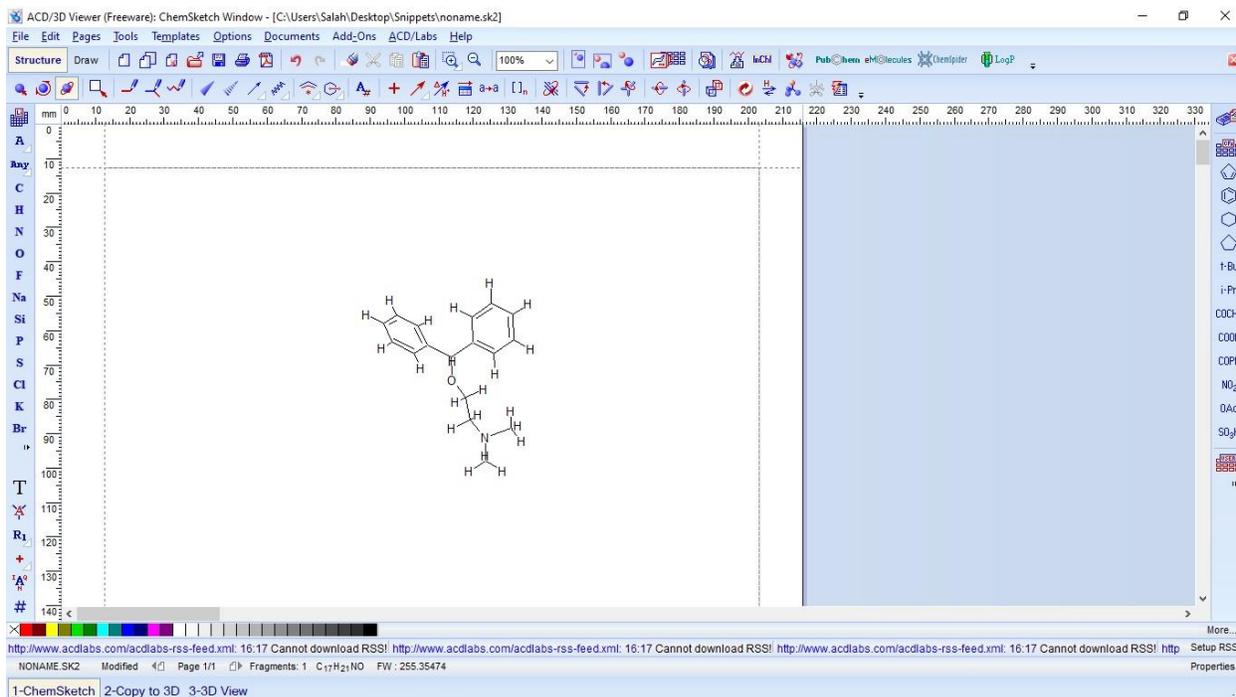
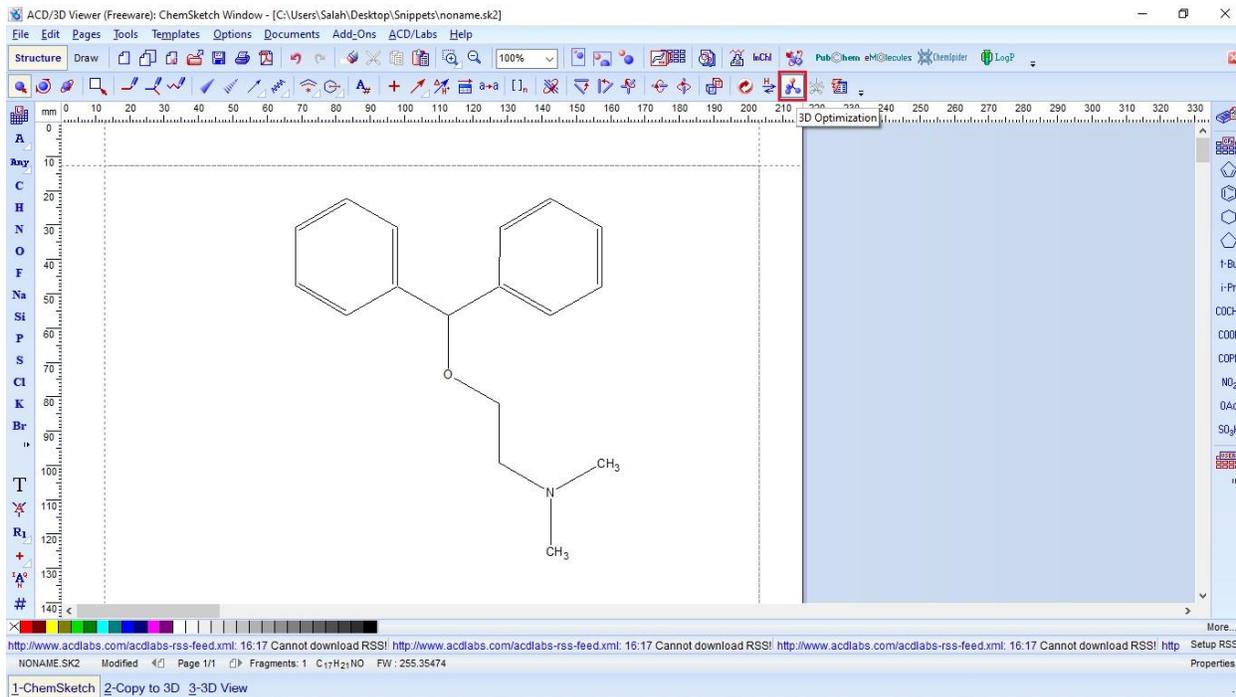
La structure de base du ligand est constituée de Carbone (C), d'Hydrogène (H), d'Azote (N) et d'Oxygène (O), le nombre de chaque atome est déterminé selon la fonction utilisée et les radicaux employés.

- Trois fonctions sont utilisées dans ce cas et sont comme suit : Ester, Ether, Alcool.
- Pour chaque fonction et selon les radicaux choisis, un certain nombre de molécules doivent être conçues (en total 32 molécules c.-à-d. 12 molécules pour chaque fonction Ester et Ether et 8 molécules pour la fonction Alcool sachant que chaque molécule doit avoir 10 poses).
- R_1 , R_2 et R_3 sont des radicaux attachés à la partie de la molécule où se situe la fonction souhaitée alors que R_4 et R_5 sont des radicaux de la fonction amine.
- Ils sont ensuite ancrés dans le site actif du récepteur par le programme de Molegro de docking virtuel et parmi les 32 molécules sont choisies celles qui ont le Score le plus faible.
- Tout d'abord on commence par la conception de la molécule de base à l'aide du programme ChemSketch. C'est un programme qui aide à concevoir la molécule en 2D et puis la projeter en 3D pour l'ancrer ultérieurement au récepteur.

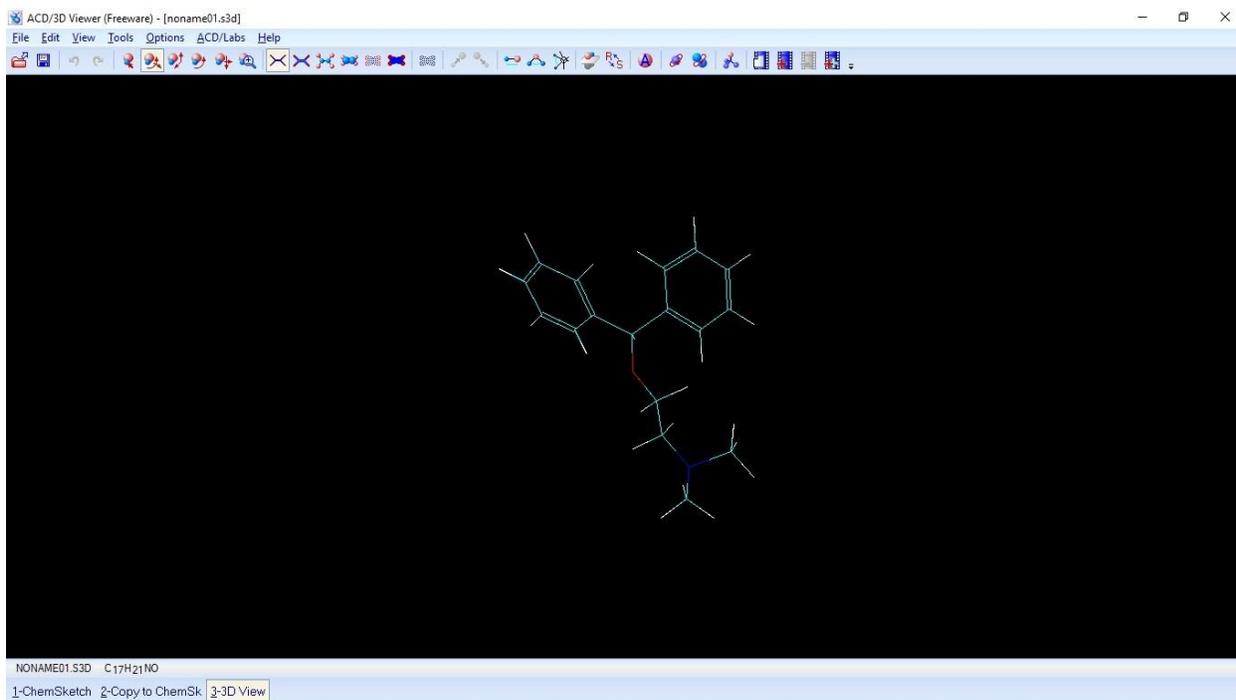
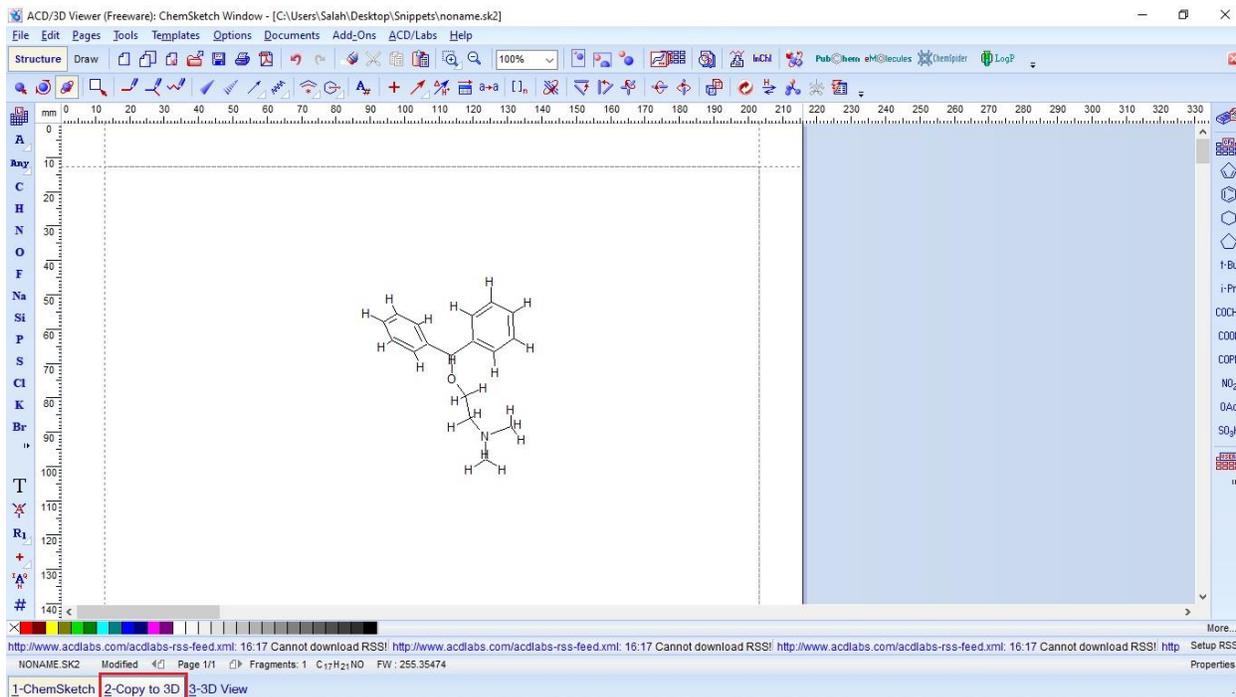
- Ensuite après que la molécule est dessinée sur le plan bidimensionnel, on aligne la structure en appuyant sur l'icône « **Clean structure** ».



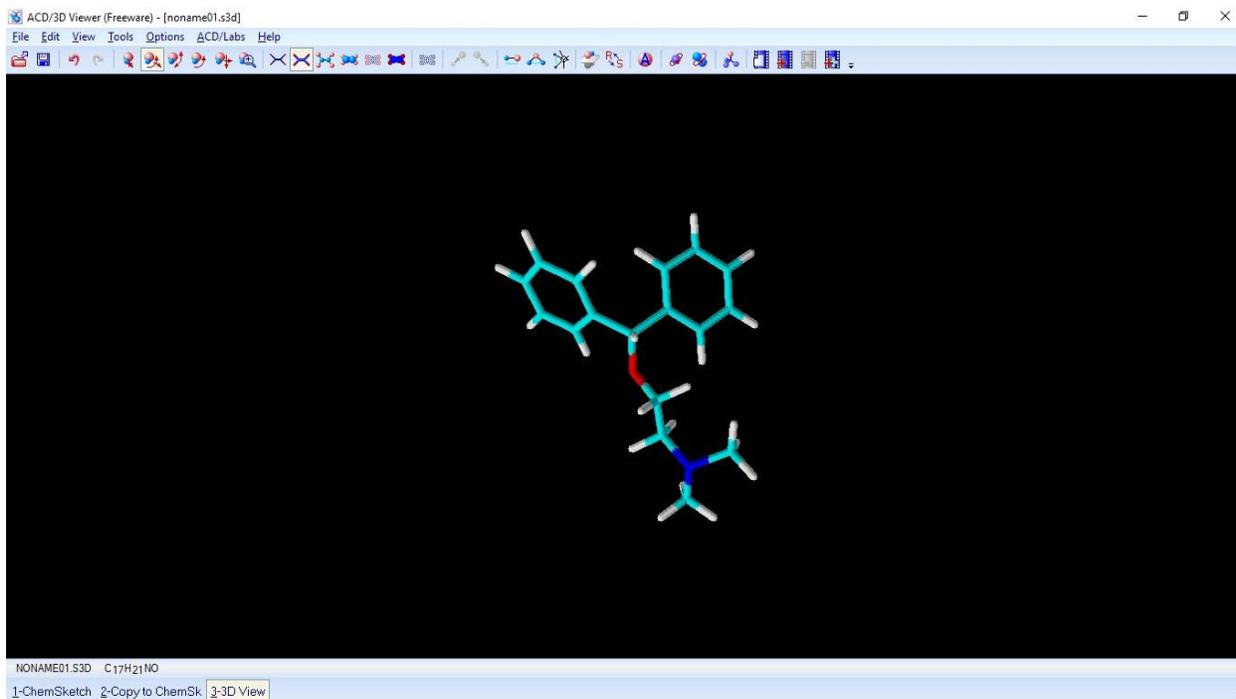
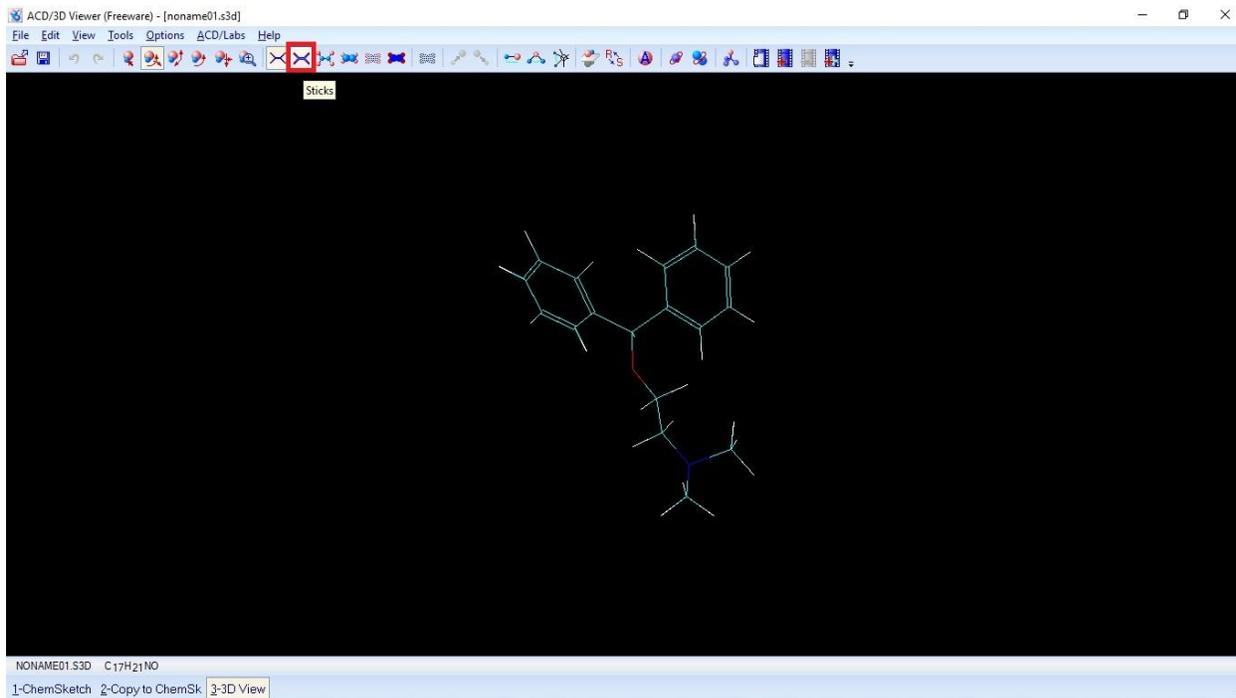
- On appuie ensuite sur l'icône « **3D Optimization** » pour que la molécule soit préparée à la projection 3D.



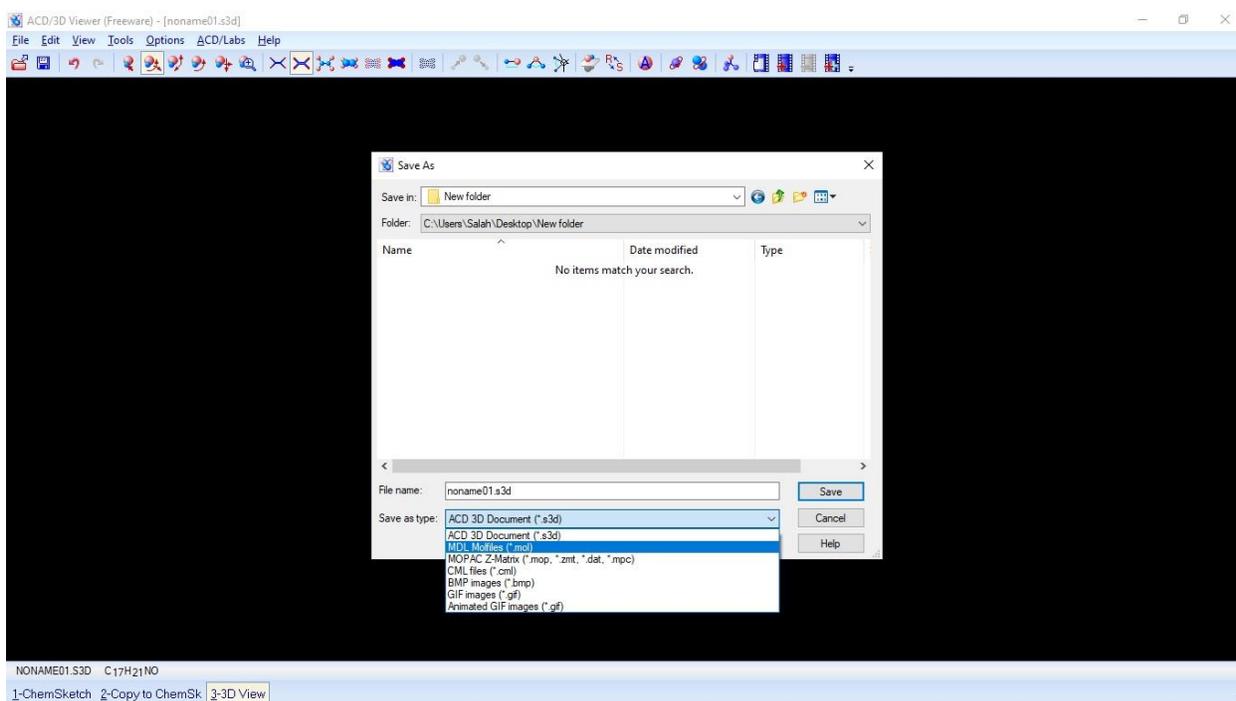
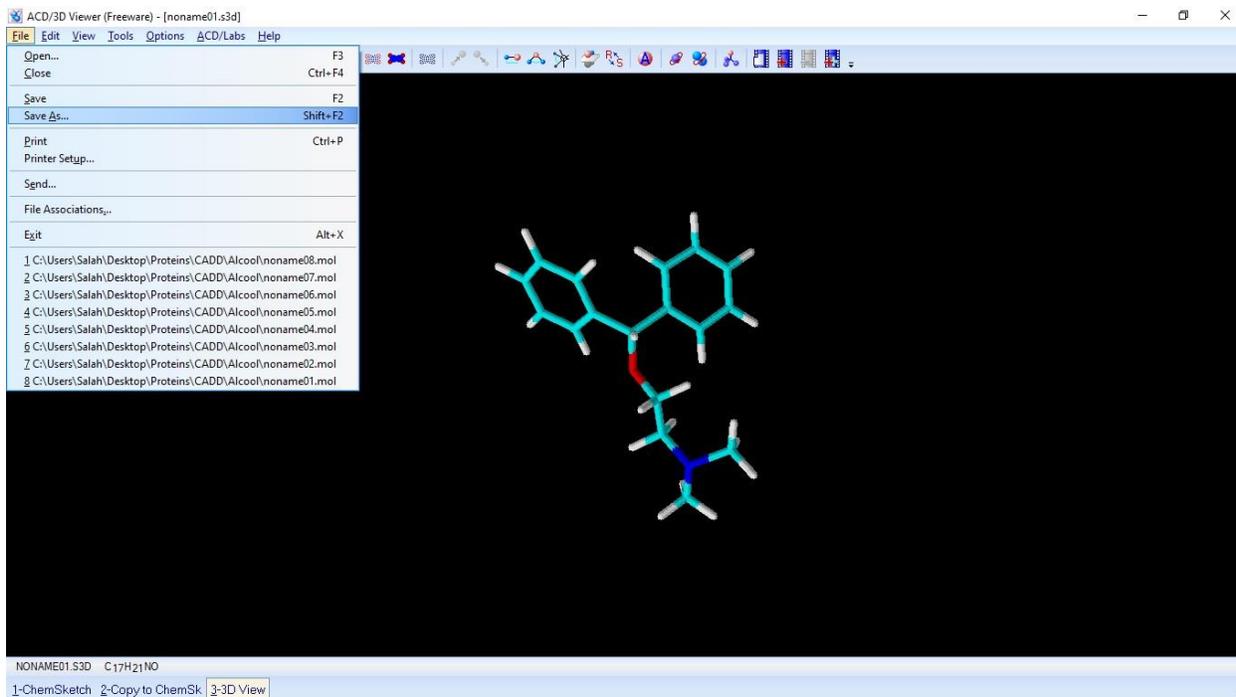
- Pour avoir la molécule en 3D, on appuie sur « **Copy to 3D** ».



- On sélectionne maintenant la forme des bâtonnets en appuyant sur l'icône « **Sticks** ».



- Finalement, on va enregistrer la molécule sous l'extension (**.mol**) pour que le programme Molegro de docking virtuel soit capable de la lire.



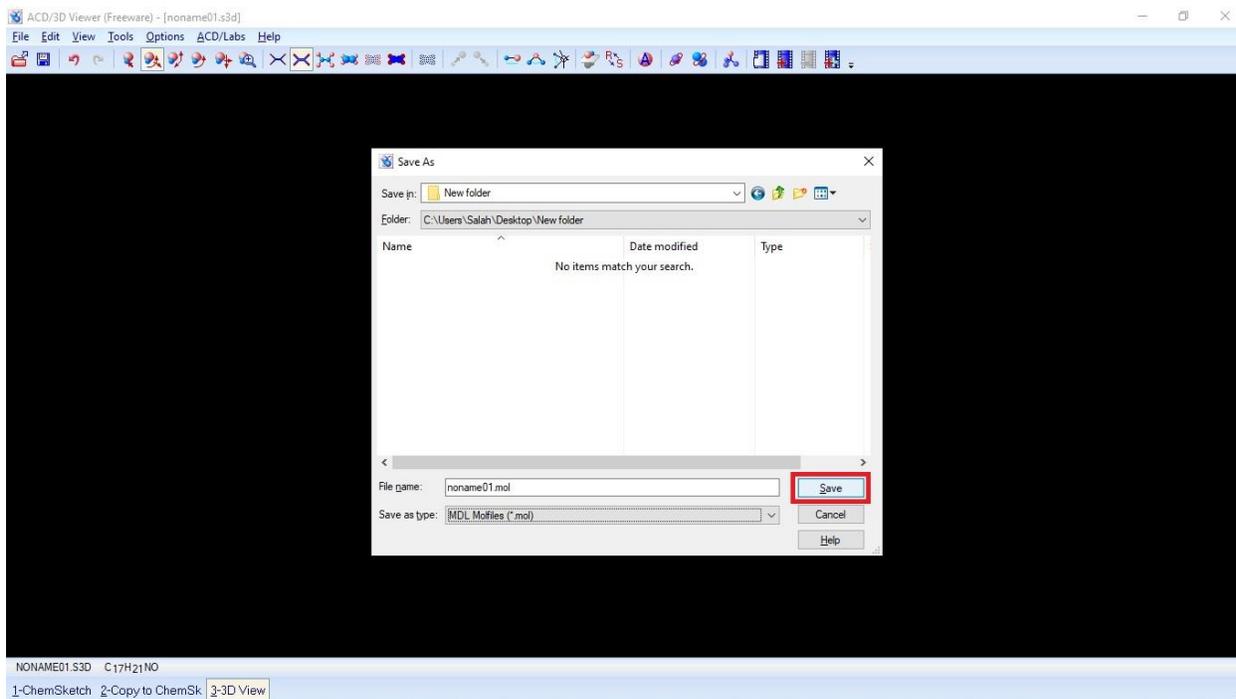


Figure 21 : Étapes de conception d'un ligand

(1) Conception des ligands à fonction Ester :

Structure de base :

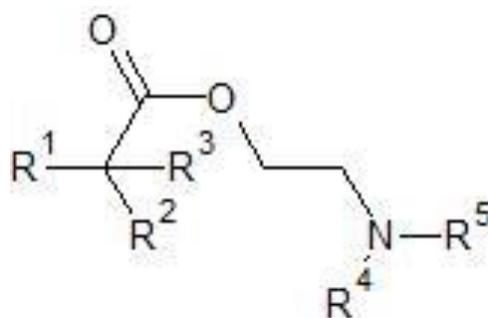
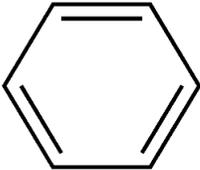
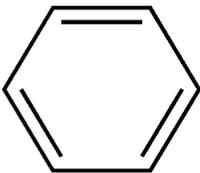
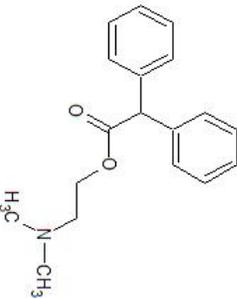
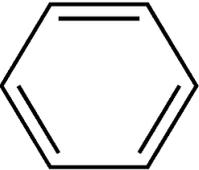
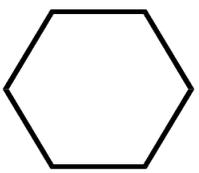
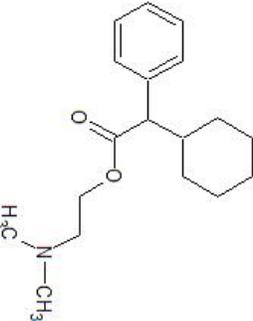
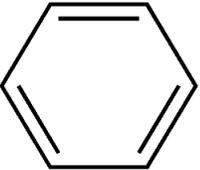
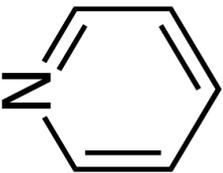
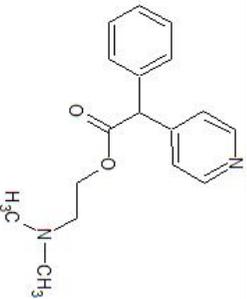
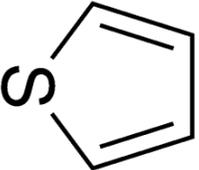
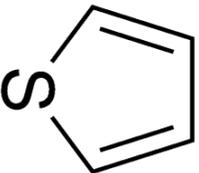
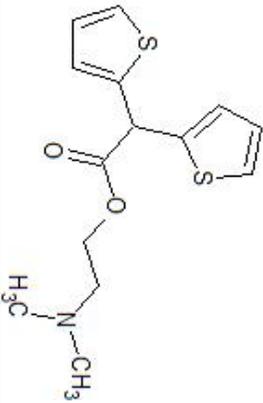


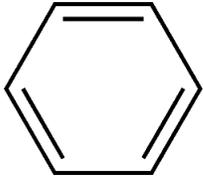
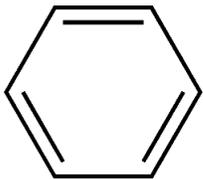
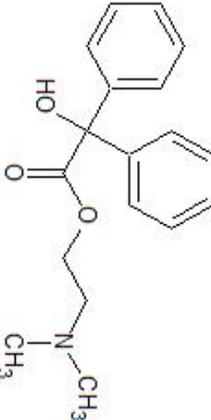
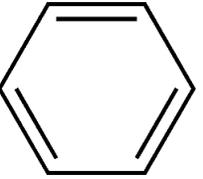
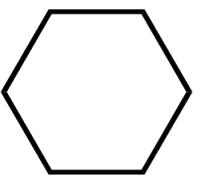
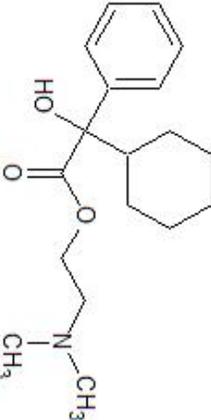
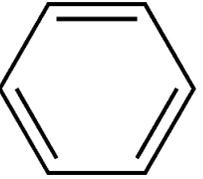
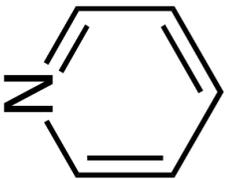
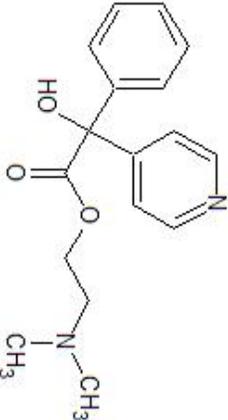
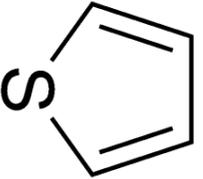
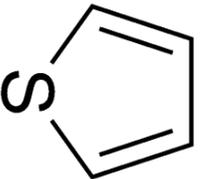
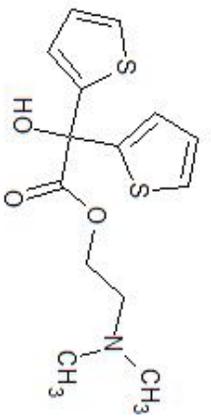
Figure 22 Structure générale des ligands à fonction Ester

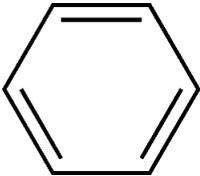
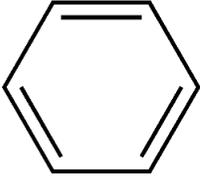
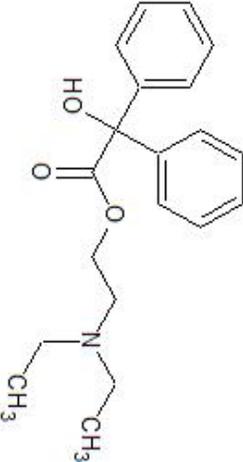
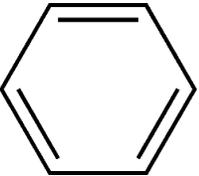
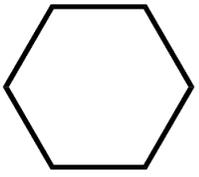
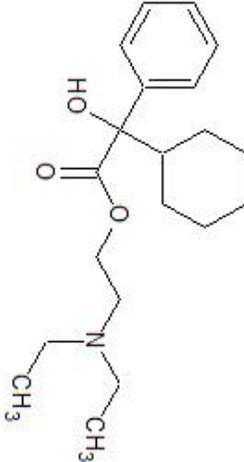
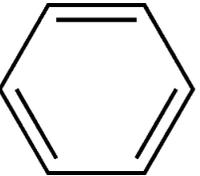
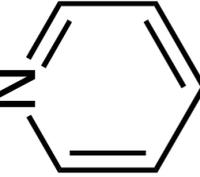
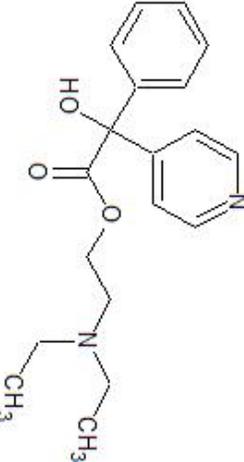
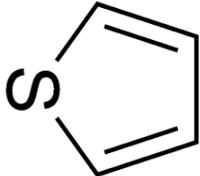
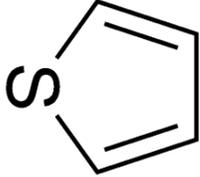
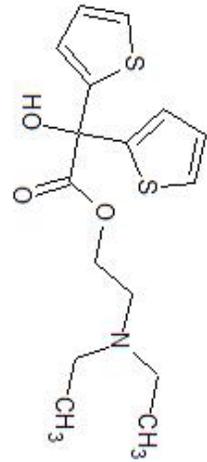
1. La substitution des radicaux R₁ et R₂ est faite en alternation par le **Benzène**, le **Pyridine**, le **Cyclohexane** et le **Thiophène**.
2. La substitution du radical R₃ est faite par l'**Hydrogène** pour les 4 premières molécules, et par la fonction **Alcool** pour les autres 8 molécules.
3. La substitution des radicaux R₄ et R₅ est faite par le **Méthyle** pour les 8 premières molécules, et par l'**Ethyle** pour les dernières 4 molécules.

Toutes ces modifications sont illustrées dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Ligands à fonction Ester

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Molécule Finale
1			H	CH ₃	CH ₃	
2			H	CH ₃	CH ₃	
3			H	CH ₃	CH ₃	
4			H	CH ₃	CH ₃	

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Molécule Finale
5			OH	CH ₃	CH ₃	
6			OH	CH ₃	CH ₃	
7			OH	CH ₃	CH ₃	
8			OH	CH ₃	CH ₃	

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Molécule Finale
9			OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
10			OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
11			OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
12			OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	

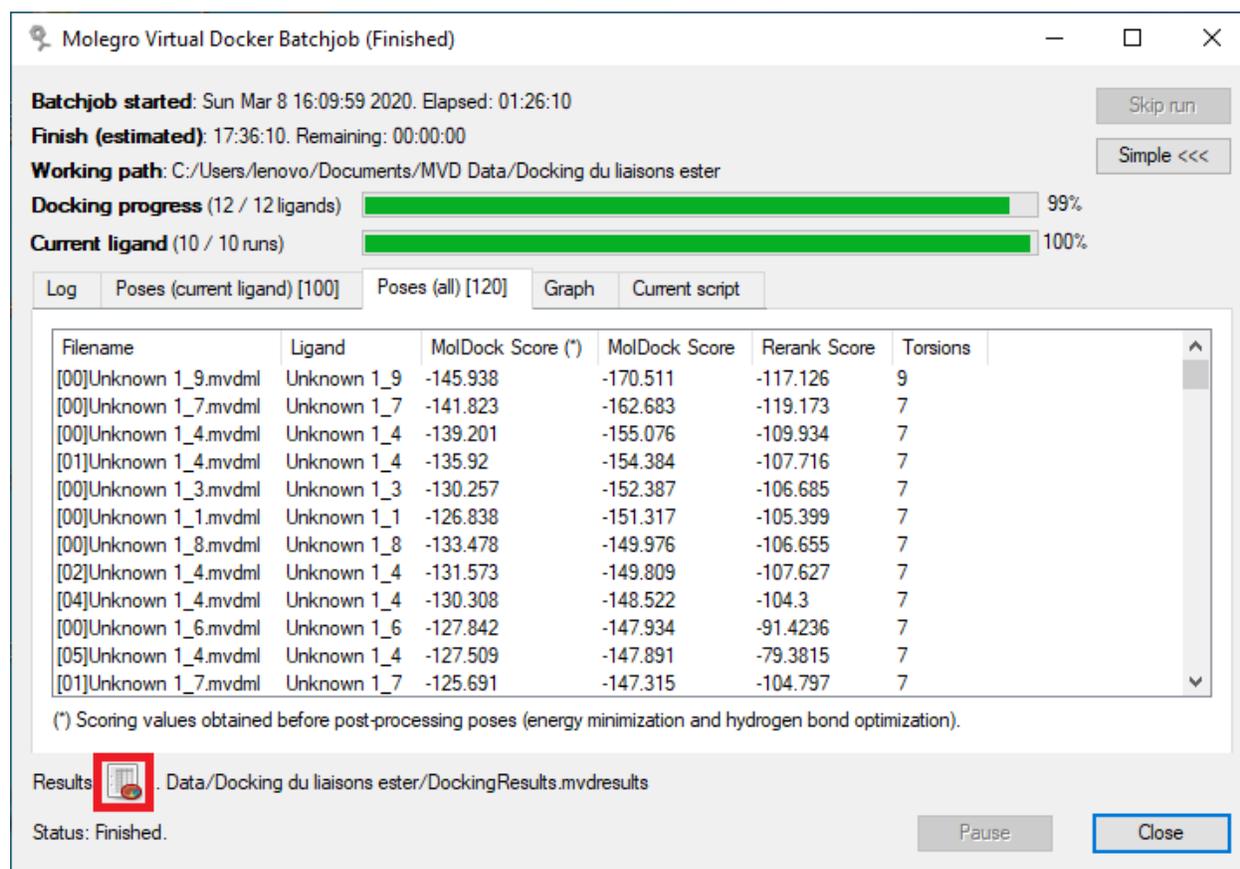
Le Docking des ligands à fonction Ester :

Après avoir conçu les ligands à fonction ester à l'aide de ChemSketch, nous procédons au criblage des nouvelles molécules avec leur projection 3D à l'aide du programme Molegro.

Suivant les mêmes premières étapes que celles du docking du ligand co-cristallisé (Tiotropium), on va reproduire le docking des ligands à fonction Ester.

Seule l'étape exclue de la procédure est le choix du ligand de référence, le calcul du RMSD se fait uniquement pour le Tiotropium.

- Dès que le docking est terminé, une fenêtre apparaît signifiant que le processus est terminé. Dans cette fenêtre on va analyser les résultats en appuyant sur l'icône en bas.



Molegro Virtual Docker Batchjob (Finished)

Batchjob started: Sun Mar 8 16:09:59 2020. Elapsed: 01:26:10

Finish (estimated): 17:36:10. Remaining: 00:00:00

Working path: C:/Users/lenovo/Documents/MVD Data/Docking du liaisons ester

Docking progress (12 / 12 ligands) 99%

Current ligand (10 / 10 runs) 100%

Log	Poses (current ligand) [100]	Poses (all) [120]	Graph	Current script	
Filename	Ligand	MolDock Score (*)	MolDock Score	Rerank Score	Torsions
[00]Unknown 1_9.mvdml	Unknown 1_9	-145.938	-170.511	-117.126	9
[00]Unknown 1_7.mvdml	Unknown 1_7	-141.823	-162.683	-119.173	7
[00]Unknown 1_4.mvdml	Unknown 1_4	-139.201	-155.076	-109.934	7
[01]Unknown 1_4.mvdml	Unknown 1_4	-135.92	-154.384	-107.716	7
[00]Unknown 1_3.mvdml	Unknown 1_3	-130.257	-152.387	-106.685	7
[00]Unknown 1_1.mvdml	Unknown 1_1	-126.838	-151.317	-105.399	7
[00]Unknown 1_8.mvdml	Unknown 1_8	-133.478	-149.976	-106.655	7
[02]Unknown 1_4.mvdml	Unknown 1_4	-131.573	-149.809	-107.627	7
[04]Unknown 1_4.mvdml	Unknown 1_4	-130.308	-148.522	-104.3	7
[00]Unknown 1_6.mvdml	Unknown 1_6	-127.842	-147.934	-91.4236	7
[05]Unknown 1_4.mvdml	Unknown 1_4	-127.509	-147.891	-79.3815	7
[01]Unknown 1_7.mvdml	Unknown 1_7	-125.691	-147.315	-104.797	7

(*) Scoring values obtained before post-processing poses (energy minimization and hydrogen bond optimization).

Results  . Data/Docking du liaisons ester/DockingResults.mvdresults

Status: Finished.

Pause Close

- Les résultats du Score sont affichés dans la fenêtre suivante, et sont organisés aussi dans le tableau (Tableau) :

Pose Organizer (120 poses)

File Edit

Table Settings

Poses

Name	Ligand	MolDock Score
<input type="checkbox"/> [00]Unknown 1_9	Unknown 1_9	-170.511
<input type="checkbox"/> [00]Unknown 1_7	Unknown 1_7	-162.683
<input type="checkbox"/> [00]Unknown 1_4	Unknown 1_4	-155.076
<input type="checkbox"/> [01]Unknown 1_4	Unknown 1_4	-154.384
<input type="checkbox"/> [00]Unknown 1_3	Unknown 1_3	-152.387
<input type="checkbox"/> [00]Unknown 1_1	Unknown 1_1	-151.317
<input type="checkbox"/> [00]Unknown 1_8	Unknown 1_8	-149.976
<input type="checkbox"/> [02]Unknown 1_4	Unknown 1_4	-149.809
<input type="checkbox"/> [04]Unknown 1_4	Unknown 1_4	-148.522
<input type="checkbox"/> [00]Unknown 1_6	Unknown 1_6	-147.934
<input type="checkbox"/> [05]Unknown 1_4	Unknown 1_4	-147.891
<input type="checkbox"/> [01]Unknown 1_7	Unknown 1_7	-147.315
<input type="checkbox"/> [01]Unknown 1_6	Unknown 1_6	-147.276
<input type="checkbox"/> [00]Unknown 1_5	Unknown 1_5	-147.046
<input type="checkbox"/> [01]Unknown 1_3	Unknown 1_3	-145.963
<input type="checkbox"/> [06]Unknown 1_4	Unknown 1_4	-145.405
<input type="checkbox"/> [03]Unknown 1_3	Unknown 1_3	-144.600

Dynamic update (notice: disables multiple poses selection)

Only show top 1 poses for each ligand

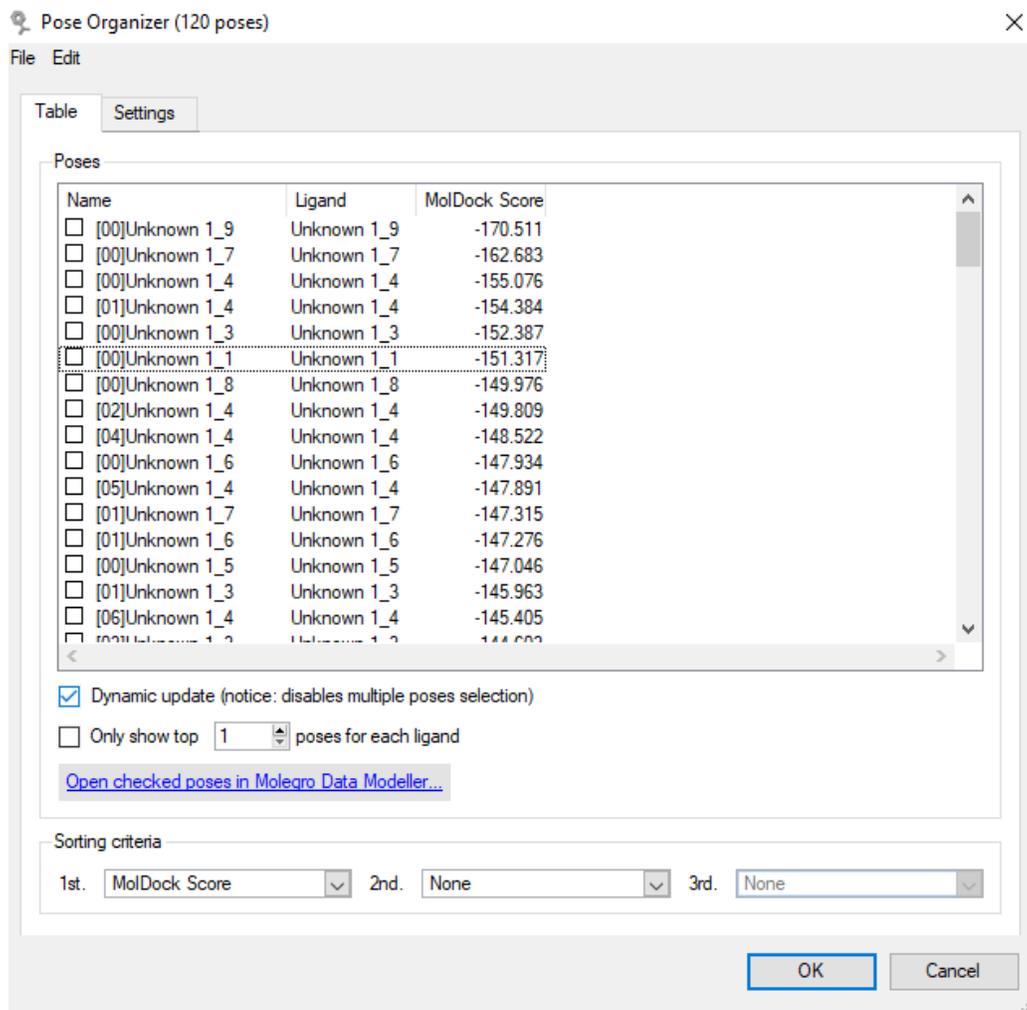
[Open checked poses in Molegro Data Modeller...](#)

Sorting criteria

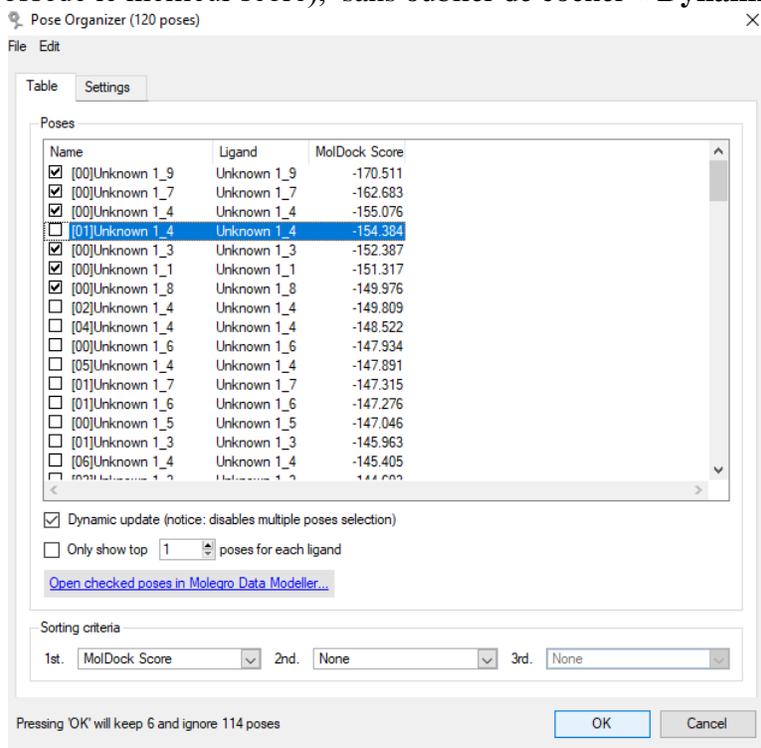
1st. MolDock Score 2nd. None 3rd. None

OK Cancel

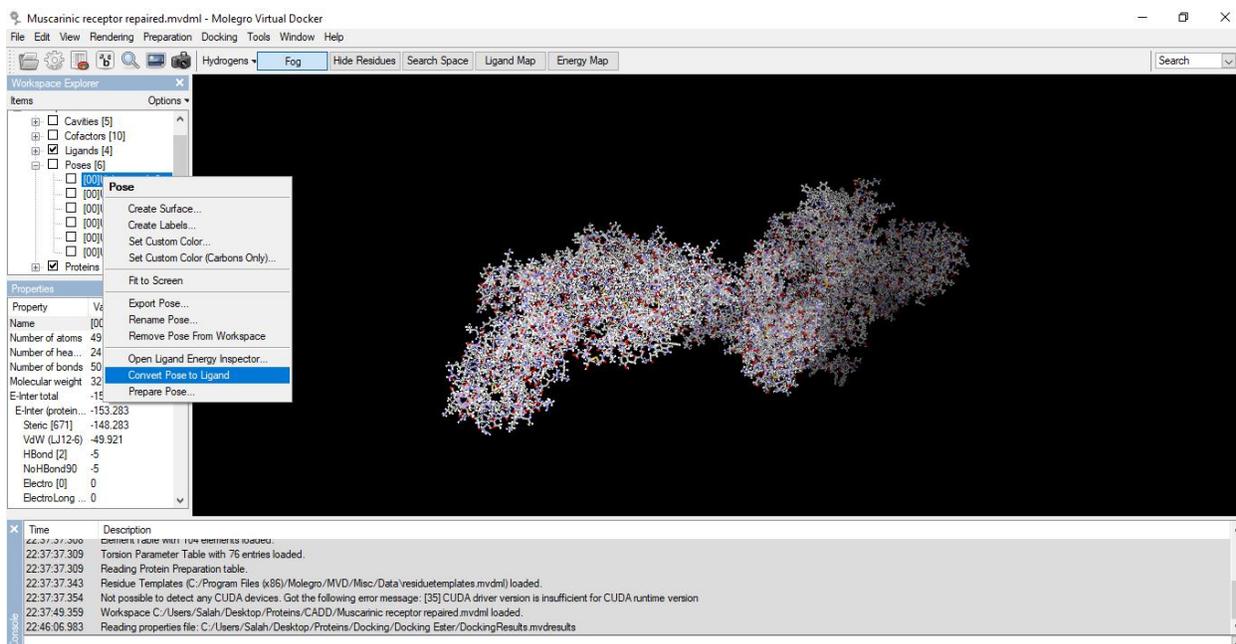
- Organisation du MolDock Score par ordre croissant dans le but de sélectionner les meilleures poses avec une énergie minimale:



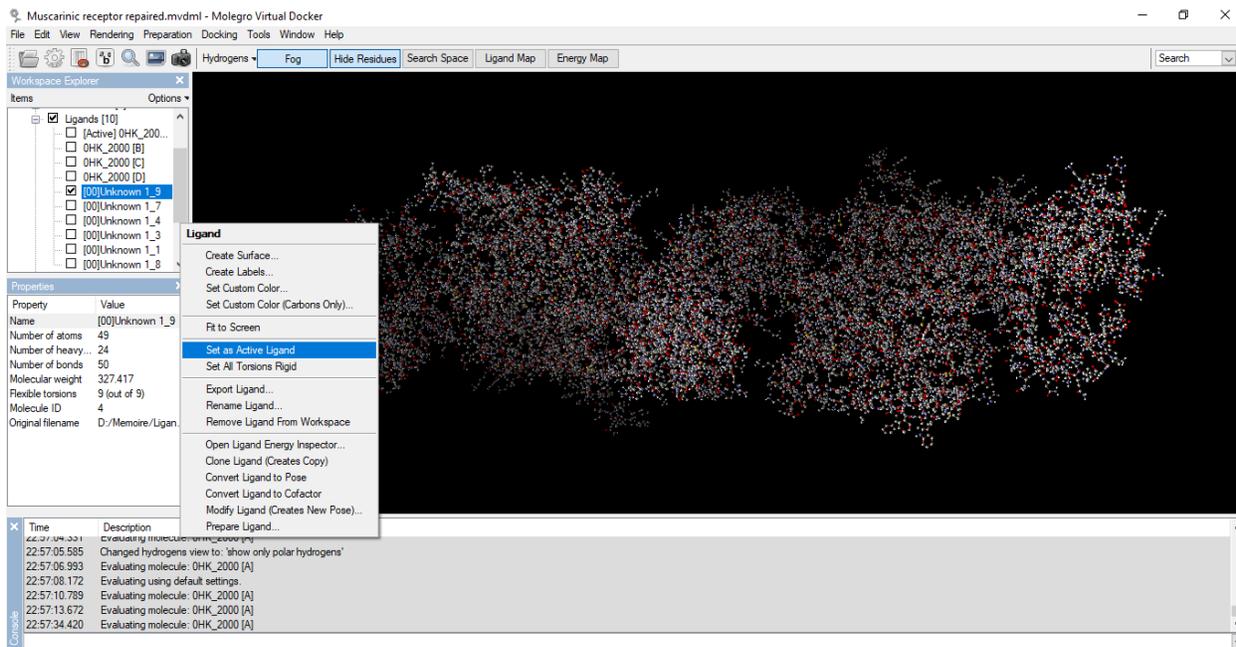
- On choisit les poses qui ont une énergie inférieure à celle du Tiotropium, dans ce cas il y a 6 poses correspondantes (Dans le cas de la 4^{ème} molécule il existe 2 poses, on préfère l'une qui possède le meilleur score), sans oublier de cocher « **Dynamic update** » :



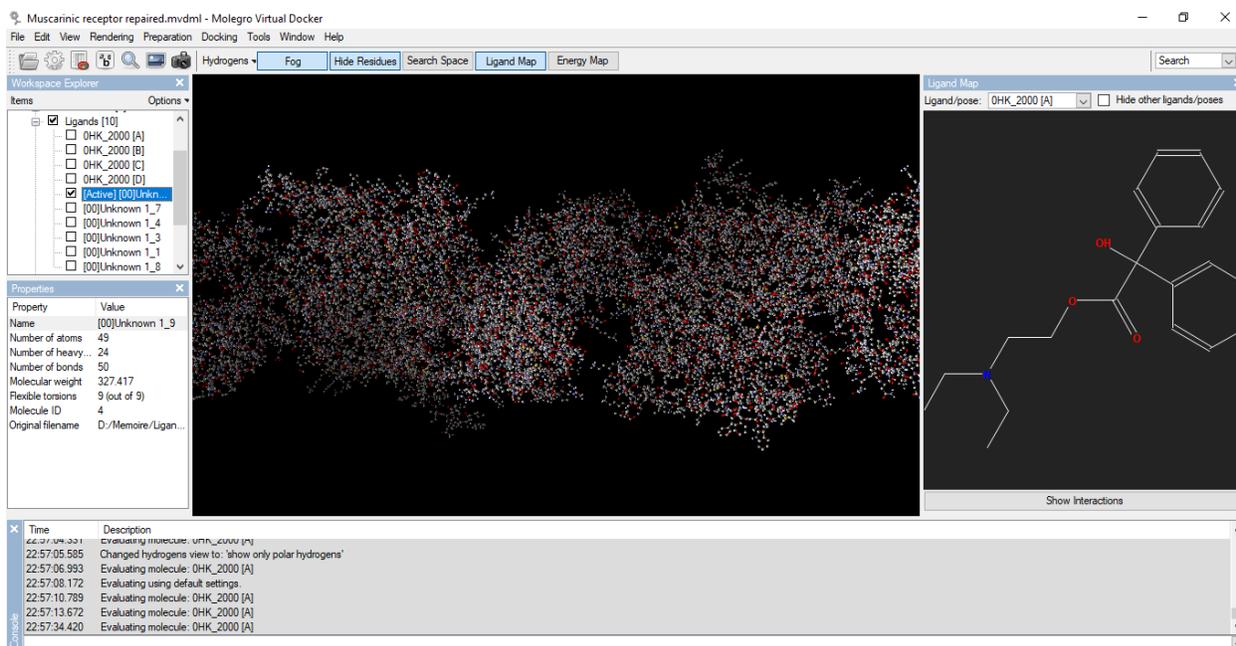
- Maintenant, convertir toutes les poses choisies vers des ligands :



- Fixer le ligand souhaité comme un ligand actif :



- Cliquer sur « **Ligand Map** » pour l'afficher à coté dans sa forme 2D :



- Finalement on clique sur « **Show Interactions** », et on coche « **Hydrogen Bonds** », « **Electrostatic Interactions** », « **Stéric Interactions** » pour afficher les interactions du ligand avec les différents acides aminés du récepteur :

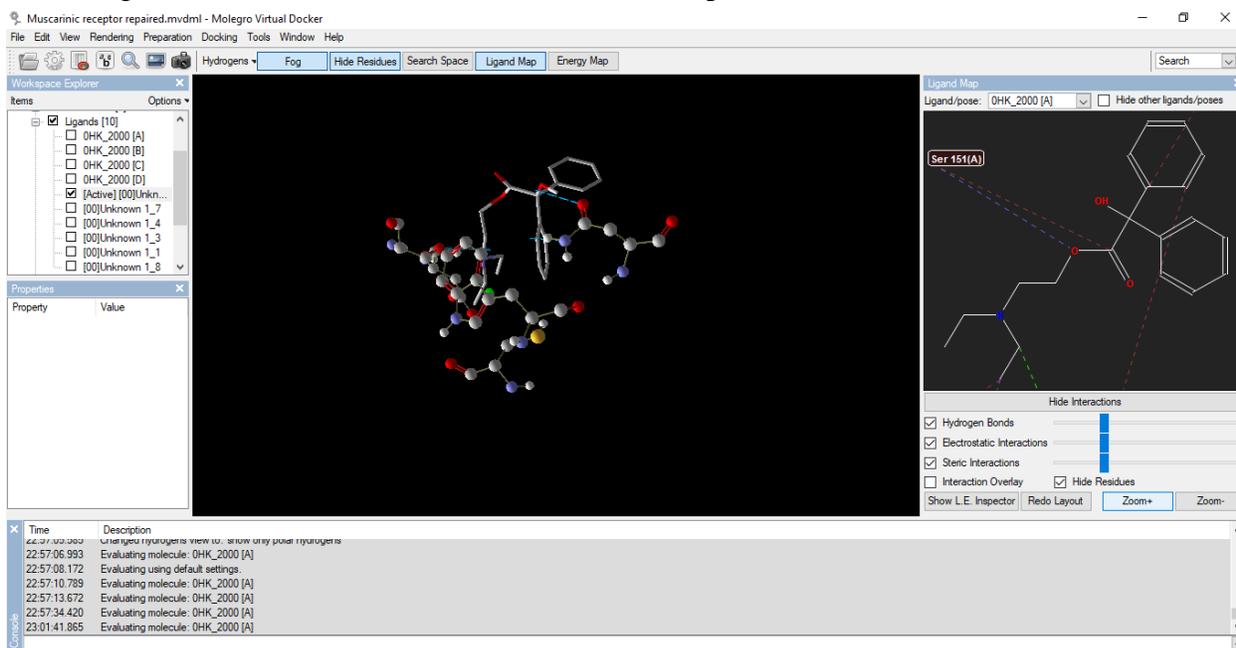


Figure 23 : Les étapes nécessaire pour ajouter les poses à la zone de travail

On répète le travail en suivant les mêmes étapes pour chaque ligand choisis au-dessus. Les résultats seront discutés ultérieurement.

(2) Conception des ligands à fonction Ether :

Structure de base :

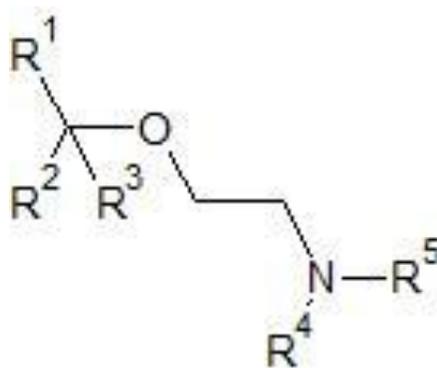
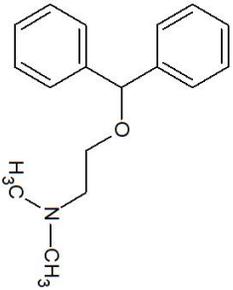
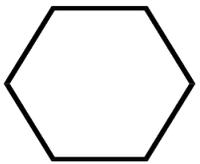
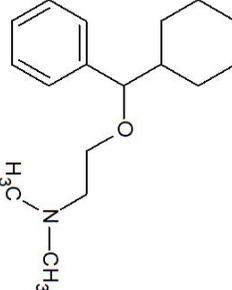
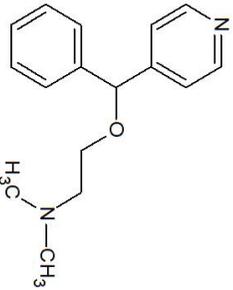
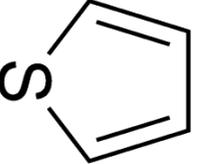
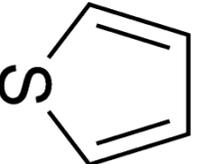
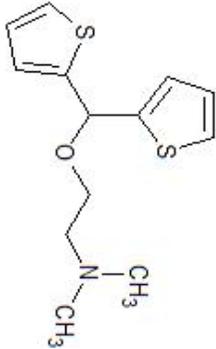


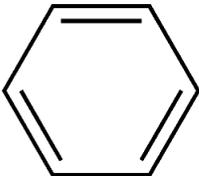
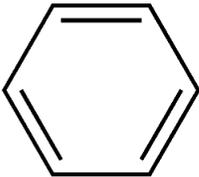
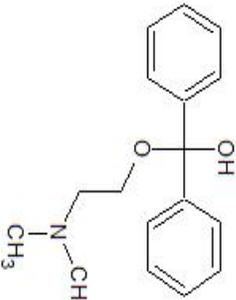
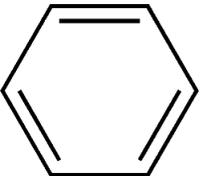
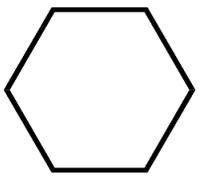
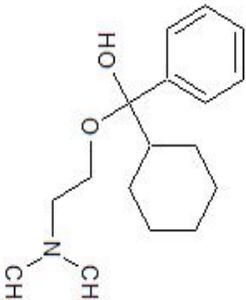
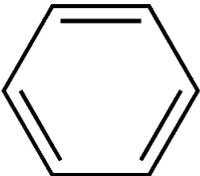
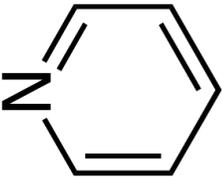
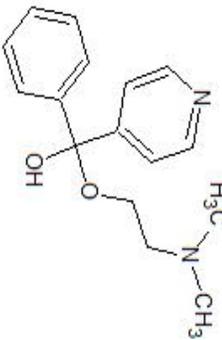
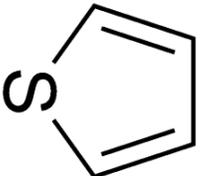
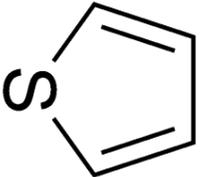
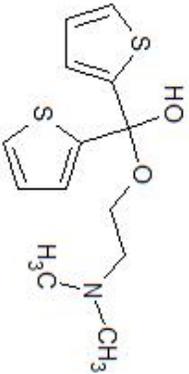
Figure 24 : Structure générale des ligands à fonction Ether

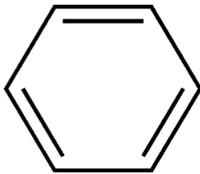
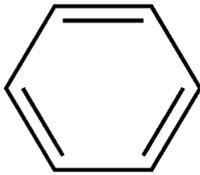
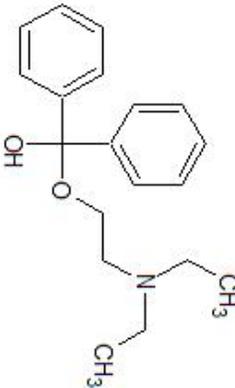
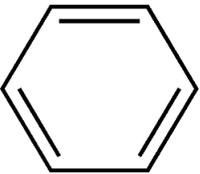
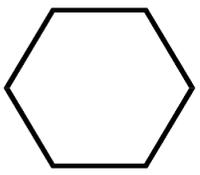
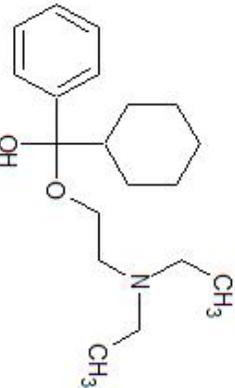
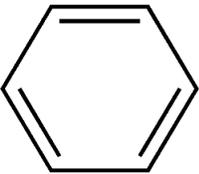
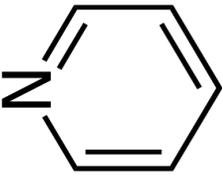
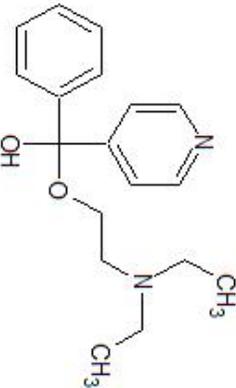
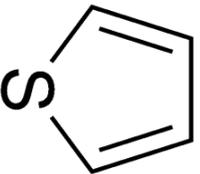
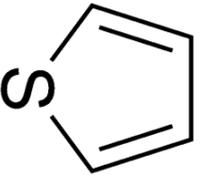
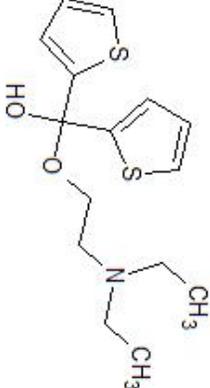
1. La substitution des radicaux R₁ et R₂ est faite en alternation par le **Benzène**, le **Pyridine**, le **Cyclohexane** et le **Thiophène**.
2. La substitution du radical R₃ est faite par l'**Hydrogène** pour les 4 premières molécules, et par la fonction **Alcool** pour les autres 8 molécules.
3. La substitution des radicaux R₄ et R₅ est faite par le **Méthyle** pour les 8 premières molécules, et par l'**Ethyle** pour les dernières 4 molécules.

Toutes ces modifications sont illustrées dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Ligands à fonction Ether

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Molécule Finale
1			H	CH ₃	CH ₃	
2			H	CH ₃	CH ₃	
3			H	CH ₃	CH ₃	
4			H	CH ₃	CH ₃	

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Molécule Finale
5			OH	CH ₃	CH ₃	
6			OH	CH ₃	CH ₃	
7			OH	CH ₃	CH ₃	
8			OH	CH ₃	CH ₃	

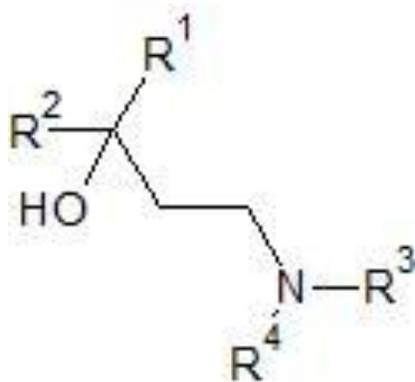
N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Molécule Finale
9			OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
10			OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
11			OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
12			OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	

Le Docking des ligands à fonction Ether :

Pour le docking des ligands à fonction Ether, la même opération et les mêmes étapes seront suivies que celles du docking des ligands à fonction Ester.

(3) Conception des ligands à fonction Alcool :

Structure de base :

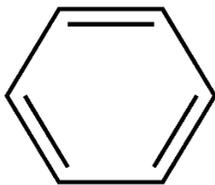
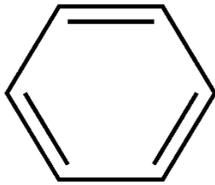
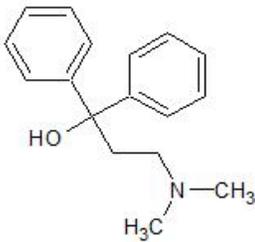
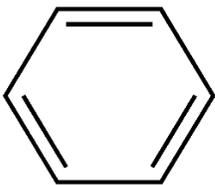
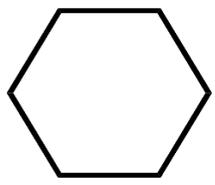
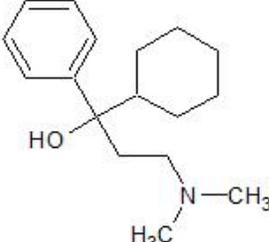
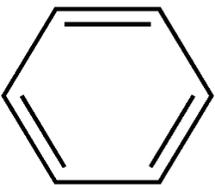
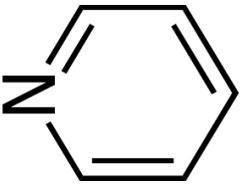
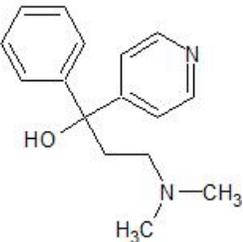
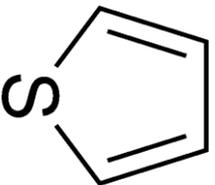
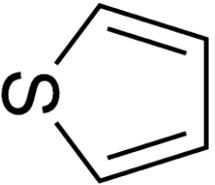
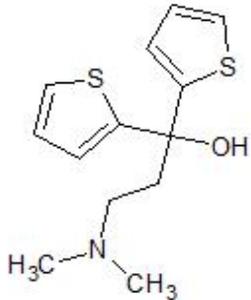


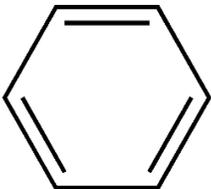
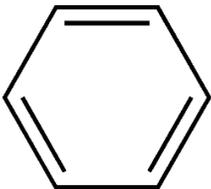
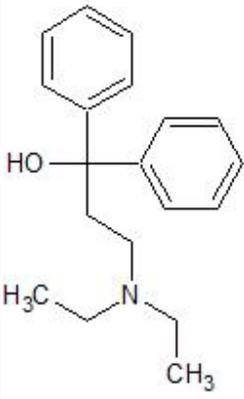
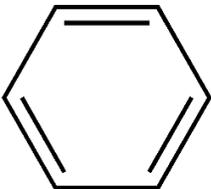
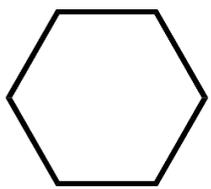
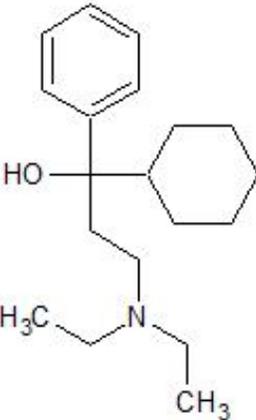
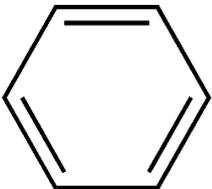
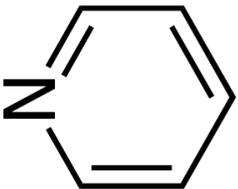
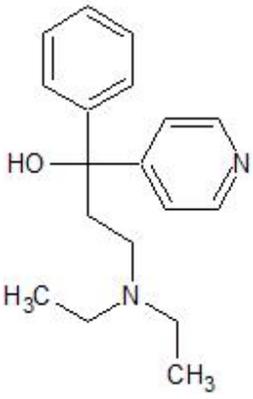
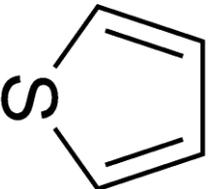
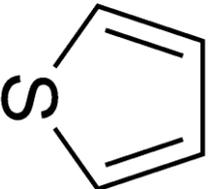
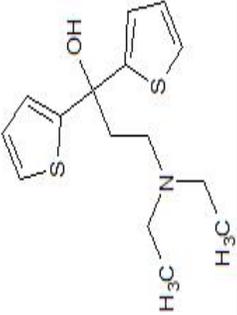
*Figure 25 Structure générale des ligands
à fonction Alcool*

1. La substitution des radicaux R₁ et R₂ est faite en alternation par le **Benzène**, le **Pyridine**, le **Cyclohexane** et le **Thiophène**.
2. Pour toutes les molécules le radical R₃ est substitué par la fonction **Alcool**.
3. La substitution des radicaux R₄ et R₅ est faite par le **Méthyle** pour les 8 premières molécules, et par l'**Ethyle** pour les dernières 4 molécules.

Toutes ces modifications sont illustrées dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Ligands à fonction Alcool

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Molécule Finale
1			CH ₃	CH ₃	
2			CH ₃	CH ₃	
3			CH ₃	CH ₃	
4			CH ₃	CH ₃	

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Molécule Finale
5			C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
6			C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
7			C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
8			C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	

Le Docking des ligands à fonction Alcool :

Pour le docking des ligands à fonction Alcool la même opération et les mêmes étapes sont suivies que celles du docking des ligands à fonction Ester.

f) Etude de voie d'administration :

Le Tiotropium est administré seulement par voie inhalée, avec un mode d'emploi particulier, et une conservation et manipulation du l'inhalateur un peu difficile à apprendre et à appliquer quotidiennement, sans oublier qu'il nécessite un entretien spécial en cas de non-utilisation plus de 7 jours ou plus de 21 jours. Donc il sera utile de mise à disposition des malades de BPCO de nouveaux médicaments qu'ils vont être accepté pour une administration orale ce qui va faciliter l'administration, la manipulation et la conservation du traitement.

Pour l'étude de l'absorption par voie orale, on a recours à la règle de Lipinski qui prédise l'absorption orale.

Définition de la règle de Lipinski : Un composé actif administré oralement doit être capable de résister à l'environnement acide du tube digestif pour être absorbé par l'épithélium intestinal. Donc, ce composé doit être capable de traverser les membranes de la cellule à une vitesse significative. Les plus grosses molécules, comme les protéines ne peuvent pas être administrées oralement, parce que la plupart du temps elles ne résistent pas à l'acidité de l'estomac, et même si elles restent intactes, elles ne peuvent pas être absorbées efficacement. Même petites, beaucoup de molécules ne peuvent pas être bien absorbées : elles peuvent être trop polaires, par exemple, pour traverser facilement les membranes cellulaires. La capacité d'absorption est souvent quantifiée par la biodisponibilité orale. Cette grandeur est définie comme le rapport dans le sang, entre la concentration la plus élevée atteinte par un composé administré oralement, et la concentration atteinte par la même dose du composé injecté directement par voie intraveineuse. La biodisponibilité peut varier considérablement d'une espèce à l'autre si bien que les résultats obtenus chez l'animal sont difficiles à appliquer à l'homme. En dépit de cette variabilité, on a pu faire quelques généralisations utiles. Un ensemble efficace de règles est appelé règles de Lipinski. Les règles de Lipinski prédisent que l'absorption sera probablement faible quand :

1. Le poids moléculaire est plus grand que 500.

2. Le nombre de liaisons hydrogène donneur est plus grand que 5.
3. Le nombre de liaisons hydrogène accepteur est plus grand que 10.
4. Le coefficient de partage [évalué par $\log(P)$] est plus grand que 5.

Le coefficient de partage, est une manière de mesurer la tendance d'une molécule à se dissoudre dans les membranes, qui est corrélée à sa tendance à se dissoudre dans un solvant organique. Il est déterminé en permettant à un composé de s'équilibrer entre l'eau et une phase organique le n-octanol. La valeur du $\log(P)$ est définie comme le \log_{10} du rapport de la concentration du composé dans le n-octanol à sa concentration dans l'eau. Par exemple si la concentration du composé dans la phase n-octanol est 100 fois celle de la phase eau, alors $\log(P)$ est 2. Bien que la capacité d'un médicament à effectuer une partition dans les solvants organiques soit idéale, car elle implique que le composé peut pénétrer les membranes, une valeur de $\log(P)$ trop élevée suggèrera que la molécule puisse être peu soluble dans un environnement aqueux. La morphine, par exemple satisfait toutes les règles de Lipinski, mais a une biodisponibilité modérée.

Un médicament qui enfreint une ou plusieurs règles peut quand même avoir une biodisponibilité satisfaisante. Malgré tout, ces règles servent de guide pour évaluer de nouveaux « candidats médicaments ». ⁶⁷

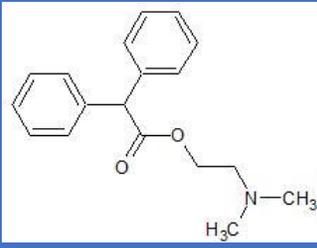
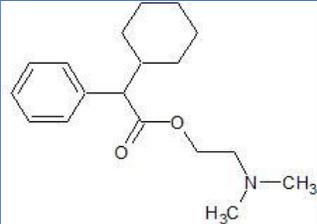
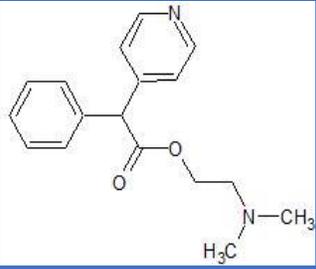
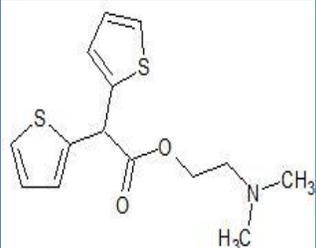
⁶⁷ BERG Jeremy, TYMOCZKO John, STRYER Lubert. Biochimie. 7^{ème} édition. 2013. Pages : 1031-1032

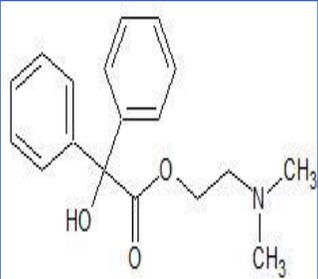
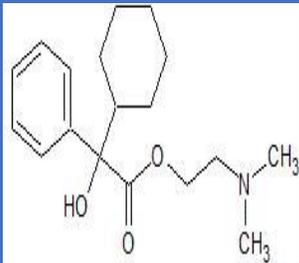
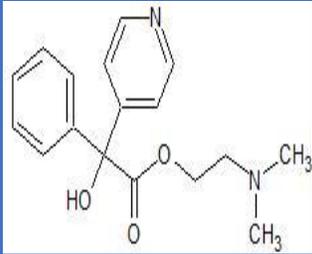
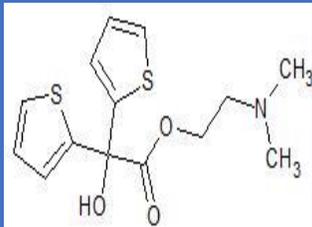
B. Résultat et discussion :

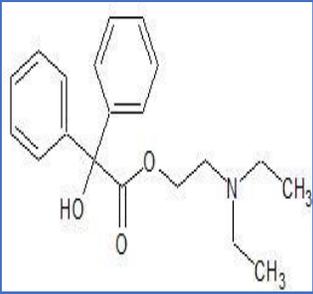
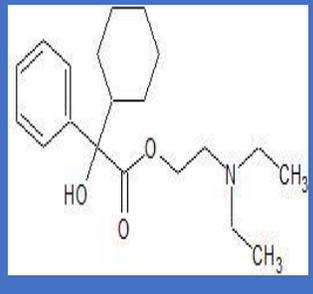
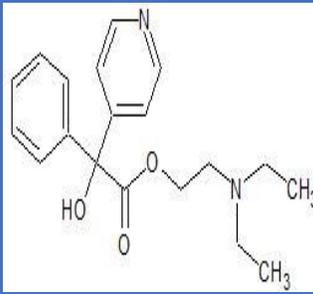
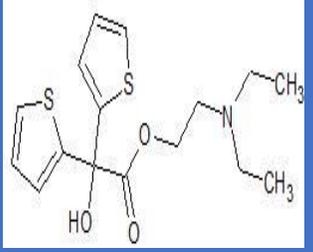
1. Les résultats du docking de tous les ligands :

Les ligands Ester :

Tableau 7 : Le résultat du docking des ligands à fonction Ester

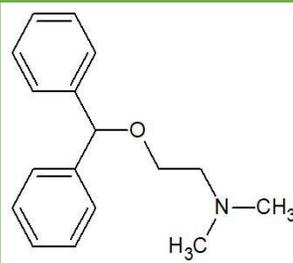
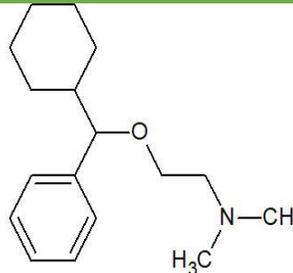
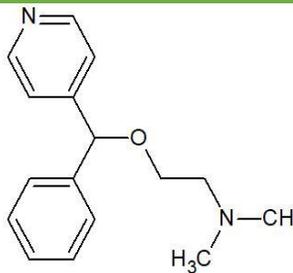
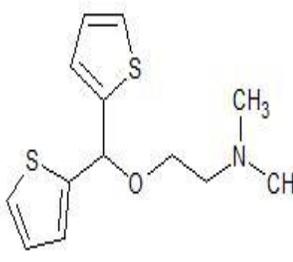
Ligand	Poses	MolDock score
1 	1	-151.317
	2	-138.153
	3	-135.068
	4	-133.561
	5	-132.216
	6	-130.556
	7	-127.215
	8	-127.01
	9	-123.245
	10	-122.438
2 	1	-132.637
	2	-130.036
	3	-125.907
	4	-124.481
	5	-124.32
	6	-123.517
	7	-121.638
	8	-120.58
	9	-119.78
	10	-117.743
3 	1	-152.387
	2	-145.963
	3	-144.603
	4	-140.907
	5	-138.449
	6	-138.377
	7	-136.281
	8	-133.566
	9	-133.21
	10	-129.668
4 	1	-155.076
	2	-154.384
	3	-149.809
	4	-148.522
	5	-147.891
	6	-145.405
	7	-144.404
	8	-143.351
	9	-124.419
	10	-138.489

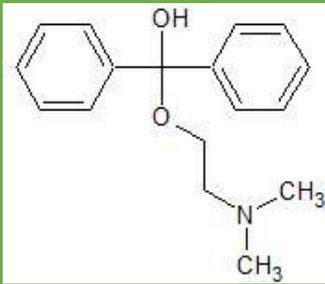
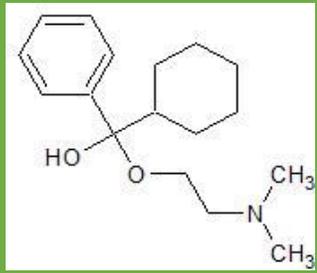
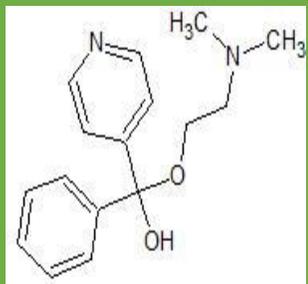
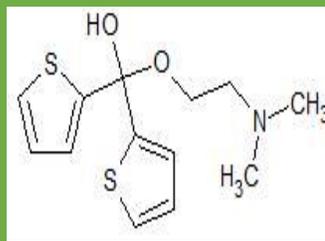
<p>5</p> 	1	-147.046
	2	-135.376
	3	-135.314
	4	-135.148
	5	-133.64
	6	-128.741
	7	-127.339
	8	-127.186
	9	-125.847
	10	-124.036
	<p>6</p> 	1
2		-147.276
3		-144.536
4		-128.9
5		-126.803
6		-125.359
7		-124.139
8		-123.206
9		-119.693
10		-119.079
<p>7</p> 		1
	2	-147.315
	3	-144.458
	4	-141.396
	5	-136.761
	6	-134.672
	7	-132.987
	8	-132.091
	9	-131.276
	10	-130.102
	<p>8</p> 	1
2		-140.732
3		-137.058
4		-136.559
5		-134.33
6		-134.121
7		-130.892
8		-130.689
9		-129.242
10		-129.135

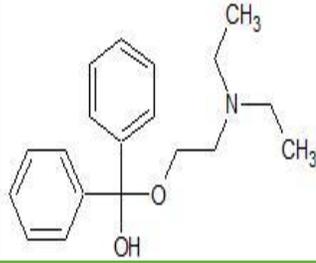
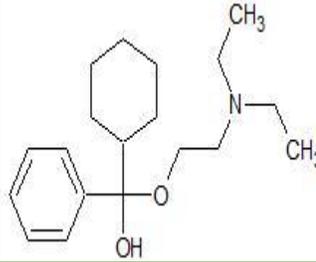
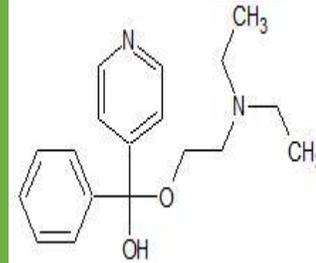
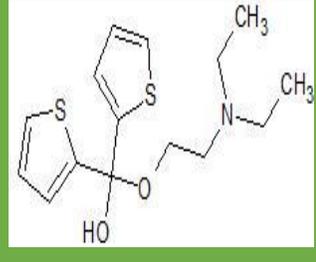
<p style="text-align: center;">9</p> 	1	-170.511
	2	-136.167
	3	-129.492
	4	-127.664
	5	-126.766
	6	-126.532
	7	-125.907
	8	-125.767
	9	-125.714
	10	-124.14
<p style="text-align: center;">10</p> 	1	-131.877
	2	-130.738
	3	-128.267
	4	-125.536
	5	-132.01
	6	-122.79
	7	-122.303
	8	-122.093
	9	-119.756
	10	-119488
<p style="text-align: center;">11</p> 	1	-131.443
	2	128.335
	3	-124.374
	4	-124.185
	5	-123.751
	6	-123.612
	7	-121.621
	8	-121.208
	9	-117.748
	10	-116.716
<p style="text-align: center;">12</p> 	1	-142.242
	2	-134.495
	3	-133.516
	4	-133.291
	5	-133.09
	6	-131.958
	7	-129.712
	8	-127.495
	9	-126.981
	10	-126.118

Les ligands Ether :

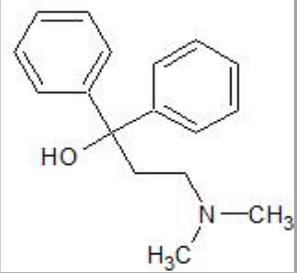
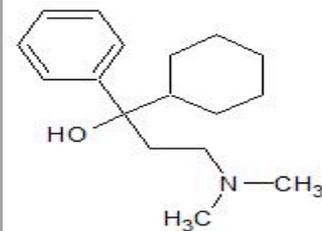
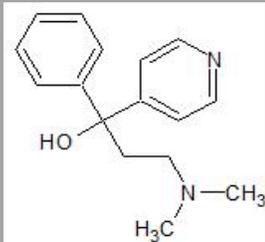
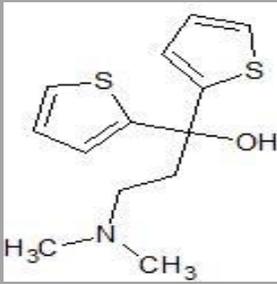
Tableau 8 : Le résultat du docking des ligands à fonction Ether

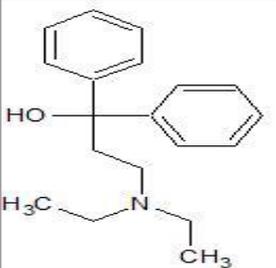
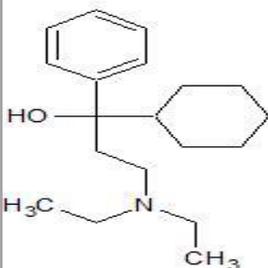
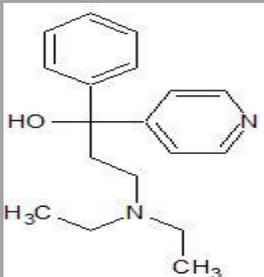
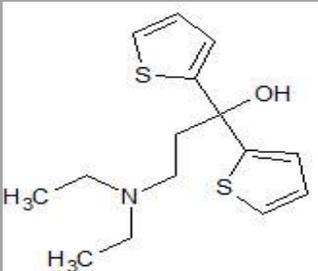
Ligand	Poses	MolDock score
1 	1	-141.595
	2	-138.25
	3	-136.011
	4	-130.833
	5	-128.878
	6	-128.853
	7	-127.729
	8	-125.999
	9	-124.815
	10	-123.36
2 	1	-141.635
	2	-140.152
	3	-134.456
	4	-128.223
	5	-128.009
	6	-127.406
	7	-125.578
	8	-125.516
	9	-123.14
	10	-121.043
3 	1	-138.303
	2	-138.199
	3	-135.339
	4	-134.658
	5	-131.689
	6	-130.324
	7	-127.867
	8	-126.967
	9	-126.637
	10	-125.373
4 	1	-148.703
	2	-145.952
	3	-145.103
	4	-137.393
	5	-137.249
	6	-135.729
	7	-135.478
	8	-134.354
	9	-132.893
	10	-132.206

<p style="text-align: center;">5</p> 	1	-139.169
	2	--127.575
	3	-125.905
	4	-123.42
	5	-120.188
	6	-117.444
	7	-114.775
	8	-114.1
	9	-113.216
	10	-112.266
<p style="text-align: center;">6</p> 	1	-141.879
	2	-138.329
	3	-136.76
	4	-130.139
	5	-127.804
	6	-125.847
	7	-125.513
	8	-124.513
	9	-122.393
	10	-117.869
<p style="text-align: center;">7</p> 	1	-144.705
	2	-142.071
	3	-135.457
	4	-134.794
	5	-130.781
	6	-130.723
	7	-129.313
	8	-127.413
	9	-126.621
	10	-124.322
<p style="text-align: center;">8</p> 	1	-145.711
	2	-139.779
	3	-137.603
	4	-134.633
	5	-133.614
	6	-132.219
	7	-131.241
	8	-130.852
	9	-129.145
	10	-127.934

<p style="text-align: center;">9</p> 	1	-140.468
	2	-134.986
	3	-123.886
	4	-121.286
	5	-119.758
	6	-119.581
	7	-117.218
	8	-117.163
	9	-115.78
	10	-115.244
<p style="text-align: center;">10</p> 	1	-126.021
	2	-125.948
	3	-124.452
	4	-119.859
	5	-119.53
	6	-115.721
	7	-115.681
	8	-115.519
	9	-114.184
	10	-109.432
<p style="text-align: center;">11</p> 	1	-154.455
	2	-147.147
	3	-127.941
	4	-126.613
	5	-122.704
	6	-120.541
	7	-119.833
	8	-117.979
	9	-117.222
	10	-117.05
<p style="text-align: center;">12</p> 	1	-148.189
	2	-145.45
	3	-142.749
	4	-141.363
	5	-139.581
	6	-139.346
	7	-136.125
	8	-135.985
	9	-133.137
	10	-131.233

Les ligands Alcool :*Tableau 9 : Le résultat du docking des ligands à fonction Alcool*

Ligand	Poses	MolDock score
1 	1	-142.734
	2	-137.537
	3	-127.045
	4	-125.912
	5	-125.58
	6	-125.259
	7	-124.556
	8	-123.633
	9	-119.305
	10	-116.796
2 	1	-134.613
	2	-131.914
	3	-131.587
	4	-126.942
	5	-123.727
	6	-121.549
	7	-119.128
	8	-118.131
	9	-115.078
	10	-114.406
3 	1	-141.158
	2	-139.548
	3	-138.238
	4	-129.712
	5	-128.394
	6	-127.45
	7	-126.582
	8	-126.582
	9	-126.125
	10	-125.732
4 	1	-139.099
	2	-136.321
	3	-134.13
	4	-133.737
	5	-132.536
	6	-131.697
	7	-131.593
	8	-131.294
	9	-130.771
	10	-129.66

<p>5</p> 	1	-156.893
	2	-155.421
	3	-149.535
	4	-141.038
	5	-133.463
	6	-133.36
	7	-132.415
	8	-131.68
	9	-131.471
	10	-130.315
<p>6</p> 	1	-158.087
	2	-137.73
	3	-136.885
	4	-134.887
	5	-131.161
	6	-129.334
	7	-126.761
	8	-124.443
	9	-132.045
	10	-122.843
<p>7</p> 	1	-141.755
	2	-133.68
	3	-129.766
	4	-128.466
	5	-127.694
	6	-126.002
	7	-125.438
	8	-124.348
	9	-122.118
	10	121.006
<p>8</p> 	1	-152.765
	2	-150.621
	3	-146.538
	4	-142.217
	5	-142.082
	6	-142.041
	7	-133.78
	8	-133.769
	9	-132.621
	10	-132.156

Remarque : On a se limiter à 32 molécules vue les capacités informatiques limitées

2. Les interactions des meilleurs ligands :

a) Les ligands Ester :

D'après le docking on a eu 6 ligands ester avec une énergie minimum (MolDock score) inférieure au Tiotropium.

Les interactions du 1^{er} ligand :

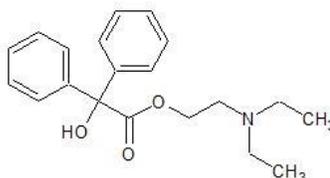


Figure 26 : Structure chimique du 1^{er} ligand ester

C'est le meilleur score qu'on a eu, a une énergie minimale = -170,511, en comparaison au Tiotropium qui a eu -146.468.

Les liaisons hydrogènes : deux liaisons hydrogènes :

- Entre l'oxygène de la fonction alcool et l'oxygène du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -2.5 kilocalories par mole et une longueur de 3.09276 Å°.
- Entre l'azote et l'oxygène de la fonction alcool du résidu serine 151 ; d'une énergie de -2.5 kilocalories par mole et une longueur de 2.69357 Å°.

Les interactions stériques : deux interactions :

- Entre l'oxygène de la fonction alcool et l'oxygène du résidu asparagine 507.
- Entre l'azote et l'oxygène de la fonction alcool du résidu serine 151.

Pas d'interaction électrostatique.

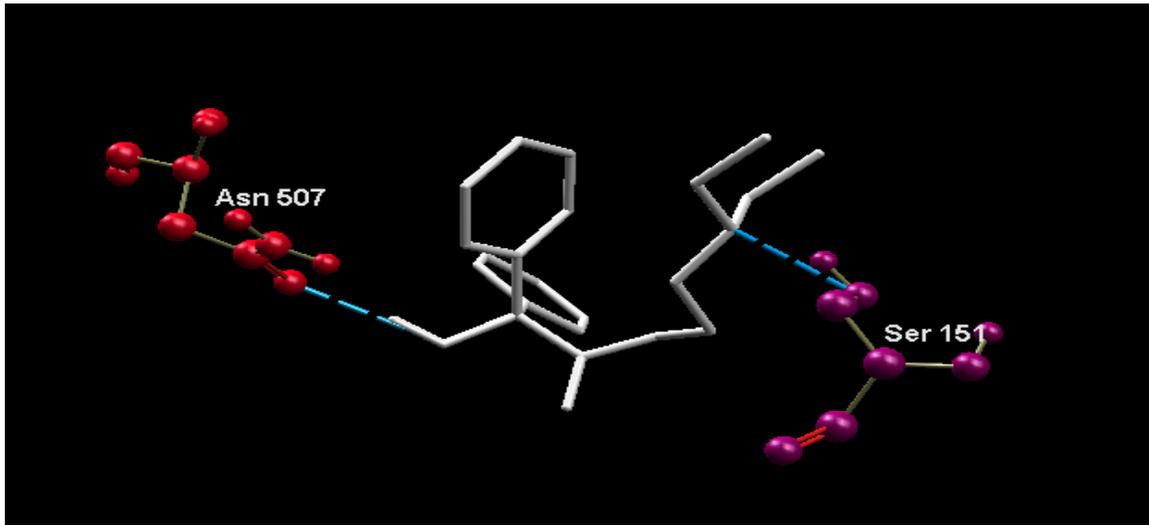


Figure 27 : Les différents interactions du 1er ligand ester dans le site actif en 3D

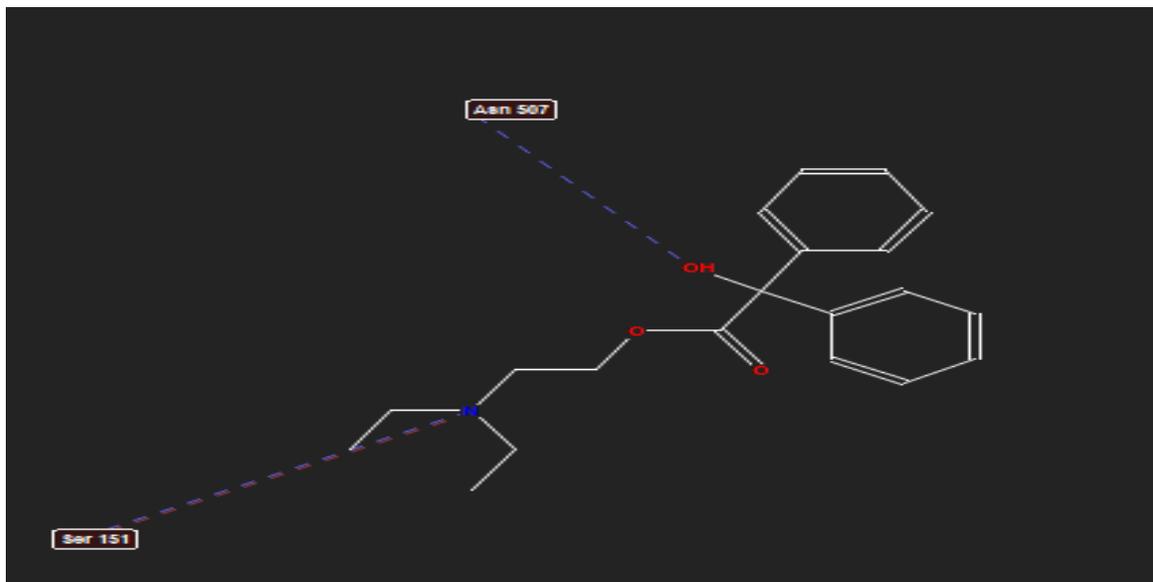


Figure 28 : Les différents interactions du 1er ligand ester dans le site actif en 2D

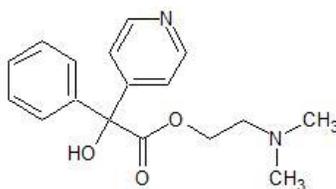
Les interactions du 2^{ème} ligand :

Figure 29 : Structure chimique du 2^{ème} ligand ester

Concernant ce ligand, on a eu un score de -162.683, en comparaison au Tiotropium qui a eu -146.468.

Les liaisons hydrogènes : trois liaisons hydrogènes :

- Entre l'oxygène de la fonction alcool et l'oxygène du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -2.5 kilocalories par mole et une longueur de 2.65704 Å°.
- Entre l'oxygène de la fonction alcool et l'azote de la fonction amide du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -1.55224 kilocalories par mole et une longueur de 3.12073 Å°.
- Entre l'oxygène de la fonction ester de la chaîne principale et l'azote de la fonction amide du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -1.22369 kilocalories par mole et une longueur de 3.03649 Å°.

Les interactions électrostatiques : on a une seule :

- Entre l'ammonium quaternaire et l'oxygène du résidu acide aspartique 147 ; d'une énergie de -2.94459 kilocalories par mole et une longueur de 3.75415 Å°.

Les interactions stériques : 4 interactions :

- Entre l'oxygène de la fonction alcool et l'oxygène du résidu asparagine 507.
- Entre l'oxygène de la fonction ester de la chaîne principale et le résidu asparagine 507.
- Entre l'oxygène de la fonction alcool et le résidu phénylalanine 239.
- Entre CH3 lié à l'azote et le résidu acide aspartique 147.

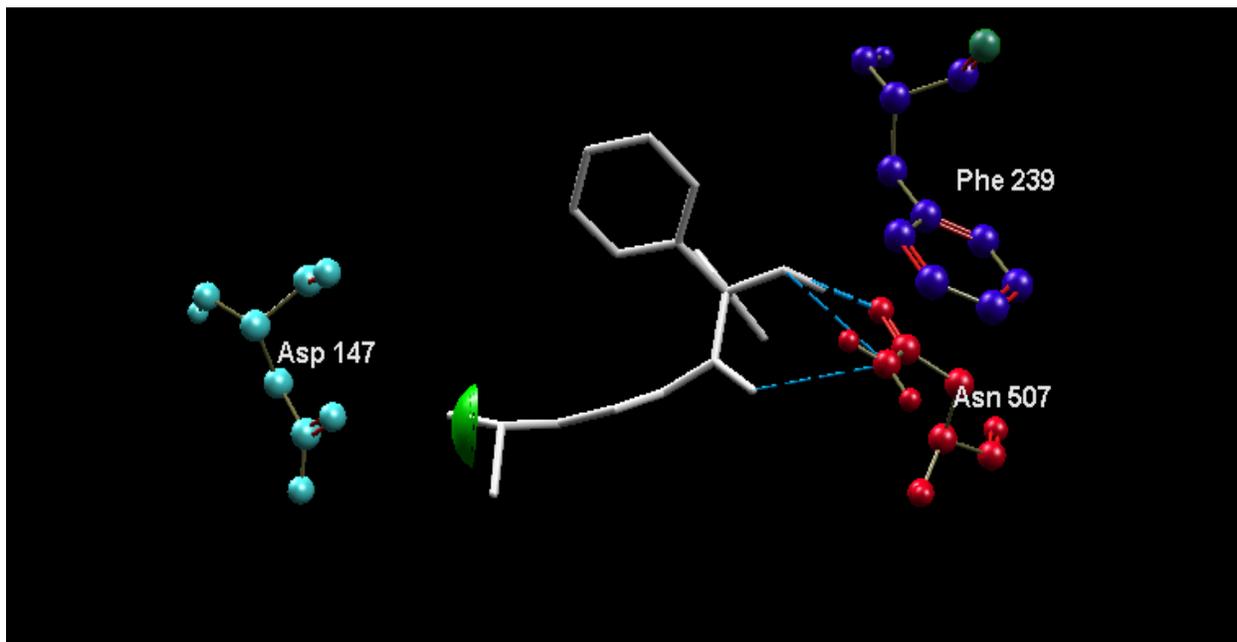


Figure 30 : : Les différents interactions du 2^{ème} ligand ester dans le site actif en 3D

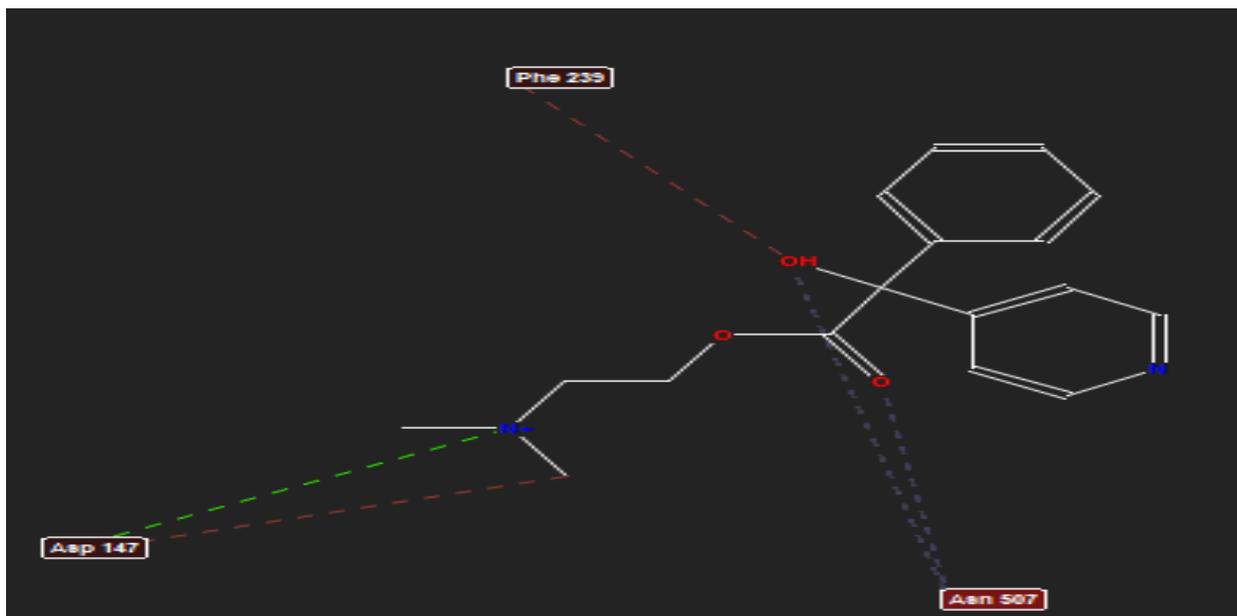


Figure 31 : Les différents interactions de 2^{ème} ligand ester dans le site actif en 2D

Les interactions du 3^{ème} ligand :

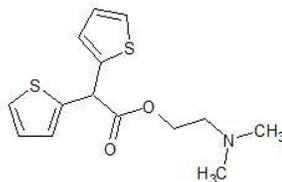


Figure 32 : Structure chimique du 3^{ème} ligand ester

Concernant ce ligand, on a eu un score de -155.076, en comparaison au Tiotropium qui a eu -146.468.

Les liaisons hydrogènes : deux liaisons hydrogènes :

- Entre l'oxygène de la fonction ester de la chaîne principale et l'azote de la fonction amide du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -1.35312 kilocalories par mole et une longueur de 3.13055 Å°.
- Entre l'ammonium quaternaire et le soufre du résidu cysteine 532 ; d'une énergie de -2.29484 kilocalories par mole et une longueur de 3.02684 Å°.

Les interactions stériques : deux interactions :

- Entre l'oxygène de la fonction ester de la chaîne principale et le résidu asparagine 507.
- Entre l'ammonium quaternaire et le résidu cysteine 532.

Pas d'interactions électrostatiques.

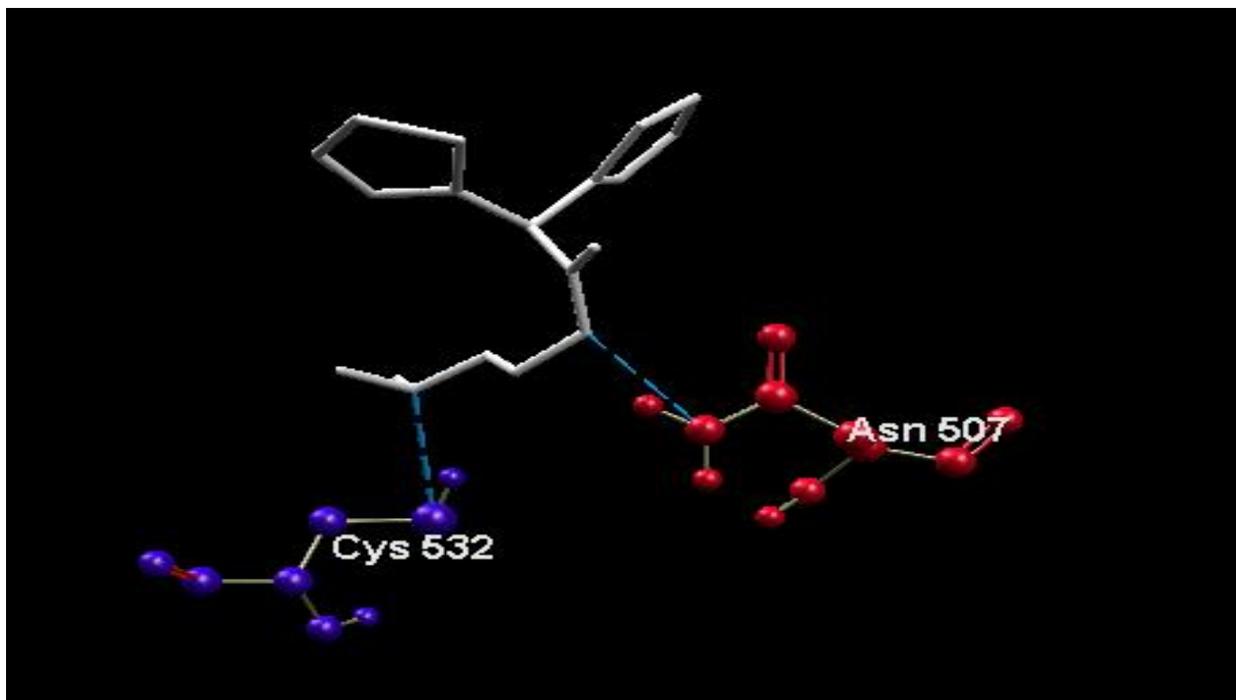


Figure 34: Les différents interactions de 3^{ème} ligand ester dans le site actif en 3D

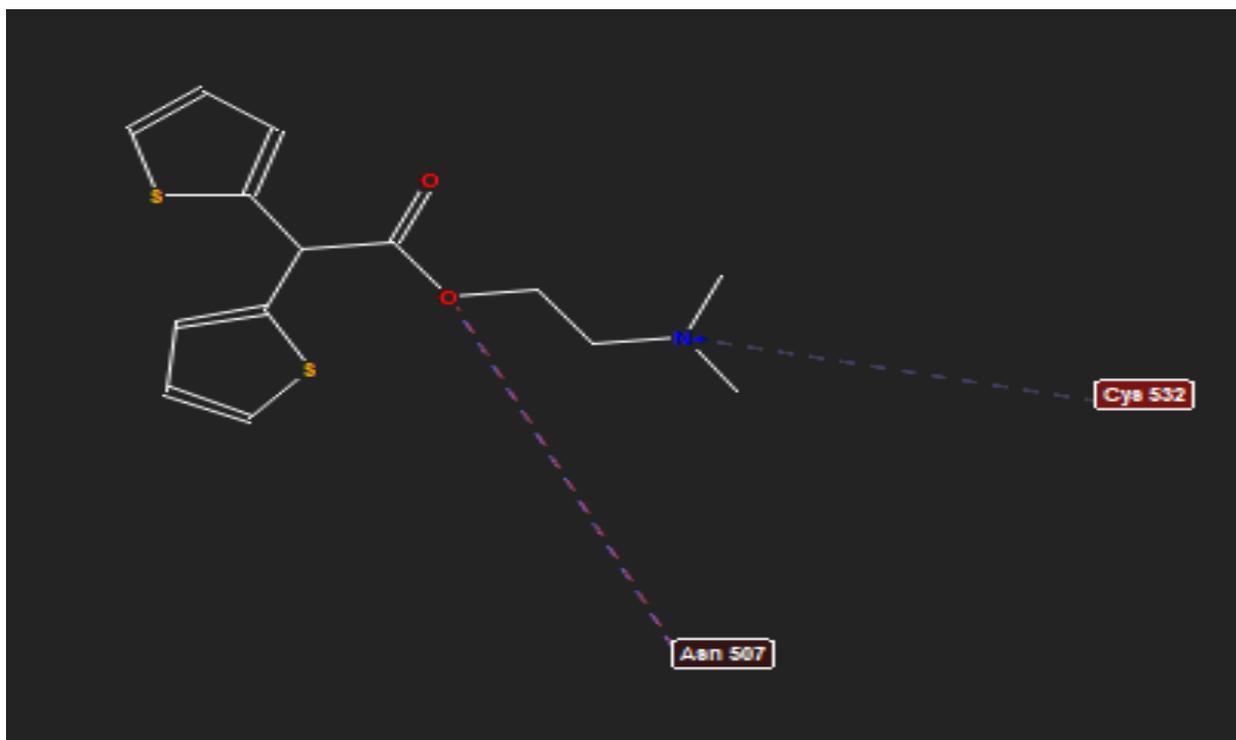


Figure 34: Les différents interactions de 3^{ème} ligand ester dans le site actif en 2D

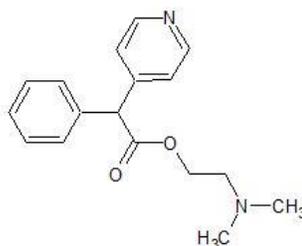
Les interactions du 4^{ème} ligand :

Figure 35 : Structure chimique du 4^{ème} ligand ester

Concernant ce ligand, on a eu un score de -152.387, en comparaison au Tiotropium qui a eu -146.468.

Les liaisons hydrogènes : une seule liaison hydrogène :

- Entre l'oxygène de la fonction ester de la chaîne principale et l'azote de la fonction amide du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -1.71526 kilocalories par mole et une longueur de 3.25695 Å°.

Les interactions électrostatiques : on a une seule :

- Entre l'ammonium quaternaire et l'oxygène du radical du résidu acide aspartique 147 ; d'une énergie de -2.36921 kilocalories par mole et une longueur de 4.18526 Å°.

Les interactions stériques : 4 interactions :

- Entre l'oxygène de la fonction ester de la chaîne principale et le résidu asparagine 507.
- Entre CH₃ lié à l'azote et le résidu cystéine 532.
- Entre le cycle benzénique et le résidu alanine 235.
- Entre l'azote du cycle pyridinique et le résidu asparagine 152.

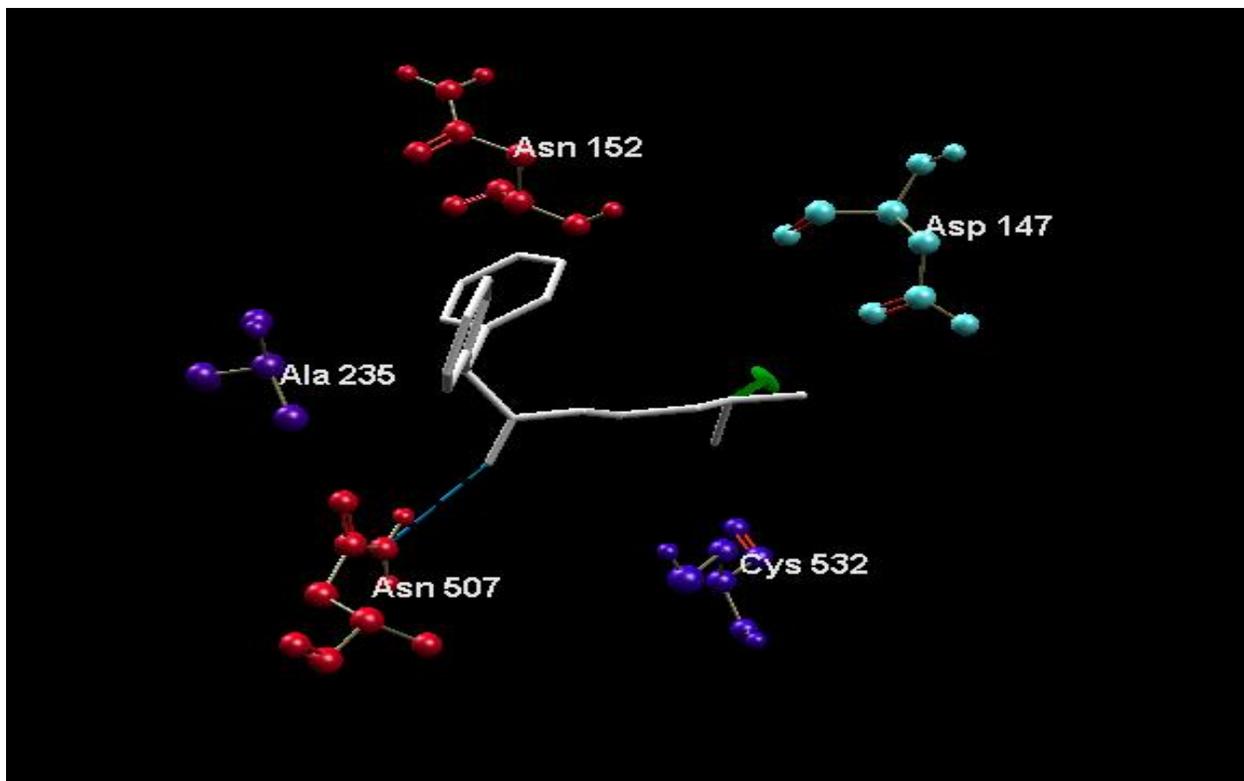


Figure 37 : Les différents interactions de 4ème ligand ester dans le site actif en 3D

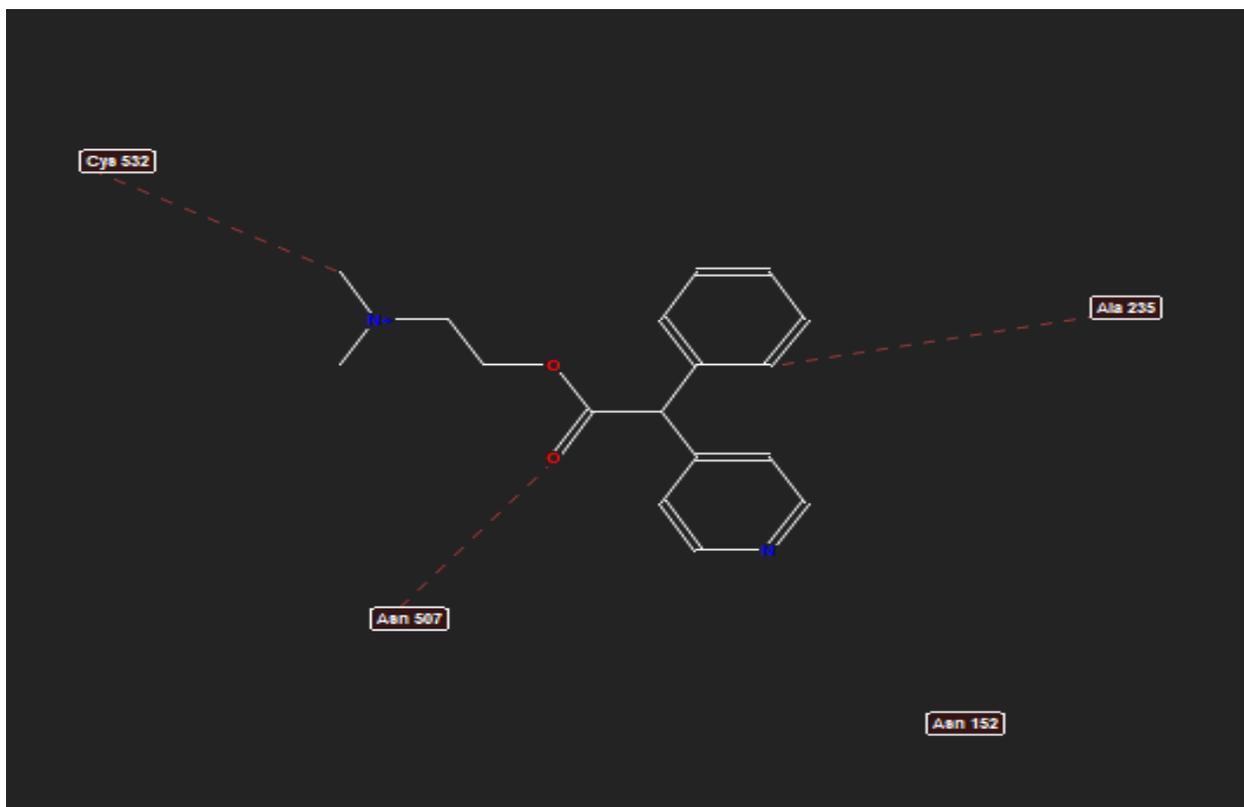


Figure 37 : Les différents interactions de 4ème ligand ester dans le site actif en 2D

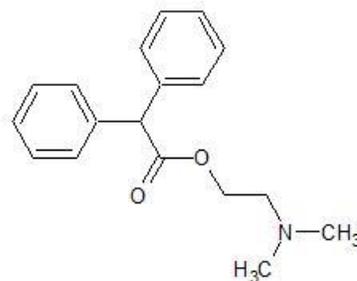
Les interactions du 5^{ème} ligand :

Figure 38 : Structure chimique du 5^{ème} ligand ester

Concernant ce ligand, on a eu, a une énergie minimum = -151.317, en comparaison au Tiotropium qui a eu -146.468.

Les liaisons hydrogènes : une seule liaison hydrogène :

- Entre l'oxygène de la fonction ester de la chaîne principale et l'azote de la fonction amide du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -1.15837 kilocalories par mole et une longueur de 3.21325 Å.

Les interactions stériques : une seule interaction :

- Entre l'oxygène de la fonction ester de la chaîne principale et le résidu asparagine 507.

Pas d'interaction électrostatique.

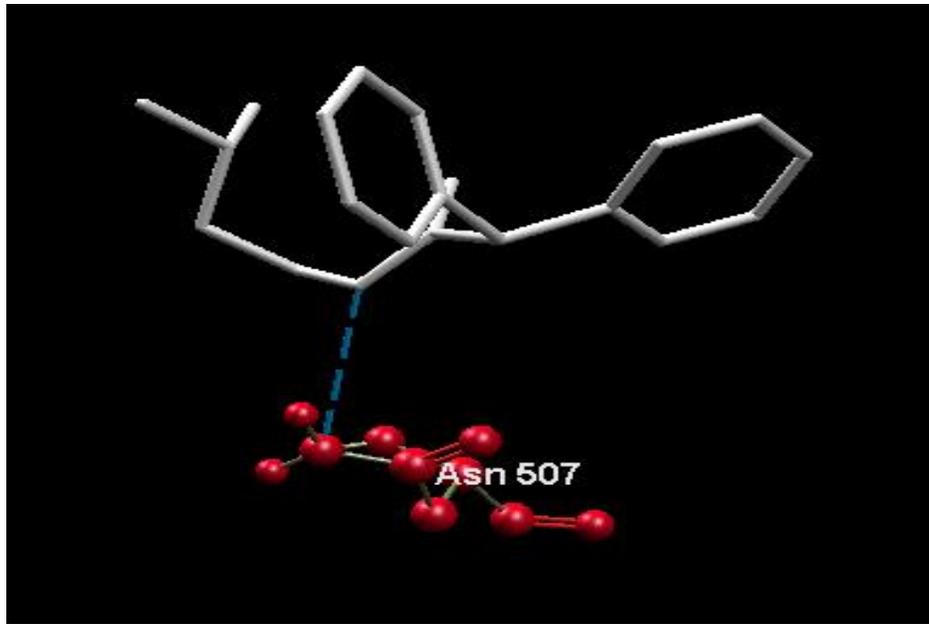


Figure 40 : Les différents interactions de 5^{ème} ligand ester dans le site actif en 3D

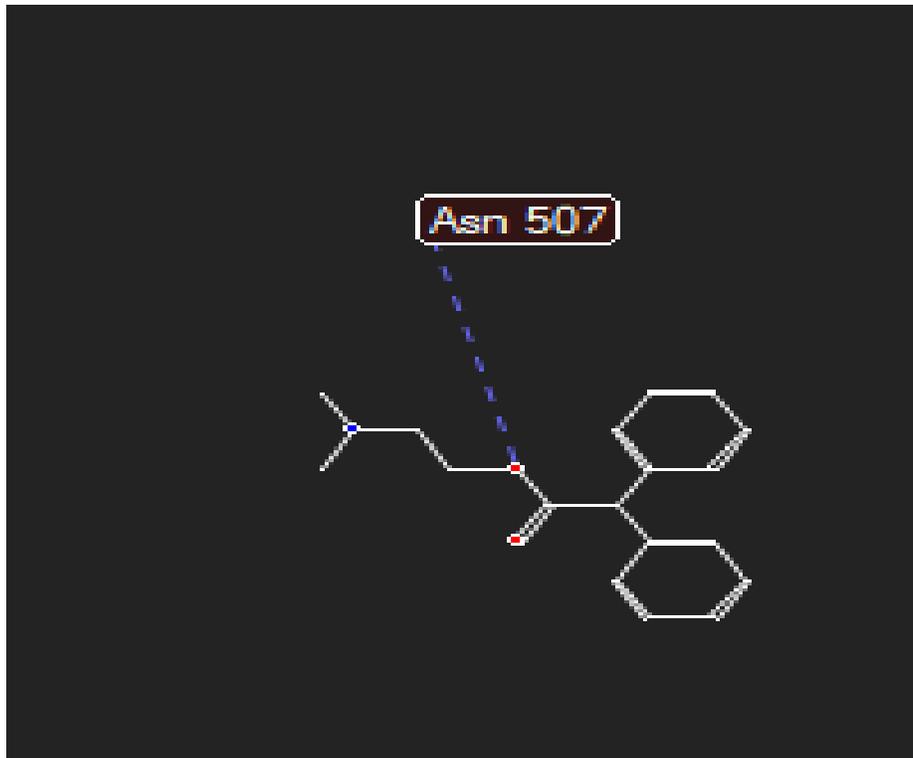


Figure 40 : Les différents interactions de 5^{ème} ligand ester dans le site actif en 2D

Les interactions du 6^{ème} ligand :

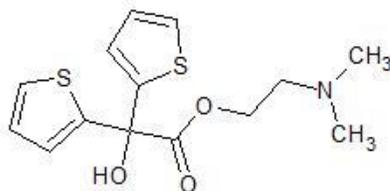


Figure 41 : Structure chimique du 6^{ème} ligand ester

Concernant ce ligand, on a eu un score de -149.976, en comparaison au Tiotropium qui a eu -146.468.

Les liaisons hydrogènes : trois liaisons hydrogènes :

- Entre l'oxygène de la fonction alcool et l'oxygène du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -1.24141 kilocalories par mole et une longueur de 3.35172 Å°.
- Entre l'oxygène de la fonction ester de la chaîne principale et l'azote de la fonction amide du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -1.04669 kilocalories par mole et une longueur de 3.24268 Å°.
- Entre l'azote et l'oxygène de la fonction alcool du résidu serine 151 ; d'une énergie de -2.46701 kilocalories par mole et une longueur de 3.1066 Å°.

Les interactions électrostatiques : on a une seule :

- Entre l'ammonium quaternaire et l'oxygène du radical du résidu acide aspartique 147 ; d'une énergie de -2.1932 kilocalories par mole et une longueur de 4.34996 Å°.

Les interactions stériques : 3 interactions :

- Entre l'oxygène de la fonction ester de la chaîne principale et le résidu asparagine 507.
- Entre le cycle thiophène et le résidu tryptophane 503.
- Entre l'ammonium quaternaire et le résidu serine 151.

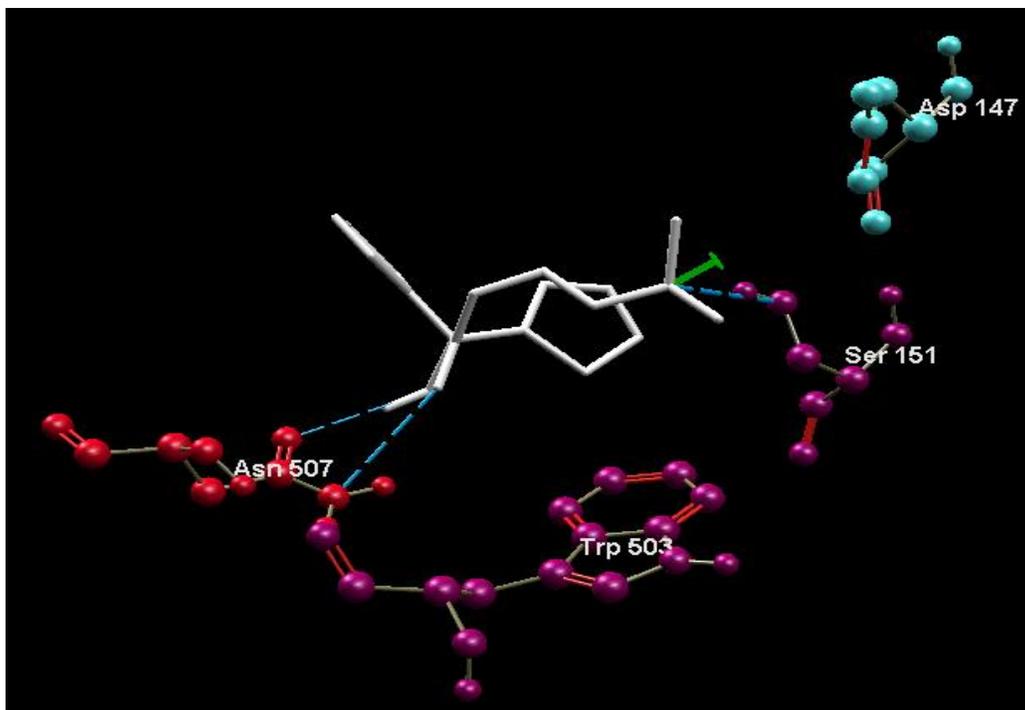


Figure 43 : Les différents interactions de 6^{ème} ligand ester dans le site actif en 3D

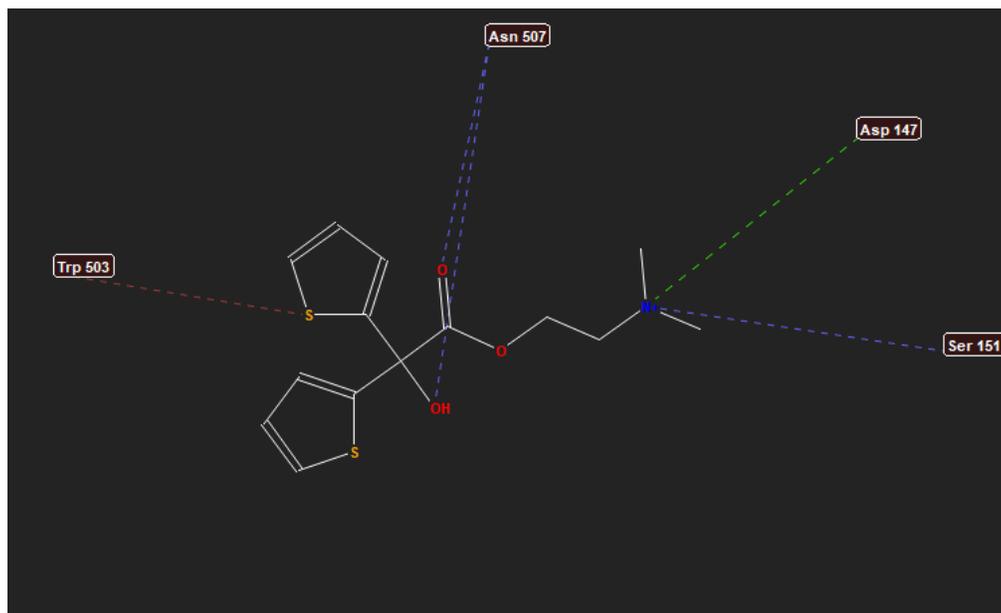


Figure 43 : Les différents interactions de 6^{ème} ligand ester dans le site actif en 2D

b) Les ligands Ether :

D'après le docking on a eu un seul ligand éther avec une énergie minimale (MolDock score) inférieure au Tiotropium.

Les interactions du ligand :

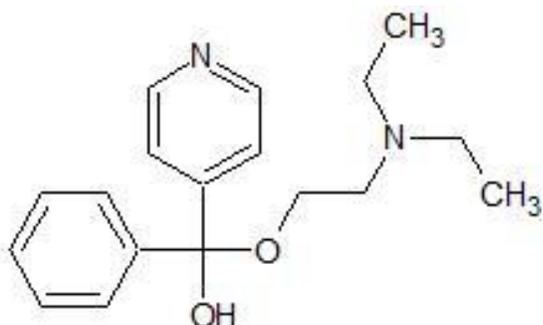


Figure 44 : Structure chimique du ligand éther

Concernant ce ligand, on a eu, a une énergie minimale = -154,455, en comparaison au Tiotropium qui a eu -146.468.

Les liaisons hydrogènes : deux liaisons hydrogènes :

- Entre l'oxygène de la fonction alcool et l'oxygène du résidu tyrosine 148 ; d'une énergie de -1.64755 kilocalories par mole et une longueur de 3.27049 Å°.
- Entre l'azote de cycle pyridinique et l'azote de la fonction amide du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -2.37114 kilocalories par mole et une longueur de 2.58454 Å°.

Les interactions stériques : six interactions :

- Deux interactions entre le cycle benzénique et la tyrosine 533.
- Entre le cycle pyridinique et le résidu tyrosine 506.
- Entre l'azote de cycle pyridinique et le résidu asparagine 507.
- Deux interactions du résidu tyrosine 148 avec l'oxygène de la fonction éther et l'autre avec le groupement éthyle lié à l'azote.
- Entre le groupement alcool et le résidu tyrosine 529.

Pas d'interaction électrostatique.



Figure 46: Les différents interactions du ligand éther dans le site actif en 3D

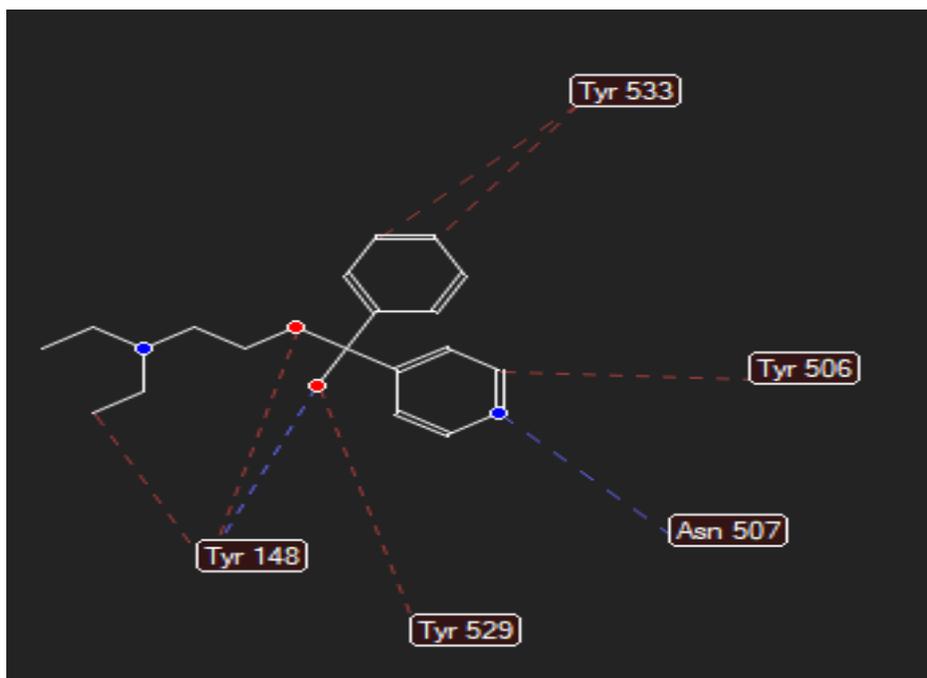


Figure 46 : Les différents interactions du ligand éther dans le site actif en 2D

c) Les ligands Alcool :

D'après le docking on a eu 3 ligands avec une énergie minimum (MolDock score) inférieure au Tiotropium.

Les interactions du 1^{er} ligand :

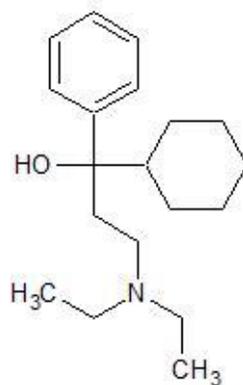


Figure 47 : Structure chimique du 1er ligand alcool

Concernant ce ligand, on a eu, a une énergie minimum = -158.087, en comparaison au Tiotropium qui a eu -146.468.

Les liaisons hydrogènes : une seule liaison hydrogène :

- Entre l'oxygène de la fonction alcool et l'oxygène du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -2.49988 kilocalories par mole et une longueur de 3.10002 Å°.

Les interactions stériques : quatre interactions :

- Une interaction, la fonction alcool avec le résidu asparagine 507.
- Deux interactions du cyclohexane, avec le résidu alanine 235, et avec le résidu thréonine 231.
- Entre le groupement éthylique lié à l'azote et le résidu cystéine 532.

Pas d'interaction électrostatique.

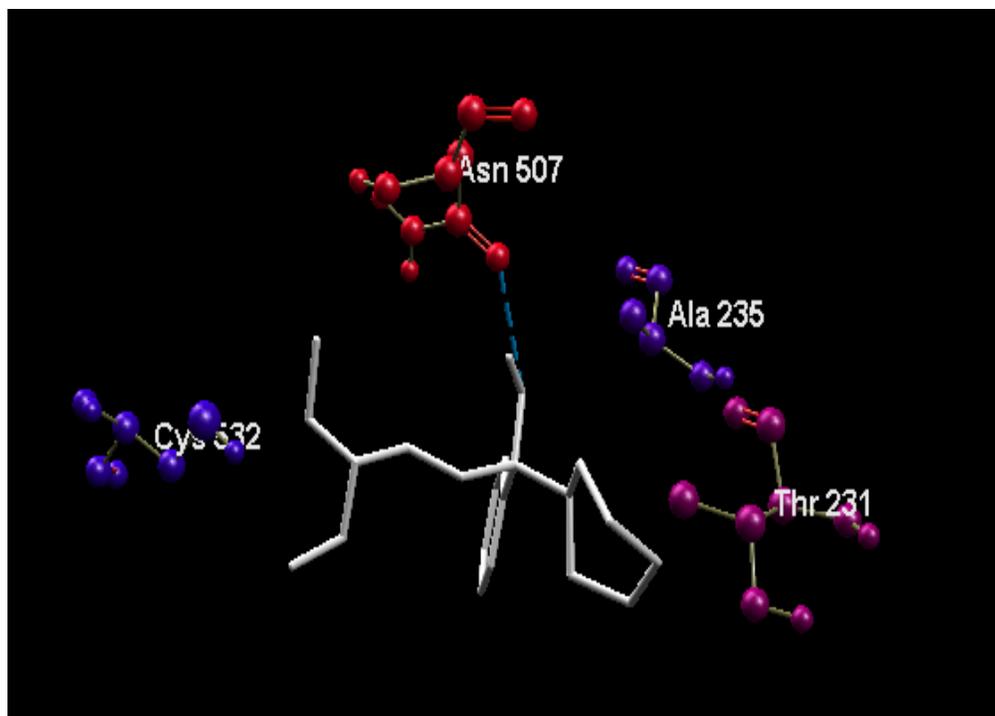


Figure 49 : Les différents interactions de 1er ligand alcool dans le site actif en 3D

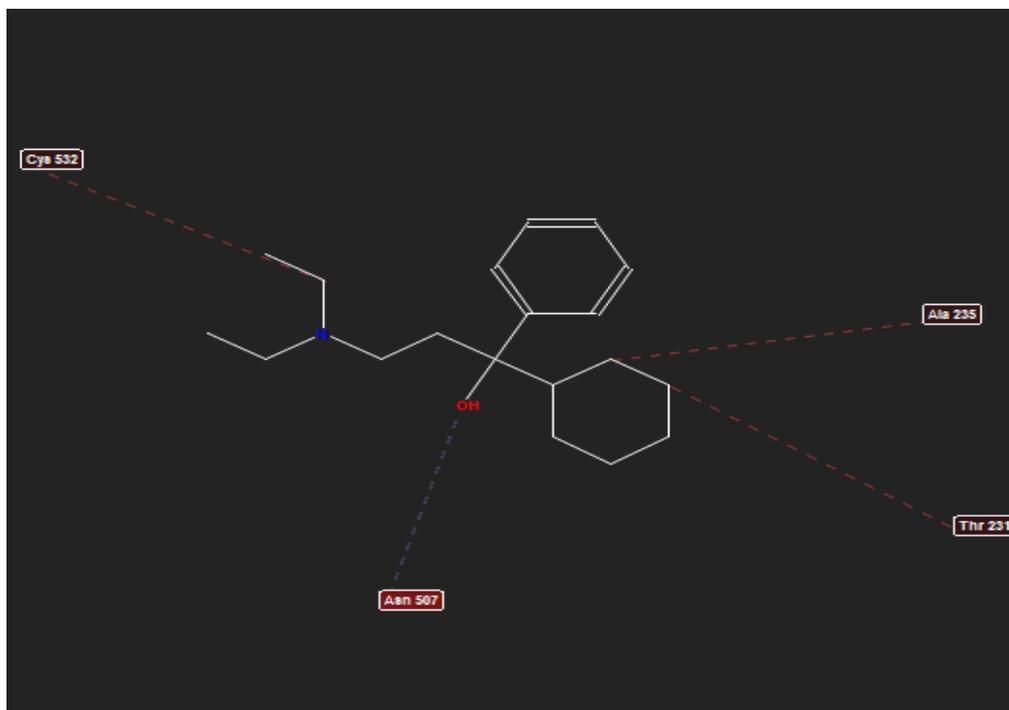


Figure 49 : Les différents interactions de 1er ligand alcool dans le site actif en 2D

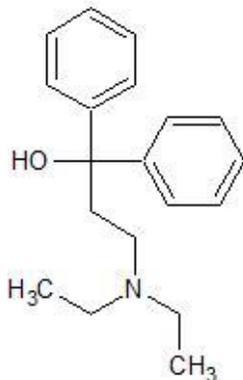
Les interactions du 2^{ème} ligand :

Figure 50 : Structure chimique du 2^{ème} ligand alcool

Concernant ce ligand, on a eu une énergie minimale = -156.893, en comparaison au Tiotropium qui a eu -146.468.

Les liaisons hydrogènes : une seule liaison hydrogène :

- Entre l'oxygène de la fonction alcool et l'oxygène du résidu asparagine 507 ; d'une énergie de -2.5 kilocalories par mole et une longueur de 3.09993 Å°.

Les interactions stériques : trois interactions :

- Deux interactions, avec la fonction alcool avec le résidu phénylalanine 239, et avec le résidu alanine 235.
- Entre le groupement éthylique lié à l'azote avec le résidu asparagine 507.

Pas d'interaction électrostatique.

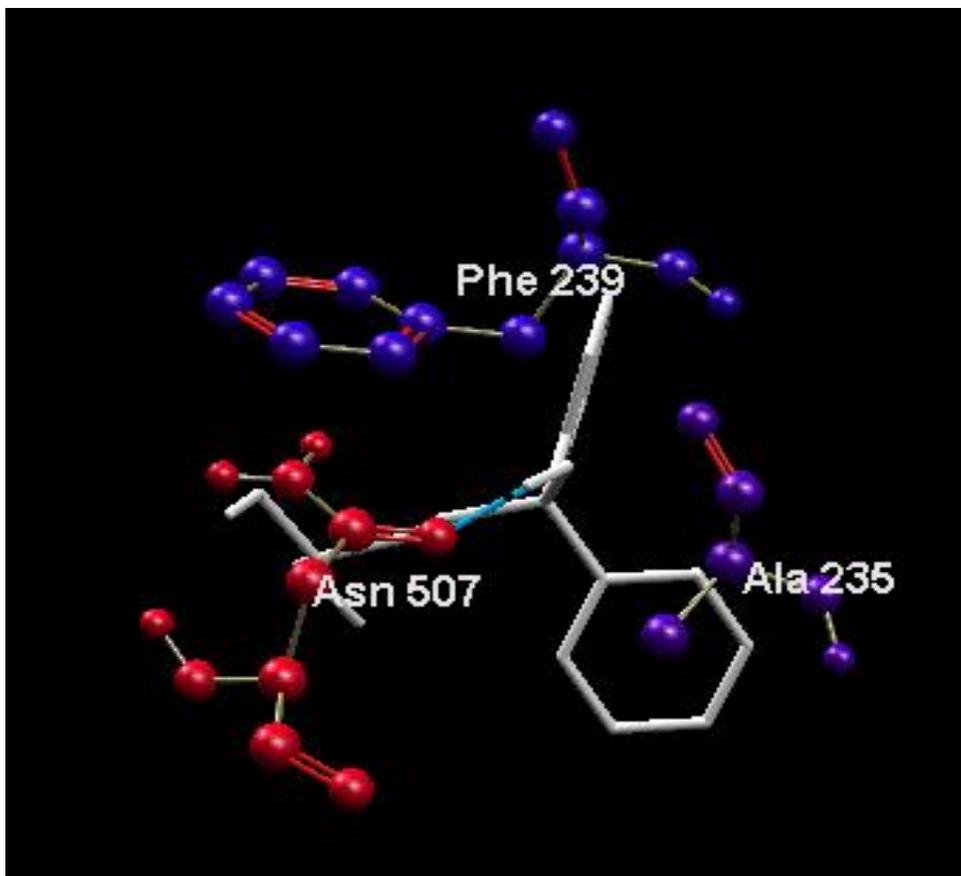


Figure 52 : Les différents interactions de 2^{ème} ligand alcool dans le site actif en 3D

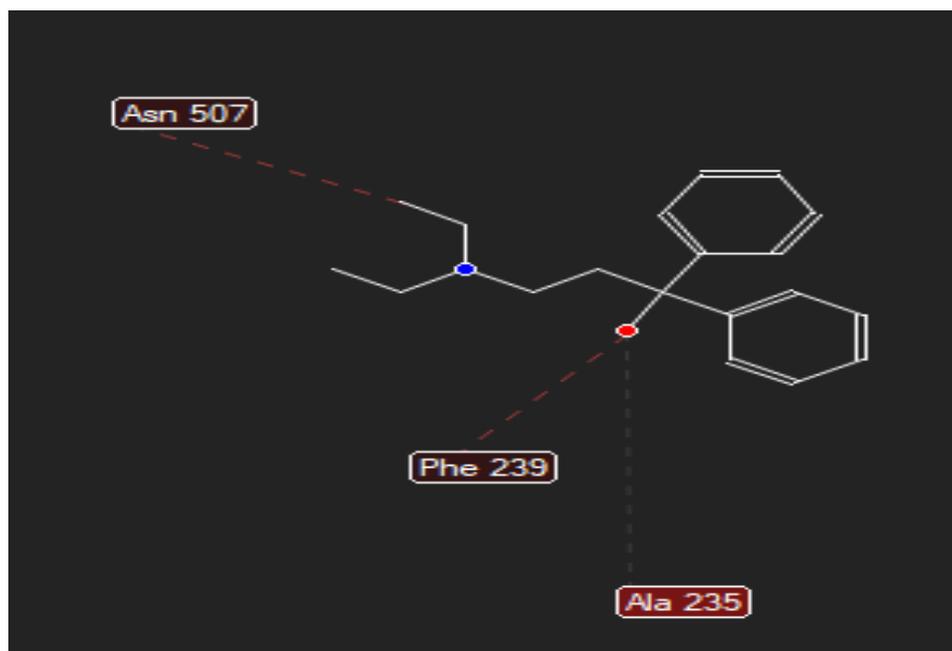


Figure 52 : Les différents interactions de 2^{ème} ligand alcool dans le site actif en 2D

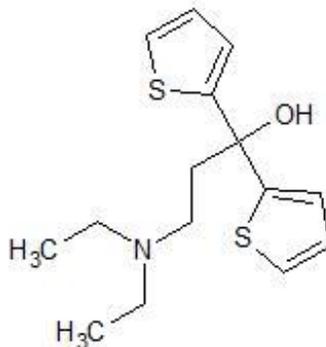
Les interactions du 3^{ème} ligand :

Figure 53 : Structure chimique du 3^{ème} ligand alcool

Concernant ce ligand, on a eu, a une énergie minimum = -152,765, en comparaison au Tiotropium qui a eu -146.468.

Les liaisons hydrogènes : une seule liaison hydrogène :

- Entre l'oxygène de la fonction alcool de radical R₃ et l'oxygène du radical du résidu tyrosine 148 ; d'une énergie de -1.88231 kilocalories par mole et une longueur de 3.22354 Å.

Les interactions stériques : deux interactions :

- Les deux interactions entre le cycle thiophénique, avec le résidu cystéine 532, et avec le résidu asparagine 507.

Pas d'interaction électrostatique.

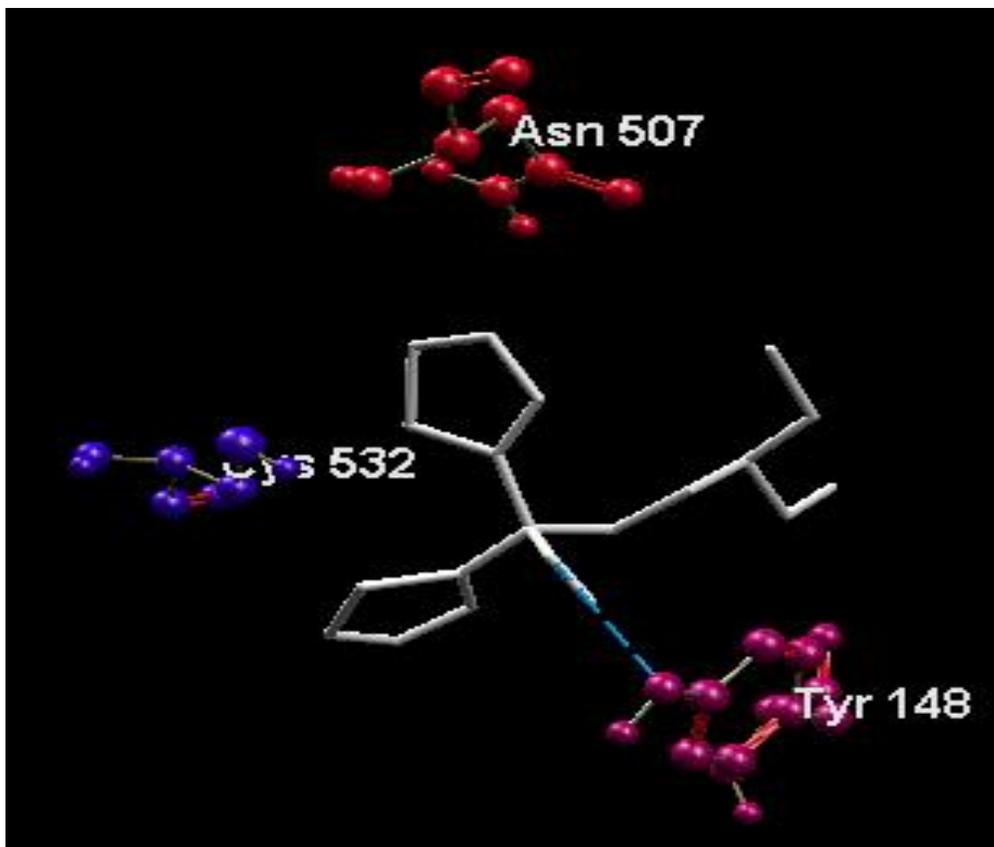


Figure 55 : Les différents interactions de 3ème ligand alcool dans le site actif en 3D

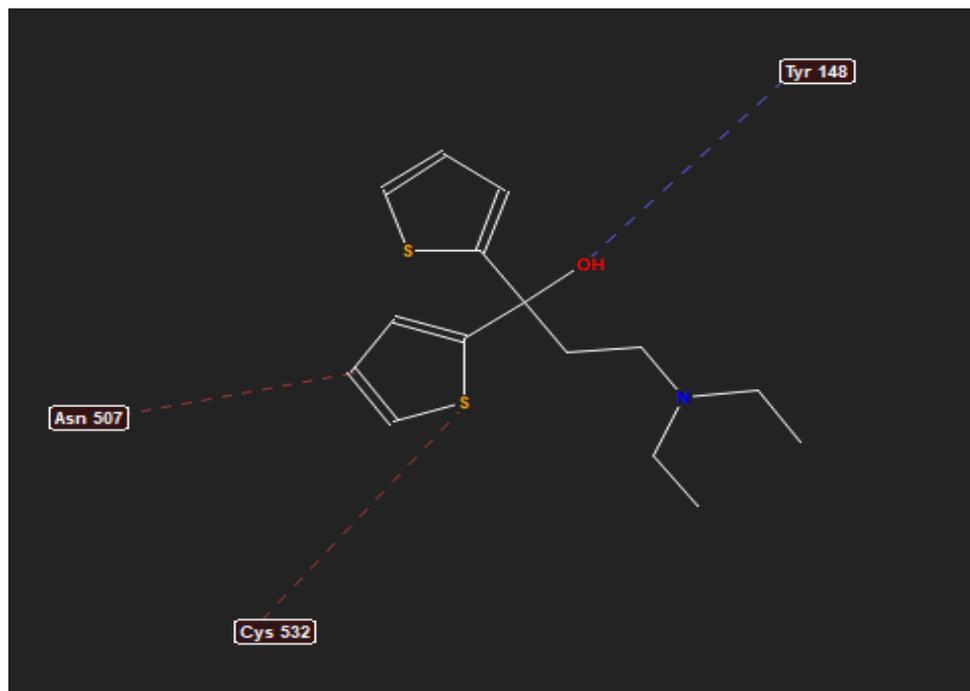


Figure 55 : Les différents interactions de 3ème ligand alcool dans le site actif en 2D

3. Vérification de la conformité aux règles de Lipinski :

On a sélectionné les 3 meilleurs ligands pour évaluer leur compatibilité avec la règle de Lipinski, Pour faire ceci, il y a une application en ligne pour calculer les paramètres physico-chimiques des molécules : <https://chemicalize.com>.

Chemicalize est une puissante plateforme en ligne pour les calculs chimiques, la recherche et la conversion de structure en nom. Le service rend la technologie ChemAxon, utilisée par les plus grandes sociétés pharmaceutiques, facilement accessible aux entreprises et aux utilisateurs universitaires.

Pour les 3 ligands on a eu le résultat des calculs et on a eu un résultat favorable pour l'absorption (voir annexes)

V. Conclusion générale

Ce travail a été consacré à la conception et l'étude de l'amarrage moléculaire de certaines molécules concourant la molécule de Tiotropium à l'aide de certains outils de calcul dans le but d'antagoniser sélectivement les récepteurs muscariniques M3 trouvés dans les bronches, les relaxant ainsi, ce qui aidera à soulager les symptômes de la BPCO (Bronchopneumopathie chronique obstructive).

Les outils utilisés dans cette étude étaient ChemSketch pour la conception des molécules et Molegro Virtual Docker pour l'amarrage dont l'approche stochastique a été utilisée.

Initialement, nous avons commencé par concevoir 32 molécules qui ont été divisées en trois groupes, chaque groupe contient une fonction spécifique (ester, éther ou alcool), avec 10 poses pour chaque molécule, sur les 320 poses au total, nous avons sélectionné trois ligands, qui sont les suivants :

- Premier ligand, $C_{20}H_{25}NO_3$ avec le nom chimique : **acétate de 2- (diéthylamino) éthyl hydroxy (diphényl)**.
- Deuxième ligand, $C_{17}H_{20}N_2O_3$ avec le nom chimique : **acétate de 2- (diméthylamino) éthylhydroxy (phényl) (pyridine-4-yle)**.
- Troisième ligand, $C_{19}H_{31}NO$ avec le nom chimique : **1-cyclohexyl-3-(diéthylamino) -1-phenylpropan-1 -ol**.

Le choix de ces ligands a été basé sur leur **Score MolDok**, ces trois molécules semblent avoir le score le plus bas, et inférieur de celui de Tiotropium, donc une stabilité meilleure dans le site actif, ainsi qu'un très bon effet inhibiteur sur le récepteur M3.

Enfin, nous avons vérifié en utilisant Chemicalize la conformité des trois ligands choisis par rapport à la règle de Lipinski, et nous avons constaté que les trois molécules étaient conformes et acceptées pour une administration orale. Ces résultats prometteurs doivent être confirmés avec l'activité biologique des trois ligands sélectionnés.

VI. Bibliographie :

- A.Jain. Scoring Functions For Protein-Ligand Docking. *Current Protein And Peptide Science*, 2006,7. Pages 407-420.
- B. Florent, Cours On Line ;" Le Docking Moléculaire", Université De Paris7, Itodys(Cnrs Umr 7086), 2014.
- BERG Jeremy, TYMOCZKO John, STRYER Lubert. *Biochimie*. 7^{ème} édition. 2013. Pages : 1031-1032
- Bertram G katzung. *Basic and clinical pharmacology*. 14^{ème} édition 2018. Page : 125
- Bertram G katzung. *Basic and clinical pharmacology*. 14^{ème} édition 2018. Page : 125
- D. Duhovny, R. Nussinov, H.J. Wolfson, Efficient Unbound Docking of Rigid Molecules. *Algorithms in Bioinformatics*. 2^{ème} édition. 2002. Pages : 185-186.
- Daniel Mucs& Richard A Bryce. The application of quantum mechanics in structure- based drug design. *Pubmed*. 2013. Page: 2
- Fedor N. Novikov, Ghermes G. Chilov. *Molecular docking: theoretical background*,
- Fernando D. Prieto-Martinez, Edgar Lopez-Lopez,K. Eurdice Juarez-Mercado, Jose L. Medina-Franco. *Computational Drug Design Methods—Current and Future Perspectives*. In *Silico Drug Design* 1^{ère} édition . February 2019. Page 19.
- G. Serratrice *, A. Verschueren. *Système nerveux autonome*. EMC neurologie 2.2005. Page : 58
- ItamarKass, Cyril F.Reboul, Ashley M.Buckle. *Computational Methods for Studying Serpin Conformational Change and Structural Plasticity*. *Serpin Structure and Evolution*. Edition 2011. Pages : 311-312.
- Jacques DANGOUMAU Nicholas MOORE, Mathieu MOLIMARD, Annie FOURRIER-REGLAT Karin LATRY, Françoise HARAMBURU, Ghada MIREMONT-SALAME, Karine TITIER. *Pharmacologie générale* édition 2006. Page : 171
- Jerome de Ruyck, Guillaume Brysbaert, Ralf Blossey, Marc F Lensink. *Molecular docking as a popular tool in drug design, an in-silico travel*. *Pubmed*. 2018. Page: 2
- Kaushik Raha, Martin B. Peters, Bing Wang, Ning Yu, Andrew M. Wollacott,Lance M. Westerhoffand Kenneth M. Merz Jr. *The role of quantum mechanics in structure-based drug design*. *Pubmed*. 2007. Page : 725.

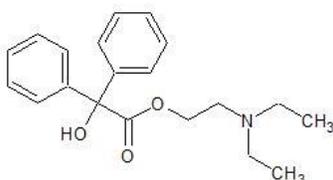
- Kirk E. Hevener, Wei Zhao, David M. Ball, Kerim Babaoglu, Jianjun Qi, Stephen W. White and Richard E. Lee. 2009. Page 2.
- M. Feher. Consensus Scoring for Protein–Ligand Interactions. *Drug Discovery Today*. 2006. Pages 421-428.
- Mohammad Hassan Baig, Khurshid Ahmad, Sudeep Roy, Jalaluddin Mohammad Ashraf, Mohd Adil, Mohammad Haris Siddiqui, Saif Khan, Mohammad Amjad Kamal, Ivo Provazník and Inho Choi. *Computer Aided Drug Design : Success and Limitations*, Volume 22, numéro 5, 2016. Page 62.
- Molegro Virtuel Docker : User Manuel. 2008. Page 219-220
- Olayide A Arodola, Mahmoud eS Soliman. *Drug Design, Development and Therapy*. Dovpress. 2018 . Pages : 2554
- P. Bartsch. *Revue médicale suisse* 2003 .Volume -1. 23187. Page 1
- Prieto-Martínez, F. D., López-López, E., Eurídice Juárez-Mercado, K., & Medina-Franco, J. L. *Computational Drug Design Methods—Current and Future Perspectives*. In *Silico Drug Design*. Edition 2019. Page :34
- Prieto-Martínez, F. D., López-López, E., Eurídice Juárez-Mercado, K., & Medina-Franco, J. L. *Computational Drug Design Methods—Current and Future Perspectives*. In *Silico Drug Design*. Edition 2019. Pages: 35-36
- R.D. Clark, A. Strizhev, J.M. Leonard, J.F. Blake, J.B. Matthew. *Consensus Scoring ForLigand/Protein Interactions*. *Journal of Molecular Graphics And Modelling*. Volume 20. 2002. Page: 281.
- Rajan Radhakrishnan. *Lippincott® Illustrated Reviews : Pharmacology seventh Edition* 2019. Pages : 119-120.
- Rajan Radhakrishnan. *Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology seventh Edition* 2019. Pages: 128.
- Rajan Radhakrishnan. *Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology seventh Edition* 2019. Pages : 119-120.
- Roderick E.Hubbard.*Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design:Molecular Graphics and Modeling*. Edition 1996. Pages 43-44
- Roderick E.Hubbard.*Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design:Molecular Graphics and Modeling*. Edition 1996. Pages 43-44

- Subrata Pal. Fundamentals of Molecular Structural Biology. Edition 2020. Page 468
- Thomas L .lemka./david A.Williams Victoria F. roche/s William zito. foye's principals of medicinal chemistry seventh edition. Pages: p332-333-334.
- Thomas L .lemka./david A.Williams Victoria F. roche/s William zito. foye's principals of medicinal chemistry seventh edition. Pages: p332-333-334.
- Veronica Salmaso, Stefano Moro. Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process : An Overview. Pubmed. 2018. Pages : 4
- Walter Filgueira de Azevedo Jr. Docking Screens for Drug Discovery. 1^{ère} édition .2019. Page : 149.

Annexes :

- Le ligand 9 de la fonction ester : $C_{20}H_{25}NO_3$.

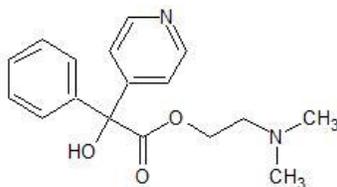
Nom chimique : **acétate de 2- (diéthylamino) éthyl hydroxy (diphényl)**.



Property	Value	Unit
Molar mass	327.424	g/mol
Exact mass	327.1834437	Da
Formula	C ₂₀ H ₂₅ NO ₃	
Composition	C (73.37%), H (7.70%), N (4.28%), O (14.66%)	
Lipinski's rule of five	TRUE	

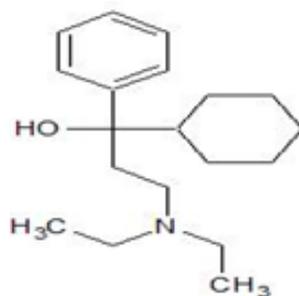
- Le ligand 7 de la fonction ester : $C_{17}H_{20}N_2O_3$

Nom chimique : **acétate de 2- (diméthylamino) éthylhydroxy (phényl) (pyridine-4-yle)**.



Property	Value	Unit
Molar mass	300.358	g/mol
Exact mass	300.1473925	Da
Formula	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃	
Composition	C (67.98%), H (6.71%), N (9.33%), O (15.98%)	
Lipinski's rule of five	TRUE	

- Le ligand 6 de fonction alcool : **C₁₉H₃₁NO**.
Nom chimique : **1-cyclohexyl-3-(diethylamino) -1-phenylpropan-1-ol**.



Property	Value	Unit
Molar mass	289.463	g/mol
Exact mass	289.2405646	Da
Formula	C ₁₉ H ₃₁ NO	
Composition	C (78.84%), H (10.80%), N (4.84%), O (5.53%)	
Lipinski's rule of five	TRUE	

Résumé

La bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) est un type de maladie pulmonaire obstructive caractérisée par des problèmes respiratoires à long terme et une mauvaise circulation d'air, Elle constitue la cinquième cause de mortalité dans le monde, après l'infarctus, les accidents vasculaires cérébraux, les infections respiratoires communautaires et la tuberculose. Le Tiotropium, un nouvel antagoniste M3 à durée d'action prolongée, est recommandé en tant que traitement d'entretien de première ligne de la BPCO modérée à très sévère.

De nos jours, les méthodes *in silico* sont de plus en plus employées dans les stratégies de découverte de nouvelles molécules à visée thérapeutique, dans notre travail, nous essayons de concevoir des ligands présentant des structures moins complexes et qui manifestent des effets similaires que le Tiotropium sur les récepteurs M3, ces ligands doivent être acceptés pour une administration orale afin de soulager certains des symptômes de la BPCO. Au cours de ce projet, nous utilisons les méthodes de docking afin de guider et de prioriser la synthèse de molécules de structures diverses et originales, susceptibles de présenter les meilleures affinités pour la cible étudiée.

Les résultats montrent que sur 32 molécules testées, 10 ont été sélectionnées pour être efficaces, et sur ces 10 molécules, trois sont jugées valides selon les règles de Lipinski.

Mots clés : BPCO, Tiotropium, récepteurs M3, *in silico*, ligands, Docking, Lipinski.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a type of obstructive pulmonary disease characterized by long-term respiratory problems and poor air circulation, it is the fifth leading cause of death in the world, after infarction, stroke, community respiratory infections and tuberculosis. Tiotropium, a new long-acting M3 antagonist, is recommended as a first-line maintenance treatment for moderate to very severe COPD.

Nowadays, *in silico* methods are more and more used in the strategies of discovery of new molecules with therapeutic aim, in our work, we try to design ligands presenting less complex structures and which show similar effects as tiotropium on M3 receptors, these ligands must be accepted for oral administration in order to relieve some of the symptoms of COPD. During this project, we use docking methods to guide and prioritize the synthesis of molecules of diverse and original structures, likely to have the best affinities for the target studied.

The results show that out of 32 molecules tested, 10 were selected to be effective, and of these 10 molecules, three are considered valid according to Lipinski's rules.

Keys words: COPD, Tiotropium, M3 receptor, *in silico*, ligands, Docking, Lipinski.