

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



Université de CONSTANTINE 3

Salah Bounider

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

MÉMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

THEME

*Conception in silico de nouveaux analogues amides et esters
d'acide pipérique en vue d'une application antibactérienne.*

Sous la Direction de : Dr. GUEROUI Mehdi

Présenté par :

GHEDDAR Chahrazad LAOUICI Roufida CHALAL Nesrine MOUADJI Aida

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr LAALAOUNA.A

Examineur :Dr TITEL .F

Promotion 2022

Table des matières

Liste des figures	v
Liste des tableaux	viii
Liste des équations	iv
Listes des abréviations	v
Introduction	1
RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	3
CHAPITRE I	4
BACTERIES ET MALADIES INFECTIEUSES	4
1. Les bactéries :	5
1.1. Définition:	5
1.2. Structure :	5
1.2.1. Membrane plasmique :	5
1.2.2. Cytoplasme :	6
1.2.3. Nucléoïde :	6
1.2.4. Plasmides :	6
1.2.5. Ribosomes :	7
1.2.6. Flagelles :	7
1.2.7. Pilis :	8
1.2.8. Capsule :	8
1.2.9. Paroi bactérienne :	9
1.3. Classification des bactéries :	10
1.3.1. Bactéries gram positives :	10
1.3.2. Bactéries gram négatives :	11
1.4. Cibles bactériennes et ATB:	11
1.4.1. Paroi bactérienne :	11
1.4.2. Synthèse protéique:	11
1.4.3. Génome bactérien :	12
1.4.4. Membrane interne :	13
1.5. LES MALADIES INFECTIEUSES	13
1.5.1. Définition :	13
1.5.2. Bactéries et pathologies:	14

CHAPITRE II :	18
LA PIPÉRINE	18
1. Données chimiques :	19
1.1. Structure chimique :	19
1.1.1. Nomenclature et dénomination :	20
1.1.2. Caractérisation physique et chimique :	21
1.2. Synthèse chimique :	21
1.3. Méthodes d'extraction :	22
1.4. Relation structure activité :	23
1.4.1. Activité sur les récepteurs TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) :	24
1.4.2. Activité inhibitrice de la pompe à efflux NorA :	25
1.4.3. Effet sur le CYP450 :	25
1.5. Les données pharmacologiques :	26
1.5.1. Absorption et métabolisme :	26
1.5.2. Distribution :	27
1.5.3. Elimination :	27
1.6. Activités Biologiques :	28
1.6.1. Effet oxydatif :	28
1.6.2. Activité anti-inflammatoire :	29
1.6.3. Activité antimicrobienne de la pipérine :	30
1.6.4. Activité anticancéreuse :	31
1.6.5. Activité antithyroïdienne :	32
1.6.6. Activité antidiabétique :	33
1.6.7. Activité antiépileptique et anti-convulsivante :	33
1.6.8. Effets sur le système gastro-intestinal :	34
1.7. Étude clinique :	34
CHAPITRE III	38
DOCKING MOLÉCULAIRE	38
1. La modélisation moléculaire :	39
2. Amarrage moléculaire (ou docking) :	40
3. Les différents types de docking moléculaire :	41
3.1. Docking avec ligand rigide :	41

3.2. Docking avec ligand flexible :	42
4. Les algorithmes des logiciels :	42
4.1. Algorithmes de recherche :	42
4.1.1. Recherche aléatoire ou stochastique :	42
4.1.2. Recherche systématique :	44
4.1.3. La recherche déterministe :	44
4.2. Algorithmes de scoring:	44
4.2.1. Fonctions de score empirique:	45
4.2.2. Fonctions basées sur les connaissances :	45
4.3. Les fonctions de score basées sur les champs de force :	45
5. Types d'interactions protéine- ligands :	46
5.1. La force de Van der Waals :	46
5.2. La liaison hydrogène :	47
5.3. La liaison ionique:	47
5.4. Les interactions hydrophobes :	48
6. Programmes du docking les plus cités :	49
7. Limites du docking moléculaire :	49
PARTIE PRATIQUE	51
CHAPITRE I	53
EQUIPEMENTS ET METHODES	53
1. Equipements	54
1.1. Microordinateur :	54
1.2. Logiciels :	54
1.2.1. Chems sketch :	54
1.2.2. Avogadro:	54
1.2.3. Discovery studio :	55
1.2.4. Autodock tools :	55
1.2.5. ZincPharmer	55
1.3. Serveur online :	56
1.3.1. SwissADME :	56
1.3.2. CASTp (Computed Atlas of Surface Topography of proteins)	57
1.4. Banques des données :	57
1.4.1. «PDB» (Protein Data Bank) :	57
2. Méthode:	58

2.1. Etude ADME des ligands :	58
2.2. Étude de docking moléculaire :	58
2.2.1. Préparation de la protéine :	59
2.2.2. Préparation des ligands :	61
2.2.3. Étapes d'amarrage moléculaire :	65
2.2.4. Analyse des résultats :	69
CHAPITRE II:	71
RESULTATS ET DISCUSSION	71
1. Étude ADME des ligands :	72
1.1. Propriétés physico-chimiques :	72
1.2. Propriétés pharmacocinétiques :	76
2. Test de fiabilité du protocole de docking moléculaire par Auto Dock 4.2 :	78
2.1. RMSD : L'écart quadratique moyen ou (rootmean square deviation).	78
2.2. L'analyse visuelle :	79
3. Etude de Docking Moléculaire:	80
3.1. Étude d'interaction de la pipérine :	80
3.2. Etude des interactions des 27 dérivés amides et esters de l'acide pipérique avec les protéines <i>E.Coli</i> (5lj3), <i>Pseudomonas Aerogenosa</i> (6m1s), <i>Staphylococcus Aureus</i> (3vsl), <i>Bacillus subtilis</i> (3zih) :	88
3.2.1. Les analogues amides de l'acide pipérique :	88
3.2.2. Les analogues esters de l'acide pipérique :	130
Conclusion :	164
Bibliographie	164

RÉSUMÉ

Divers antibiotiques ont été développés contre les activités pathogènes des bactéries, mais la résistance à ces médicaments en fait une tâche avantageuse de découvrir des composés avec une activité antibactérienne plus élevée. Ce travail présente une nouvelle approche de la conception de nouveaux antibiotiques, une stratégie appelée « Docking Moléculaire » pour identifier les inhibiteurs les plus puissants contre les enzymes et les protéines bactériennes. Des analogues amides et esters de l'acide pipérique ont été criblés au moyen d'un programme de docking moléculaire « Autodock 4.2 » en définissant la pipérine un alcaloïde du poivre noir qui a déjà prouvée son pouvoir antibactérien comme un ligand de référence. Cette étude nous a permis d'identifier 12 composés qui pourraient être des inhibiteurs potentiels des 4 bactéries cibles. Ces analogues amides et esters ont subi aussi une vérification de leurs propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques avant de lancer leur étude de docking moléculaire, ils ont obtenu des résultats comparativement meilleurs que des antibiotiques commercialisés. Ces résultats peuvent être utilisés pour développer de nouveaux antibiotiques contre les infections avec une meilleure efficacité.

Mots clés : Docking Moléculaire ; Ligand ; Conception de médicaments à base d'un Ligand ; Autodock4.2.

ABSTRACT

Various antibiotics have been developed against bacterial pathogenic activities, but resistance to these drugs makes it an advantageous task to discover compounds with higher antibacterial activity. This work presents a new approach to the design of new antibiotics, a strategy called «Molecular docking» to identify the most powerful inhibitors against bacterial enzymes and proteins. Amide and ester analogues of piperic acid were screened using a molecular docking program “Autodock 4.2” by defining piperine as an alkaloid of black pepper that has already proven its antibacterial power as a reference ligand. This study identified 12 compounds that could be potential inhibitors of the 4 target bacteria. These amide and ester analogues also underwent verification of their physico-chemical and pharmacokinetic properties before launching their molecular docking study, they obtained comparatively better results than marketed antibiotics. These results can be used to develop new antibiotics against infections with better effectiveness.

Keywords: Molecular Docking; Ligand; Ligand-based drug design; Autodock4.2.