

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE DE CONSTANTINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DOCTORAT

Domaine : PHARMACIE

**THEME : ETUDE IN SILICO DES ANALOGUES DE LA PIPERINE EN VUE D'UNE
APPLICATION ANTI- INFLAMMATOIRE.**

Sous la Direction de : Dr. GUEROUI MEHDI

Jury d'évaluation :

**Président du jury : Dr LAALAOUNA .ABD
DJALIL**

Examineur : Dr ALLAOUA. AMINA

Présenté par : AICHE HIBA

OUGHIDNI IBTISSEM

SAADALLAH AHLEM

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020 / 2021

Sommaire

Table des matières

Remerciement

La liste des figures..... VI

La liste des tableaux..... IX

La liste des abréviations X

INTRODUCTION1

RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE4

CHAPITRE 1 : L'INFLAMMATION5

1.1. DEFINITION :6

1.2. ETIOLOGIE :7

1.3. REACTION INFLAMMATOIRE :7

1.3.1. PHASE D'INITIATION :8

1.3.2. PHASE CELLULAIRE :9

1.3.3. PHASE DE RESOLUTION ET DE REPARATION :9

1.4. MEDiateurs CHIMIQUES :10

1.4.1. HISTAMINE :10

1.4.2. PROSTANOIDES :11

1.4.3. CYTOKINES :11

1.5. CYCLOOXYGENASE :12

1.5.1. DEFINITION :12

1.5.2. COX-2 :13

1.6. LA COX-2 ET L'INFLAMMATION :	17
1.7. LES INHIBITEURS DE LA CYCLOOXYGENASE :	17
1.8. LES INHIBITEURS SPECIFIQUES DE LA CYCLOOXYGENASE-2 :	18
CHAPITRE 2 : LA PIPERINE.....	19
2.1. DONNEES CHIMIQUES :	20
2.1.1. STRUCTURE CHIMIQUE :	20
2.1.2 .NOMENCLATURE ET DENOMINATION :	21
2.1.3. CARACTERISATION CHIMIQUE ET PHYSIQUE :	22
2.1.4. QUELQUES DERIVES DE LA PIPERINE :	22
2.1.5. BIOSYNTHESE DE PIPERINE DANS LA PLANTE :	23
2.1.6. ISOLATION ET METHODE D'ISOLATION :	23
2.1.7. SYNTHESE CHIMIQUE :	26
2.2. RELATION STRUCTURE-ACTIVITE :	28
2.3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES :	30
2.3.1. LA PHARMACOCINETIQUE :	30
2.3.2. LA PHARMACODYNAMIQUE :	32
2.4. DONNEES TOXICOLOGIQUES :	32
2.5. ACTIVITES BIOLOGIQUES :	33
2.5.1. ACTIVITE ANTIOXYDANT :	34
2.5.2. ACTIVITE ANTICONVULSIVANT ET ANTIEPILEPTIQUE DE LA PIPERINE :	35

2.5.3. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE :	35
2.5.4. ACTIVITE ANTITUMORALE :	36
2.5.5. ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE :	37
CHAPITRE 3 : LE DOCKING MOLECULAIRE	40
3.1 DEFINITIONS :	41
3.2 LES ETAPES DU DOCKING MOLECULAIRE :	41
3.2.1 LE DOCKING (ETAPE DE SELECTION) :	41
3.2.2 SCORING (ETAPE DE CLASSEMENT) :	42
3.3 LES TYPES D'AMARRAGE :	42
3.4 TYPES D'INTERACTIONS PROTEINE- LIGANDS :	43
3.4.1. FORCE DE VAN DER WAALS :	43
3.4.2 LIAISON HYDROGENE :	43
3.4.3. LES INTERACTIONS HYDROPHOBES :	44
3.4.4 INTERACTIONS ELECTROSTATIQUES :	45
.....	45
3.4.5 FORCES LIEES AUX SOLVANTS :	45
3.5. LES APPROCHE DU DOCKING MOLECULAIRE :	45
3.5.1. COMPLEMENTARITE DE FORME :	45
3.5.2. LA SIMULATION :	46
3.6. MECANISME D'AMARRAGE :	46
3.6.1. ALGORITHMES DE RECHERCHE :	47

3.6.2. FONCTIONS DE NOTATION (SCORING) :	47
3.7. L'ANALYSE POST-DOCKING :	48
3.8. APPLICATIONS DE L'AMARRAGE MOLECULAIRE :	48
3.9. LIMITES DE L'AMARRAGE MOLECULAIRE :	49
PARTIE PRATIQUE	50
.....	52
CHAPITRE1 : MATERIEL ET METHODES.....	52
1.1. MATERIEL :	53
1.1.1. MICROORDINATEUR :	53
1.1.2 PROGRAMMES :	53
1.1.3. LES BANQUES DES DONNEES :	55
1.2. METHODES :	56
1.2.1. DOCKING MOLECULAIRE :	56
1.2.2 .ETAPES D'AMARRAGE MOLECULAIRE :	58
1.2.3. ANALYSE DES RESULTATS :	59
1.2.4. CRIBLAGE ADME/TOX :	59
CHAPITRE 2 : RESULTATS ET DISCUSSION.....	61
2. RESULTATS ET DISCUSSION :	62
2.1. TEST DE FIABILITE DU PROGRAMME AUTO DOCK VINA :	62
2.1.1. L'ANALYSE VISUELLE :	62
2.2. ETUDE DES INTERACTIONS 5KIR-ROFECOXIB :	63

2.3. AMARRAGE MOLECULAIRE D'UNE COLLECTION DE MOLECULES :.....	64
2.4. ETUDE D'INTERACTION DES MEILLEURS ANALOGUES :.....	67
2.4.1. VISUALISATION DE L'ANALOGUE 1 :	67
2.4.2. VISUALISATION DE L'ANALOGUE 2 :	69
2.4.3. VISUALISATION DE L'ANALOGUE 3 :	71
2.4.4. VISUALISATION DE L'ANALOGUE 4 :	73
2.4.5. VISUALISATION DE L'ANALOGUE 5 :	75
2.4.6. VISUALISATION DE L'ANALOGUE 6 :	77
2.4.7. VISUALISATION DE L'ANALOGUE 7:	79
2.4.8. VISUALISATION DE L'ANALOGUE 8 :	81
2.5 RESULTAT FILTRAGE ADME/TOX :	82
2.5.1 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :	82
2.5.2 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES :	84
2.5.3 TOXICITE AIGÜE :	86
CONCLUSION :	88
REFERENCE :	6

ANNEXES :

Résumé:

Résumé :

Pour contourner les limites du criblage expérimental, une nouvelle approche alternative basée principalement sur des techniques informatiques a été envisagée : c'est le criblage virtuel. Cette approche permet de modéliser les interactions entre une protéine et des milliers de candidats moléculaires. Dans notre étude, nous avons utilisé le programme Autodock vina intégré dans PyRx afin de rechercher de nouveaux inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 ; cible thérapeutique validée pour le traitement de l'inflammation. Le criblage virtuel de la pipérine et de 199 analogues structuraux appartenant à la chimiothèque Pubchem fait ressortir les composés : ID 49863306, ID 4779678, ID 2551846, ID 53302716, ID 821043, ID 139023730 et deux molécules schématisées par chemsketh comme nouveaux inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 avec les scores respectifs de -10.7,-10.1,-10.1,-9.6,-9.6,-9.6,-9.7,-9.6 Kcal/Mole. L'application de la règle de Lipinski, la vérification de la solubilité dans l'eau, l'accessibilité à la synthèse, les paramètres pharmacocinétiques, ainsi que les tests de toxicité potentielle nous renseignent de manière positive sur les propriétés ADME/tox de ces nouvelles molécules.

Mots clés : Pipérine, Autodockvina, cyclooxygénase-2, PyRx.

Abstract:

To circumvent the limits of experimental screening, a new alternative approach based mainly on computer techniques has been considered: virtual screening. This approach makes it possible to model the interactions between a protein and thousands of molecular candidates. In our study, we used the Autodock vina program integrated in PyRx to look for new cyclooxygenase-2 inhibitors; validated therapeutic target for the treatment of inflammation. The virtual screening of piperine and 199 structural analogues belonging to the Pubchem chemolibrary highlights the compounds: ID 49863306, ID 4779678, ID 2551846, ID 53302716, ID 821043, ID 139023730 and two chemsketh-mapped molecules as novel cyclooxygenase-2 inhibitors with respective scores of -10.7,-10.1,-10.1,-9.6,-9.6,-9.6,-9.7,-9.6 Kcal/Mole. Application of the Lipinski rule, verification of solubility in water, accessibility to synthesis, pharmacokinetic parameters, and potential toxicity tests provide positive information on the ADME/tox properties of these new molecules.

Keywords: Piperine, Autodockvina, cyclooxygenase-2, PyRx.